

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2026.3.105>

Сравнительный анализ физико-химических характеристик субстанций ранолазина

В.Б. Климашевич, А.И. Жебентяев, В.А. Безносик

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

Вестник ВГМУ. – 2026. – Том 25, №3. – С. 105-114.

Comparative analysis of physicochemical characteristics of ranolazine substances

V.B. Klimashevich, A.I. Zhebentyaev, V.A. Beznosik

State Enterprise "AKADEMFARM", Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2026;25(3):105-114.

Резюме.

В работе представлен сравнительный анализ физико-химических свойств следующих субстанций ранолазина: ранолазина основания Cipla (Индия), ранолазина основания Unichem (Индия), ранолазина дигидрохлорида B&K Technology Group (Китай). Проведено микроскопическое исследование субстанций, определены фармацевтико-технологические характеристики, установлено распределение частиц по размерам (X10, X50, X90), выполнено определение биофармацевтической растворимости в физиологическом диапазоне pH от 1,2 до 6,8, оценена гигроскопичность. Разработана методика определения размеров частиц методом лазерной дифракции: оптимизированное давление воздуха (фактор x1) составило 3,5 бар, оптимизированная скорость подачи (фактор x2) – 40%. В качестве отклика (Y) использовано значение оптической концентрации (Copt). В результате исследований биофармацевтической растворимости установлено, что субстанция ранолазина дигидрохлорида обладает высокой биофармацевтической растворимостью во всем исследуемом диапазоне pH, что позволяет отнести ее к соединениям I класса биофармацевтической системы классификации. При этом биофармацевтическая растворимость ранолазина основания производства компаний Cipla и Unichem – «высокая» в средах растворения со значением pH 1,2 и 4,5, но низкая в среде растворения со значением pH 6,8. Согласно полученным данным, ранолазин основание анализируемых производителей относится к соединениям II класса биофармацевтической системы классификации. Исходя из необходимости нивелирования отличий в физико-химических характеристиках субстанций с целью достижения эквивалентности с оригинальным лекарственным препаратом для разработки генерического лекарственного препарата пролонгированного действия «Ранолазин-НАН, 500 мг» рекомендованы субстанции ранолазина основания производства компаний Cipla (Индия) и Unichem (Индия).

Ключевые слова: ранолазин основание, ранолазин дигидрохлорид, биофармацевтическая растворимость, дозовое число, гигроскопичность, размер частиц.

Abstract.

This paper presents a comparative analysis of the physicochemical properties of the following ranolazine substances: ranolazine base (India), ranolazine base Unichem (India), and ranolazine dihydrochloride B&K Technology Group (China). Microscopic examination of the substances was conducted, pharmaceutical and technological characteristics were determined, particle size distribution (X10, X50, X90) was established, biopharmaceutical solubility was determined in the physiological pH range from 1.2 to 6.8, and hygroscopicity was assessed. A method for particle size determination using laser diffraction has been developed: the optimized air pressure (factor x1) was 3.5 bar, and the optimized feed rate (factor x2) was 40%. The optical concentration (Copt) value was used as the response (Y). Biopharmaceutical solubility studies revealed that ranolazine dihydrochloride exhibits high biopharmaceutical solubility across the entire pH range studied, placing it within Class I of the biopharmaceutical classification system. The biopharmaceutical solubility of ranolazine base manufactured by Cipla and Unichem is high in dissolution media with pH 1.2 and 4.5, but low in a dissolution media

with pH 6.8. According to these data, ranolazine base from these manufacturers is classified as a Class II compound of the biopharmaceutical classification system. Based on the need to level out differences in the physicochemical characteristics of substances in order to achieve equivalence with the original drug, ranolazine base substances manufactured by Cipla (India) and Unichem (India) are recommended for the development of a generic prolonged-release drug "Ranolazine-NAN, 500 mg".

Keywords: ranolazine base, ranolazine dihydrochloride, biopharmaceutical solubility, dose number, hygroscopicity, particle size.

Введение

Фармацевтическая разработка модифицированных форм лекарственных препаратов (ЛП) является комплексной задачей, осложненной многочисленными рисками для проектируемого качества. Поэтому выбор оптимальной активной фармацевтической субстанции (АФС) позволяет существенно снизить риски, связанные со свойствами АФС, что актуально как для оригинальных, так и генерических ЛП.

Известно, что АФС могут представлять собой разные фармацевтически приемлемые соли молекулы действующего вещества, могут отличаться методом синтеза, а следовательно, иметь другой профиль примесей и содержание остаточных органических растворителей. Из-за различий в технологии производства АФС часто различаются формой и размером частиц, а также могут иметь другую полиморфную модификацию или вид оптического изомера и т.д. [1].

Таким образом, эти суммарные отличия могут привести к разбросу физико-химических характеристик (ФХХ) среди АФС разных производителей и даже наличию отличий среди АФС у одного производителя при использовании им дополнительных технологических стадий, например, микронизации. Такие вариации свойств однозначно удлиняют фармацевтическую разработку, а значит и выход ЛП на рынок, что критично в условиях высокой потребности в препарате или при отсутствии оригинального ЛП на рынке.

Разработка ЛП с модифицированным высвобождением действующего вещества, подразумевающая более жесткие подходы к выбору компонентов состава, особенно в случае пролонгированных форм, существенно обременяется при работе с АФС, относящимися ко II или IV классам биофармацевтической системы классификации (БСК) [2, 3]. Размер частиц в таком случае является критическим фактором при выборе АФС из-за его доказанного влияния на скорость и

степень высвобождения действующего вещества исходя из совокупности теоретических (уравнение Нернста-Бруннера) и экспериментальных данных [4, 5].

Согласно актуальным евразийским рекомендациям, необходимо экспериментальное подтверждение класса БСК для АФС, используемой для разработки ЛП, а следовательно определение «биофармацевтической» растворимости (БФР) АФС в физиологическом диапазоне pH от 1,2 до 6,8 [6, 7, 8].

В литературе встречается противоречивая информация о том, к какому классу БСК относится ранолазин: ко II, к III или IV [9, 10, 11]. Это может быть связано с недостатком исследований растворимости и проницаемости ранолазина.

По разным данным для ранолазина характерна pH-зависимая растворимость: при pH 1,0-1,2 она составляет от 0,62 мг/мл до 42,08 мг/мл, при повышении значения pH – она существенно уменьшается [12, 13]. Абсолютная биодоступность составляет – 35-50% с высокой степенью индивидуальной вариабельности [14]. Из литературных источников известно, что биодоступность ранолазина ограничена его растворимостью. Отсюда следует, что с точки зрения классической БСК, ранолазин можно отнести к веществам с низкой проницаемостью, т.е. к III или IV классу. При изучении свойств ранолазина в аспекте более обширной биофармацевтической системы классификации элиминации лекарств (BDDCS), которая учитывает также метаболизм действующих веществ, ранолазин следует отнести к веществам II класса из-за его быстрого и экстенсивного метаболизма в печени и кишечнике (менее 5% ранолазина выделяется в неизменном виде с калом и мочой) [15, 16]. Так как высокая степень метаболизма ранолазина свидетельствует о его высокой степени проницаемости через клеточные мембраны, то его можно отнести к I или II классу БСК [17].

На базовом этапе фармацевтической разработки оригинального ЛП R&D-специалисты

создали капсулы с обычным (немедленным) высвобождением ранолазина, в которых в качестве АФС использовался ранолазин дигидрохлорид. Однако в последствии при клинических исследованиях была зафиксирована как слишком быстрая абсорбция ранолазина, так и слишком быстрый клиренс ранолазина (С_{тах} достигался в течение 1 часа, а период полувыведения составил всего 1,4-1,9 часа), а также выявлена 10-кратная разница между пиковой и минимальной концентрацией ранолазина при режиме дозирования: от 240 мг до 400 мг 3 раза в день, что потребовало разработки лекарственной формы с замедленным во времени высвобождением [18].

Таким образом, подробный анализ ФХХ всех АФС, предполагаемых для использования при выпуске коммерческих серий, является логичным этапом исследований, который позволяет выбрать успешную стратегию процесса фармацевтической разработки.

Цель работы – исследовать ФХХ субстанций ранолазина трех производителей в сравнительном ключе и выбрать оптимальную активную фармацевтическую субстанцию для разработки генерического лекарственного препарата «Ранолазин-НАН, 500 мг, таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой».

Материал и методы

Материалы. Ранолазин основание Unichem (Индия), ранолазин основание Cipla (Индия), ранолазин дигидрохлорид B&K Technology Group (Китай), ацетонитрил для хроматографии, триэтиламин, вода очищенная, вода для хроматографии, хлороводородная кислота, натрия хлорид, натрия гидроксид, натрия дигидрофосфат, фосфорная кислота, уксусная кислота ледяная, натрия ацетат.

Оборудование. Весы электронные Radwag AS 220/C/2/N, термошейкер для микропробирок Biosan T-100, хроматограф жидкостный Agilent 1260 оснащенный DAD-детектором с программным обеспечением Agilent Chemstation, лабораторная центрифуга Sigma 1-14, прибор для определения частиц методом лазерной дифракции HELOS&RODOS/L Sympatec, микроскоп Olympus CX21, цифровая окулярная USB видеокамера Альтами, прибор для определения текучести «ERWEKA GTB», тестер насыпной плотности «ERWEKA SVM202», анализатор влажности «SARTORIUS MA150», климатическая камера Memmert ICH 110L, pH-метр Thermo Orion STAR A111.

Методы. Определение фармацевтико-технологических свойств (ФТС) проводили согласно ГФ РБ [19].

При разработке методики определения распределения частиц методом лазерной дифракции использовали полный факторный эксперимент (ПФЭ) 2², т.е. изменения двух факторов на двух уровнях. В качестве факторов использовали: давление воздуха и скорость подачи. В качестве отклика (выходного параметра) использовали оптическую концентрацию.

Исследование биофармацевтической растворимости проводили в буферных средах с pH 1,2; 4,5; 6,8 [19]. Экспозицию образцов проводили в течение 1 и 24 часов при температуре (37±1)°C с использованием термошейкера. В микропробирку вместимостью 2,0 мл со средой растворения (объем среды растворения 2,0 мл) помещали 16 мг исследуемой субстанции ранолазина (18,7 мг ранолазина дигидрохлорида). Спустя 1 час и 24 часа после начала испытания пробы незамедлительно фильтровали через мембранный фильтр с диаметром пор не более 0,45 мкм из политетрафторэтилена. Далее 0,125 мл фильтрата помещали в колбу объемом 10 мл и доводили до метки растворителем.

Растворитель. Буферный раствор со значением pH 6,0 и ацетонитрил для хроматографии Р в соотношении 65/35 (об/об).

Раствор сравнения. 500 мг ВСО ранолазина растворяли в растворителе, обрабатывали ультразвуком в течение 15 минут, тщательно перемешивали и доводили до 100,0 мл. Далее 1,0 мл полученного раствора помещали в колбу объемом 50 мл и доводили до метки растворителем.

Буферный раствор pH 6,0. 1,0 мл триэтиламина Р растворили в 900 мл воды для хроматографии Р, установили pH=6,0±0,1 с помощью раствора фосфорной кислоты Р, довели объем раствора до 1000 мл тем же растворителем.

Условия хроматографирования. Колонка Zorbax Eclipse Plus C18, длиной 250 мм и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм или аналогичная; подвижная фаза: (буферный раствор pH 6,0: ацетонитрил для хроматографии Р) – (65:35; об/об); скорость подвижной фазы: 1,0 мл/мин; температура колонки: 25°C; длина волны детектора: 225 нм; объем вводимой пробы: 20 мкл; время хроматографирования: 20 мин.

Подтвердили стабильность растворов в течение 24 часов при температуре (20±5)°C.

Значения БФР субстанций рассчитывали по формуле 1:

$$S = \frac{S_i \times c_{st} \times 10 \times P \times (100 - w)}{S_{st} \times 100 \times 100 \times 0,125}, \quad (1),$$

где:

S – БФР, в миллиграммах/миллилитр;

S_i – площадь пика ранолазина на хроматограмме испытуемого раствора;

S_{st} – площадь пика ранолазина на хроматограмме раствора сравнения;

C_{st} – концентрация ранолазина в растворе сравнения, в миллиграммах/миллилитр;

W – содержание воды в ВСО, в процентах;

P – содержание ранолазина в ВСО, в процентах.

Расчет дозового числа проводили по формуле 2:

$$D_0 = \frac{250 \times S}{D_{max}}, \quad (2),$$

где:

S – биофармацевтическая растворимость, в миллиграммах/миллилитр;

D_{max} – максимальная разовая терапевтическая доза ЛП.

Критерий приемлемости для классификации БФР: при $D_0 \geq 1$ субстанция является высоко растворимой.

Изучение гигроскопичности проводили при температуре $(25 \pm 2)^\circ\text{C}$ и относительной влажности $(80 \pm 5)\%$. Время экспозиции – 24 часа. При оценке гигроскопичности оценивали изменение в массе испытуемого образцов субстанций ранолазина [19].

Результаты

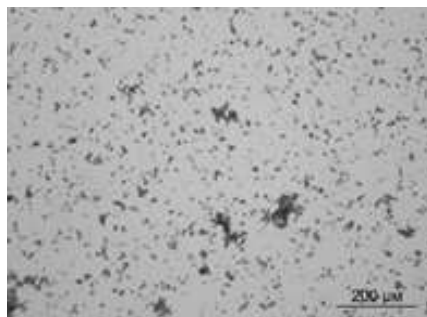
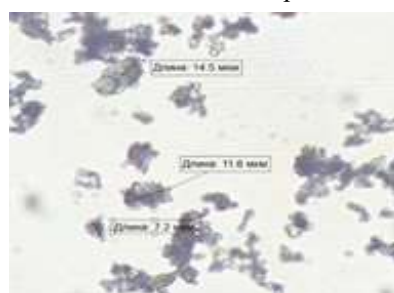
Микроскопия. Проведен микроскопический анализ субстанций ранолазина трех производителей (рис. 1).

Увеличение в 10 раз

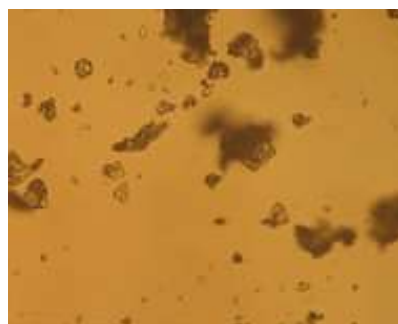
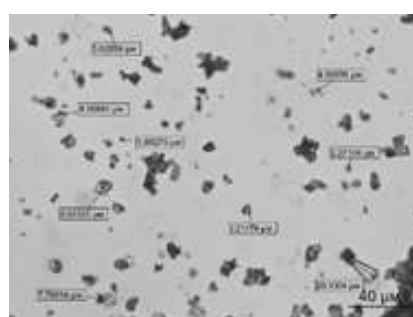


Ранолазин основание Cipla, Индия

Увеличение в 40 раз



Ранолазин основание Unichem, Индия



Ранолазин дигидрохлорид B&K Technology Group, Китай



Рисунок 1 – Фотографии субстанций ранолазина с различным увеличением

Таблица 1 – Фармацевтико-технологические характеристики субстанций ранолозина

Фармацевтико-технологическая характеристика	Результат		
	Cipla	Unichem	B&K
Сыпучесть (текучесть), г/с через воронку с диаметром отверстия 10 мм	0,68-0,71	0,59-0,62	1,2-3,5
Сыпучесть (текучесть), г/с через воронку с диаметром отверстия 15 мм	2,1-3,02	1,98-3,07	3,8-5,94
Сыпучесть (текучесть), г/с через воронку с диаметром отверстия 25 мм	4,6-7,65	3,89-8,14	20,12-30,47
Насыпная плотность (плотность до усадки), г/мл	0,198	0,187	0,478
Плотность после усадки, г/мл	0,313	0,298	0,574
Угол естественного откоса, °	47-57	49-58	37-38
Отношение Хауснера	1,58	1,59	1,2
Коэффициент сжимаемости, %	36,74	37,25	16,72
Потеря в массе при высушивании при 105°C	0,57	0,25	0,31

При микроскопическом исследовании установлено, что субстанции ранолозина представляют собой пластинчатые частицы трапецевидной формы, некоторые из частиц образуют друзы. Субстанция ранолозина дигидрохлорида выглядит значительно крупнее двух других образцов.

Данные о полиморфизме и оптической изомерии. Из данных DMF производителей известно, что субстанции ранолозина основания представляют собой полиморфные модификации: Form I. Также эти субстанции представляют собой рацематы.

Исследование ФТС. Определены фармацевтико-технологические характеристики трех субстанций ранолозина: результаты приведены в таблице 1.

Согласно данным таблицы 1, сыпучесть двух субстанций ранолозина основания – слабая, при этом сыпучесть субстанции ранолозина дигидрохлорида – умеренная.

Определение размеров частиц. Для оптимизации параметров методики определения размеров частиц методом лазерной дифракции использован ПФЭ 2².

Верхний уровень для фактора x1 (давление воздуха (P), бар) – 6,0 – выбран исходя из максимально допустимого значения этого параметра на приборе. Нижний уровень (1,0 бар) фактора x1 выбран исходя из минимально допустимого значения этого параметра на приборе. Верхний уровень фактора x2 (скорость подачи (СП), %) – 80%

– выбран исходя из максимально допустимого значения этого параметра на приборе, а нижний уровень x2 (40%) выбрали исходя из рекомендаций по работе с прибором.

В качестве отклика (Y) использовали значение оптической концентрации (Сопт). Критерий оптимального значения оптической концентрации составляет: 5-15%.

В таблице 2 приведена матрица планирования ПФЭ, выраженная в кодированных единицах (-1 – нижний уровень фактора, 1 – верхний уровень фактора) и средние результаты для выходного параметра $\bar{Y}$ (Сопт).

Из таблицы 2 видно, что для проведения ПФЭ понадобилось 4 отдельных опыта. После проведения экспериментов, вычисления значимых коэффициентов, получены следующие уравнения регрессии для отклика (Y) 3 и 4:

$$Y=9,28+4,71X_1-2,7X_2-1,23X_1X_2 \quad (3),$$

$$Y=5,6+3,36P-0,05СП-0,02PСП \quad (4),$$

Уравнение 3 представляет собой уравнение регрессии в кодированных координатах, уравнение 4 – в натуральных координатах.

Таким образом, исходя из уравнения регрессии можно сделать вывод, что увеличение давления с 1% до 6% повышает оптическую концентрацию, но при этом эффект ослабляется парным взаимодействием факторов. Изменение скорости подачи от 40% до 80% оказывает слабый отрицательный эффект. Совместное влияние факторов оказывает отрицательный эффект на оптическую

Таблица 2 – Матрица планирования эксперимента

Эксперимент	X ₁	X ₂	X ₁ ·X ₂	P, бар	СП, %	$\bar{Y}$
1	-1	-1	+1	1,0	40	6,03
2	+1	-1	-1	6,0	40	17,92
3	-1	+1	-1	1,0	60	3,1
4	+1	+1	+1	6,0	60	10,06

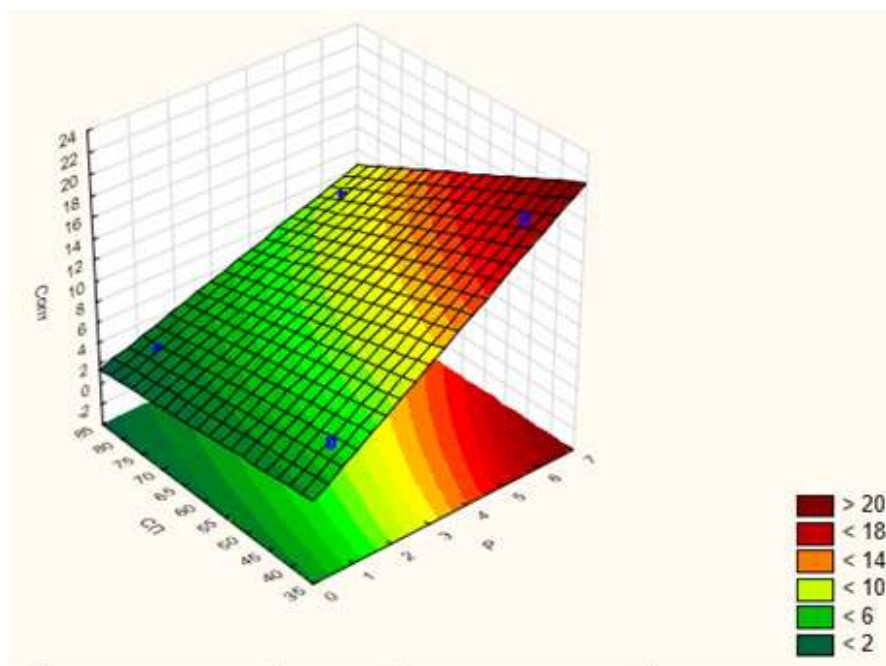


Рисунок 2 – 3Д график, построенный согласно уравнению регрессии

концентрацию. Модель по расчетам – адекватна. На рисунке 2 представлена поверхность, построенная согласно уравнению регрессии в натуральных координатах.

Как видно из рисунка 2, чтобы достичь оптимальной оптической концентрации от 6% до 14%, необходимо устанавливать давление в диапазоне от 1 бар до 3,5 бар и скорость подачи – от 40% до 75%. Таким образом, основываясь на полученных результатах, могут быть рекомендованы следующие параметры прибора для методики определения частиц методом лазерной дифракции: $P=3,5$ бар, $СП=60\%$. Используя выбранные параметры методики, получены интегральные графики и плотности распределения частиц субстанций ранолазина трех производителей. Также в ходе апробации методики осуществлен подбор оптимальных линз для каждого из образцов: для субстанций Cipla и Unichem использована линза R1, для субстанции B&K Technology Group – R5. Результаты приведены на рисунке 3, на котором видно, что две из исследуемых субстанций (Cipla и Unichem) являются микронизированными ($X_{90}<20$ мкм), субстанция B&K Technology Group имеет размер частиц X_{99} : 291,72 мкм.

В таблице 3 приведены результаты распределения частиц по размерам (X_{10} , X_{50} , X_{90}) для трех субстанций ранолазина.

Определение БФР. Испытание проведено в трех повторностях для каждой из сред растворе-

ния. Растворимость ранолазина определена спустя 1 час и 24 часа после начала теста. Так как наибольшая единоразовая терапевтическая доза ранолазина составляет 1000 мг в день, то для расчета дозового числа использована именно эта дозировка. Данное количество ранолазина должно растворяться в 250 мл среды или меньшем объеме, чтобы считаться высоко растворимым соединением.

Результаты определения БФР представлены в таблицах 4-6 для субстанций ранолазина производства: Cipla, Unichem и B&K Technology Group соответственно.

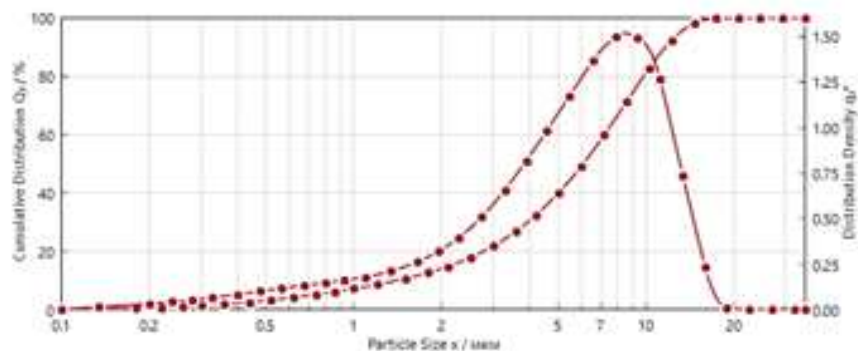
Как видно из таблиц 4-6, растворимость субстанций ранолазина отличается, поэтому для определения класса по БКС следует использовать наименьшую измеренную растворимость в исследуемом диапазоне pH 1,2-6,8.

Визуализация результатов исследования БФР после 24 часов экспозиции в термошейкере приведена на рисунке 4.

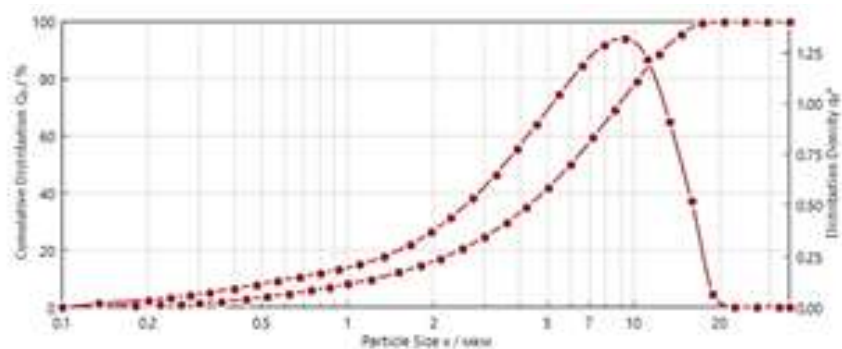
Гигроскопичность. В результате испытаний гигроскопичности трех образцов установлено, что все исследуемые субстанции ранолазина слегка гигроскопичны согласно ГФ РБ, так как прирост влаги составил от 0,23% до 0,37%.

Обсуждение

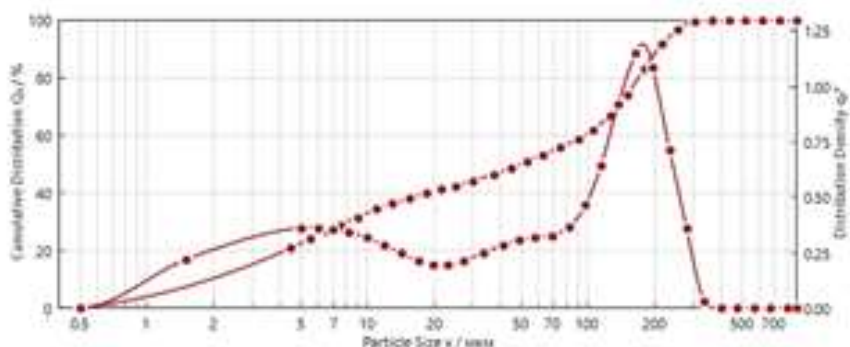
В ходе сравнительного анализа ФХХ АФС ранолазина разных производителей установлено



Ранолазин основание Cipla, Индия



Ранолазин основание Unichem, Индия



Ранолазин дигидрохлорид B&K Technology Group, Китай

Рисунок 3 – Интегральные графики и плотности распределения, полученные в результате исследования субстанций ранолазина

Таблица 3 – Распределение частиц по размерам субстанций ранолазина

Параметр	Размер частиц, мкм		
	Cipla	Unichem	B&K
X10	1,42	1,24	2,42
X50	6,1	6,01	49,32
X90	11,71	12,71	208,08
Сопт	10,03	10,81	11,49

существенное различие в таких характеристиках, как распределение частиц по размеру и БФР.

В результате исследований установлено, что БФР ранолазина дигидрохлорида высокая во всем исследуемом диапазоне pH, несмотря на крупный размер частиц. Согласно полученным

данным, ранолазина дигидрохлорид следует отнести к соединениям I класса БСК.

При этом БФР ранолазина основания производства компаний Cipla и Unichem высокая в средах растворения со значением pH 1,2, 4,5 и низкая в среде растворения со значением pH 6,8.

Таблица 4 – Результаты исследования биофармацевтической растворимости ранолазина производства Cipla

Среда растворения	Время проведения испытания, ч	Растворимость, мг/ мл (среднее значение)	D0	Растворимость «высокая/ низкая»
pH 1,2	1	9,1235	2,281	высокая
	24	9,0392	2,26	высокая
pH 4,5	1	8,1441	2,036	высокая
	24	8,7241	2,181	высокая
pH 6,8	1	1,2758	0,319	низкая
	24	1,2627	0,316	низкая

Таблица 5 – Результаты исследования биофармацевтической растворимости ранолазина производства Unichem

Среда растворения	Время проведения испытания, ч	Растворимость, мг/ мл (среднее значение)	D0	Растворимость «высокая/ низкая»
pH 1,2	1	9,3273	2,332	высокая
	24	9,4635	2,366	высокая
pH 4,5	1	7,9871	1,997	высокая
	24	9,4861	2,372	высокая
pH 6,8	1	1,2597	0,315	низкая
	24	1,2495	0,312	низкая

Таблица 6 – Результаты исследования биофармацевтической растворимости ранолазина дигидрохлорида производства B&K Technology Group

Среда растворения	Время проведения испытания, ч	Растворимость, мг/ мл (среднее значение)	D0	Растворимость «высокая/ низкая»
pH 1,2	1	7,8054	1,951	высокая
	24	7,6728	1,918	высокая
pH 4,5	1	8,2442	2,061	высокая
	24	8,1646	2,041	высокая
pH 6,8	1	7,7262	1,932	высокая
	24	9,0769	2,269	высокая

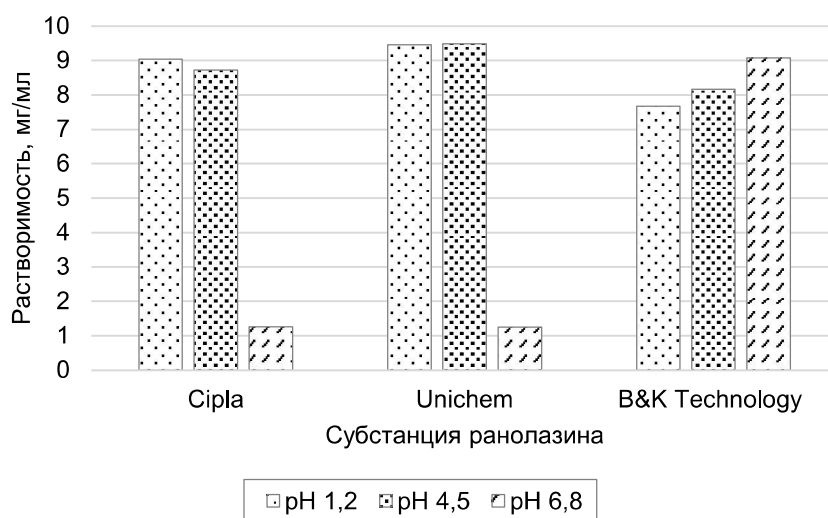


Рисунок 4 – Диаграмма растворимости субстанций ранолазина в зависимости от pH среды

Согласно полученным данным, ранолазин основание исследуемых производителей относится к соединениям II класса БСК, что релевантно литературным данным.

Заключение

На основании полученных результатов можно сделать вывод о том, что для фармацевтической разработки генерического ЛП «Ранолазин-НАН» могут быть рекомендованы субстанции ранолазина основания производства компаний Cipla и Unichem. Несмотря на принадлежность данных субстанций ко II классу БСК, их использование целесообразно для обеспечения эквивалентности в исследованиях *in vitro* и *in vivo* с оригинальным ЛП «Ранекса», так как в его составе содержится аналогичная форма ранолазина. При использовании в качестве АФС ранолазина дигидрохлорида риски неэквивалентности с оригинальным ЛП возрастают из-за критических отличий ФХХ данной субстанции в сравнении с ранолазином в форме свободного основания.

Литература

1. Yadavalli, V. Green aspects of scale-up synthesis of some APIs, drug candidates under development or their critical intermediates / V. Yadavalli, R. Kambhampati // Applications of nanotechnology for green synthesis / ed. I. A. M. Asiri. Switzerland Springer, 2020. Ch. 7. P. 145–190. DOI: 10.1007/978-3-030-44176-0_7
2. Демина, Н. Б. Биофармацевтическая классификационная система как инструмент разработки дизайна и технологии лекарственной формы / Н. Б. Демина // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2017. № 2. С. 56–60.
3. Pharmaceutical solid form selection: a recent review and data tapestry / R. Docherty, A. A. Moldovan, A. G. P. Maloney [et al.] // Crystal Growth & Design. 2023. Vol. 26, № 10. P. 4078–4093. DOI: 10.1021/acs.cgd.5c01420
4. A refined thin-film model for drug dissolution considering radial diffusion – simulating powder dissolution / K. Salish, C. So, S. H. Jeong [et al.] // Pharmaceutical research. 2024 May. Vol. 41, № 5. P. 947–958. DOI: 10.1007/s11095-024-03696-0
5. Flexible modelling of the dissolution performance of directly compressed tablets / N. Maclean, J. A. Armstrong, M. A. Carroll [et al.] // International journal of pharmaceutics. 2024 May. Vol. 656. Apr. 124084. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2024.124084
6. ICH M9 guideline in development on biopharmaceutics classification system-based biowaivers: an industrial perspective from the IQ Consortium / P. Bransford, J. Cook, M. Gupta [et al.] // Molecular pharmaceutics. 2020 Feb. Vol. 17, № 2. P. 361–372. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.9b01062
7. О Руководстве по фармацевтической разработке лекарственных средств : рекомендация Коллегии Евраз. эконом. комиссии от 11 нояб. 2025 г. № 30 // Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь. URL: <https://pravo.by/document/?guid=3871&p0=F02500278> (дата обращения: 11.06.2026).
8. Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза : решение Совета Евраз. эконом. комиссии от 3 нояб. 2016 г. № 85 : с изм. и доп. от 28 авг. 2023 г. // Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь. URL: <https://pravo.by/document/?guid=3871&p0=F91600340> (дата обращения: 11.06.2026).
9. Deepika, D. Formulation and evaluation of film coated ranolazine sustained release matrix tablets / D. Deepika // International journal of applied pharmaceutical sciences. 2015. Vol. 2, № 5. P. 38–53.
10. LIPOID SPC-3-based coprecipitates for the enhancement of aqueous solubility and permeability of ranolazine / D. R. Telange, S. A. Ukey, A. T. Hemke [et al.] // Journal of pharmaceutical innovation. 2020 Jul. Vol. 16. P. 643–658.
11. Australian public assessment report for ranolazine / Australian government department of health. Australia, 2018. URL: <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-ranolazine-180220.pdf> (date of access: 11.06.2026).
12. A QBD with the fractional factorial design was used to match the similarity between ranolazine extended-release tablets 500 mg and 1000 mg / S. Jonna, H. R. Bapatu, P. Subbappa, K. Saravanan // International journal of applied pharmaceutics. 2023. Vol. 15, № 2. P. 98–105. DOI: 10.22159/ijap.2023v15i2.47241
13. Bhargavi, N. Optimization of formulation variables of ranolazine extended-release tablets by 3{2} full factorial design / N. Bhargavi, Z. Chandarana, S. Pranav // Pharmagene. 2013 Sep. Vol. 1, № 2. P. 1–10.
14. Ранолазин-НАН : инструкция по применению. URL: <https://academpharm.by/catalog/ranolazin-NAN/> (дата обращения: 11.06.2026).
15. Ranexa. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/021526s0351bl.pdf (дата обращения: 11.06.2026).
16. Bocci, G. State of the art and uses for the Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System (BDDCS) : new additions, revisions, and citation references / G. Bocci, T. I. Oprea, L. Z. Benet // American association of pharmaceutical scientists journal. 2022 Feb. Vol. 24, № 2. P. 37. DOI: 10.1208/s12248-022-00687-0
17. Benet, L. Z. Solubility-permeability interplay in facilitating the prediction of drug disposition routes, extent of absorption, food effects, brain penetration and drug induced liver injury potential / L. Z. Benet // Journal of pharmaceutical sciences. 2023 Sep. Vol. 112, № 9. P. 2326–2331. DOI: 10.1016/j.xphs.2023.07.006
18. Jerling, M. Clinical pharmacokinetics of ranolazine / M. Jerling // Clinical pharmacokinetics. 2006. Vol.45, № 5. P. 469–491. DOI: 10.2165/00003088-200645050-00003
19. Государственная фармакопея Республики Беларусь : (ГФ РБ II) : разраб. на основе Европ. Фармакопеи : в 2 т. : введ. в действие с 1 янв. 2013 г. приказом М-ва здравоохранения РБ от 25.04.2012 г. № 453 / под общ. ред. А. А. Шерякова. Молодечно : Победа, 2012. Т. 1 : Общие методы контроля качества лекарственных средств. 1217 с.

Поступила 25.05.2026 г.

Принята в печать 19.06.2026 г.

References

1. Yadavalli V, Kambhampati R. Green aspects of scale-up synthesis of some APIs, drug candidates under development or their critical intermediates. In: Asiri IAM, ed. Applications of Nanotechnology for Green synthesis. Switzerland Springer; 2020. Ch 7. P. 145-190. doi: 10.1007/978-3-030-44176-0_7
2. Demina NB. Biopharmaceutical classification system as a tool for design and technology development of drug forms. *Razrabotka i Pegistratsiya Lekarstvennykh Sredstv*. 2017;(2):56-60. (In Russ.).
3. Docherty R, Moldovan AA, Maloney AGP, Pidcock E, O'Connor G, Back KR, et al. Pharmaceutical solid form selection: a recent review and data tapestry. *Crystal Growth & Design*. 2023;26(1):4078-4093. doi: 10.1021/acs.cgd.5c01420
4. Salish K, So C, Jeong SH, Hou HH, Mao C. A refined thin-film model for drug dissolution considering radial diffusion – simulating powder dissolution. *Pharmaceutical Research*. 2024 May;41(5):947-958. doi: 10.1007/s11095-024-03696-0
5. Maclean N, Armstrong JA, Carroll MA. Flexible modelling of the dissolution performance of directly compressed tablets. *International Journal of Pharmaceutics*. 2024 May;656:124084. doi: 10.1016/j.ijpharm.2024.124084
6. Bransford P, Cook J, Gupta M, Haertter S, He H, Ju R, et al. ICH M9 guideline in development on biopharmaceutics classification system-based biowaivers: an industrial perspective from the IQ Consortium. *Molecular Pharmaceutics*. 2020 Feb;17(2):361-372. doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.9b01062
7. On the Guide to Pharmaceutical Drug Development: rekomendatsiya Kollegii Evraz ekonom komissii ot 11 noyab 2025 g № 30. *Natsional'nyi pravo-voi Internet-portal Respubliki Belarus*. URL: <https://pravo.by/document/?guid=3871&p0=F02500278> [Accessed 11th June 2026]. (In Russ.).
8. Rules for conducting bioequivalence studies of drug preparations within the framework of the Eurasian Economic Union: reshenie Soveta Evraz ekonom komis-sii ot 3 noyab 2016 g № 85: s izm i dop ot 28 avg 2023 g. *Natsional'nyi pravovoi Internet-portal Respubliki Belarus*. URL: <https://pravo.by/document/?guid=3871&p0=F91600340> [Accessed 11th June 2026]. (In Russ.).
9. Deepika D. Formulation and evaluation of film coated ranolazine sustained release matrix tablets. *International Journal of Applied Pharmaceutical Sciences*. 2015;2(5):38-53.
10. Telange DR, Ukey SA, Hemke AT, Umekar MJ, Pethe AM, Kharkar PS. LIPOID SPC-3-based coprecipitates for the enhancement of aqueous solubility and permeability of ranolazine. *Journal of Pharmaceutical Innovation*. 2020 Jul;16:643-658.
11. Australian government department of health. Australian public assessment report for ranolazine. Australia; 2018. URL: <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-ranolazine-180220.pdf> [Accessed 11th June 2026].
12. Jonna S, Bapatu HR, Subbappa P, Saravanan K. A QBD with the fractional factorial design was used to match the similarity between ranolazine extended-release tablets 500 mg and 1000 mg. *International Journal of Applied Pharmaceutics*. 2023;15(2):98-105. doi: 10.22159/ijap.2023v15i2.47241
13. Bhargavi N, Chandarana Z, Pranav S. Optimization of formulation variables of ranolazine extended-release tablets by 3 {2} full factorial design. *Pharmagene*. 2013 Sep;1(2):1-10.
14. Ranolazin-NAN: instruktsiya po primeneniyu. URL: <https://academpharm.by/catalog/ranolazin-NAN/> [Accessed 11th June 2026]. (In Russ.).
15. Ranexa. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/021526s0351bl.pdf [Accessed 11th June 2026]. (In Russ.).
16. Bocci G, Oprea TI, Benet LZ. State of the art and uses for the Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System (BDDCS): new additions, revisions, and citation references. *American Association of Pharmaceutical Scientists Journal*. 2022 Feb;24(2):37. doi: 10.1208/s12248-022-00687-0
17. Benet LZ. Solubility-permeability interplay in facilitating the prediction of drug disposition routes, extent of absorption, food effects, brain penetration and drug induced liver injury potential. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2023 Sep;112(9):2326-2331. doi: 10.1016/j.xphs.2023.07.006
18. Jerling M. Clinical pharmacokinetics of ranolazine. *Clinical Pharmacokinetics*. 2006;45(5):469-491. doi: 10.2165/00003088-200645050-00003
19. Sheryakov AA, red. *State Pharmacopoeia of the Republic of Belarus: (GF RB II): razrab na osnove Evrop Farmakopei: v 2 t: vved v deistvie s 1 yanv 2013 g prikazom M-va zdravookhraneniya RB ot 25.04.2012 g № 453. Molodechno, RB: Pobeda; 2012. T 1: General methods of quality control of medicines. 1217 p. (In Russ.).*

Submitted 25.05.2026

Accepted 19.06.2026

Сведения об авторах:

Климашевич Виктория Борисовна – ведущий технолог лаборатории технологии готовых лекарственных форм отдела научных исследований и разработок, ГП «АКАДЕМФАРМ», e-mail: alkiona9@mail.ru;

А.И. Жебентяев – доктор фармацевтических наук, профессор;

В.А. Безносик – химик лаборатории фармацевтических исследований, ГП «АКАДЕМФАРМ».

Information about authors:

Viktoriya B. Klimashevich – leading technologist of the Laboratory of Finished Dosage Forms Technology of the Research and Development Department, State Enterprise “AKADEMFARM”, e-mail: alkiona9@mail.ru;

A.I. Zhebentyaev – Doctor of Pharmaceutical Sciences, professor;

V.A. Beznosik – chemist of the Pharmaceutical Research Laboratory, State Enterprise “AKADEMFARM”.