



Производство и тестирование мультипартикулярных систем: современное состояние

Валентин Могилюк, к. фарм. н. Valentyn.Mohylyuk@gmail.com



По прочтении данной публикации Вы получите представление о том, что собой представляют мультипартикулярные системы и какие пероральные лекарственные формы (ЛФ) к ним относятся. Кроме того, мы постараемся устранить путаницу в аббревиатурах, которая произошла вследствие «сложностей» перевода, расскажем об эволюции использования мультипартикулярных ЛФ, их преимуществах и основных методах производства. Отдельно остановимся на передовых методах анализа, которые могут существенно облегчить и ускорить процесс разработки и изучения препаратов сравнения.

Аббревиатуры и путаница.

Положение дел

Англоязычная аббревиатура MUPS (multi-unit pellet-system или multiunit particulate system) довольно часто встречается в научной и научно-популярной фармацевтической литературе для обозначения мультипартикулярных систем. Помимо упомянутых названий используют также синонимичные по значению термины: multiparticulate system, multi-unit systems, multiple unit tablet

(MUT), tablet of multi-unit pellet system (TMUPS) и некоторые другие. Путаницу при использовании сокращения MUPS вносят и названия препаратов производства компании AstraZeneca, инкорпорировавшие в название MUPS® в качестве торговой марки, как, например, таблетки LOSEC® MUPS®, содержащие спрессованные кишечнорастворимые пеллеты омепразола [1]. Дополнительную неразбериху вносит транслитерация подобных названий, результирующая в ЛОСЕК® МАПС®, которая отдаляет причастного к использованию продукта специалиста и потребителя от физического понимания аббревиатуры MUPS/МАПС. Получается, что следуя той же логике, Esomeprazol MUT Sandoz® должен быть преобразован в Эзомепразол МАТ Сандоз®. Разбирая аббревиатуры, трудно обойти стороной такой мировой блокбастер, принадлежащий компании AstraZeneca, как Betaloc® ZOK, именуемый у нас Беталок® ЗОК. Данный препарат также является мультипартикулярной системой и представляет собой пеллеты с пролонгированным высвобождением действующего вещества, спрессован-

ные в таблетку, которая, в свою очередь, покрыта оболочкой, облегчающей проглатывание [2]. В отличие от MUPS, MUT или TMUPS аббревиатура ZOK в данном случае обозначает zero order kinetics, то есть кинетику нулевого порядка, описывая характер высвобождения действующего вещества, а не структурные особенности ЛФ.

К сожалению, в постсоветских странах, долгое время разделявших единую парадигму функционирования фармацевтической отрасли и отставших от передовых западных стран в развитии фармацевтического оборудования и сопряженных технологий, даже сегодня не все специалисты, принимающие участие в разработке и производстве, в достаточной мере знакомы с мультипартикулярными системами. Поэтому не стоит удивляться, что наше медицинское и фармацевтическое сообщество, коммуницирующее с пациентом, не знает или в недостаточной мере владеет информацией об их отличиях и преимуществах. При этом использование очевидных преимуществ мультипартикулярных систем может позволить компаниям выгодно позиционироваться – противопоставить себя и дистанцироваться от конкурентов, выпускаю-



Рис. 1. XStraw® – новый подход, позволяющий дозировать в трубочку твердые частицы (MUPS), которые растворяются при употреблении жидкости через трубочку, тем самым нивелируя трудности и риски, связанные с проглатыванием. Источник <https://d-s.technology/xstraw/>

щих тривиальные ЛФ, или же догнать передового западного конкурента.

Определение мультипартикулярных систем

Мультипартикулярные системы – это собирательное название ЛФ, из которого следует, что мультипартикулярные системы состоят из отдельных частиц (чаще всего это частицы, близкие к сферической форме, – пеллеты). Важно, что каждая из этих частиц по отдельности ответственна за высвобождение действующего вещества. К мультипартикулярным ЛФ можно отнести саше, капсулы, таблетки, диспергируемые таблетки, орально-диспергируемые таблетки, сухие суспензии и другие формы, в которых содержатся частицы с predetermined/запрограммированным высвобождением активного фармацевтического ингредиента (АФИ). Например, эти частицы/пеллеты могут обеспечивать маскировку вкуса, пролонгированное или отсроченное высвобождение.

Преимущества мультипартикулярных систем и подходы к их использованию

Если для матричных таблеток или таблеток, покрытых функциональной оболочкой, профиль высвобождения АФИ зависит от всей ЛФ, то в мультипартикулярных ЛФ полный профиль высвобождения является суммой высвобождения из составляющих ее частиц. Если, например, повреждена кишечнорастворимая оболочка обычной таблетки, то вся

доза АФИ может высвободиться в желудке, что нивелирует эффект принятого препарата и может нанести вред пациенту. Если же в капсуле/таблетке, состоящей из двух-трех сотен пеллет, повреждена кишечнорастворимая оболочка нескольких пеллет, то это существенно не скажется ни на профиле высвобождения АФИ, ни на ожидаемом фармакологическом эффекте. Таким образом, мультипартикулярные системы предоставляют возможность диверсифицировать риски.

Помимо этого мультипартикулярные системы, в которых каждая частица/пеллета ответственна за высвобождение АФИ, позволяют гибко варьировать дозу без изменения профиля высвобождения. Например, капсула, содержащая 100 пеллет и двойную дозу, соответствующую 200 пеллетам, имеет одинаковый профиль высвобождения (при соблюдении «sink conditions»).

Будучи составной частью мультипартикулярных систем, размер частиц/пеллет, как правило, варьирует в диапазоне 100 – 2000 мкм и имеет соответственно достаточно низкую удельную поверхностную площадь в сравнении с порошковыми АФИ, что снижает поверхность контакта с другими АФИ в случае комбинированных ЛФ. Наличие на поверхности частицы функциональной оболочки обеспечивает физическую изоляцию и в принципе нивелирует контакт разных АФИ между собой, устраняя проблемы, связанные с совместимостью и стабильностью АФИ в ЛФ.

Размер частиц/пеллет также имеет немаловажное значение. На сегодня известно, что трудности с проглатыванием твердой пероральной ЛФ являются одной из основных проблем комплаенса. Традиционно это особенно актуально для педиатрической и гериатрической популяционных групп, однако все чаще появляются сведения о существенной доле пациентов среднего возраста, испытывающих неудобства, дискомфорт и даже трудности с проглатыванием. Часто они прибегают к дроблению или раскалыванию таблеток на кусочки, что в подавляющем большинстве случаев не предусмотрено инструкцией к применению. К традиционным подходам решения данной проблемы можно отнести использование альтернативных путей введения, что не всегда удобно или доступно, либо альтернативных ЛФ (капли, сиропы, суспензии и т.п.). Применение последних сопряжено с ассоциированными вкусовыми характеристиками АФИ и возможно за счет применения коррегентов вкуса, конкурирующих за связывание с вкусовыми рецепторами, и предполагает профиль немедленного высвобождения. Однако в большинстве случаев коррегенты вкуса недостаточно эффективны, так как не могут исключить контакт АФИ с вкусовыми рецепторами, поэтому в развитых западных странах мультипартикулярные ЛФ (саше, диспергируемые и орально-диспергируемые таблетки и пр.), содержащие частицы с функциональными маскирующими вкус оболочками,

приобретают все бóльшую популярность [3]. Помимо нанесения на поверхность пеллет функциональных оболочек, препятствующих высвобождению АФИ в ротовой полости и маскирующих таким образом вкус, при производстве пероральных ЛФ обращают внимание и на размер частиц. Поскольку крупные частицы вызывают неприятные ощущения в ротовой полости, при изготовлении таких ЛФ стараются использовать пеллеты меньшего размера [4, 5].

К относительно новому подходу к доставке АФИ в тех случаях, когда вкус можно скорректировать, относят пластиковые трубочки, ограниченные с двух сторон фильтрами и наполненные пеллетами [6]. При потреблении жидкости через такую трубочку пеллеты постепенно растворяются и высвобождают АФИ (рис. 1). Если в случае ЛФ с немедленным высвобождением возникает вопрос в отношении маскировки вкуса, который потенциально может быть решен без применения мультипартикулярных ЛФ, то при пролонгированном или отсроченном/модифицированном высвобождении обойтись без них вряд ли получится, а дробление обычной таблетки изменит профиль высвобождения, фармакокинетику и фармакодинамику препарата.

Относительно недавно на рынке появилось специальное шприц-устройство, которое позволяет объемно дозировать суспендированные частицы/пеллеты [7], тем

самым повышая удобство использования жидких мультипартикулярных ЛФ (рис. 2).

Помимо вышеупомянутых есть категории пациентов с дисфагией, в том числе инсульт-ассоциированной. Дисфагия подразумевает патологические проблемы, связанные с проглатыванием слюны, жидкости или пищи и сопряжена с риском попадания жидкости/частиц в дыхательные пути, что ставит под угрозу здоровье и жизнь пациента. Разработка пероральных ЛФ для снижения рисков у лиц этой категории – серьезный вызов, так как выходит за рамки традиционных подходов и ЛФ. Набирающей популярностью тенденцией для решения данной проблемы является использование желеобразного носителя определенной реологии, который снижает вероятность аспирации, и интеграции в него пеллет с запрограммированным профилем высвобождения [8].

Продвигаясь по пищеварительному тракту вниз от ротовой полости, глотки и пищевода к желудку, необходимо упомянуть другие особенности мультипартикулярных ЛФ, связанных с их размером. Дело в том, что пилорический сфинктер желудка контролирует перемещение содержимого желудка далее в двенадцатиперстную кишку. В ряде научных исследований было установлено, что пеллеты проходят через пилорический сфинктер быстрее и более предсказуемо в сравнении с нераспадающимися таблетками (например, матричными таблетка-

ми, таблетками с оболочками, обеспечивающими пролонгированное или модифицированное/рН-зависимое высвобождение) [9]. Помимо этого матричные таблетки с пролонгированным высвобождением АФИ могут подвергаться деформации под влиянием механического воздействия перистальтических сокращений пищеварительного тракта и соответственно менять профиль высвобождения АФИ и фармакокинетику [10], чего можно избежать, используя мультипартикулярные ЛФ. Таким образом, профиль высвобождения и соответственно фармакокинетический и фармакодинамический профили пеллет более предсказуемы/ воспроизводимы/ надежны.

Принимая во внимание рН, активность пищеварительных ферментов, ферментов-переносчиков, проницаемость стенки кишечника и другие факторы, для современной фармации доставка АФИ в толстый кишечник представляет практический интерес с целью разработки соответствующих препаратов и лечения хронических аутоиммунных воспалительных заболеваний слизистой оболочки толстой кишки (неспецифический язвенный колит), болезни Крона и онкологических заболеваний. Пероральная доставка АФИ в толстый кишечник – непростая задача и сопряжена с трудно регулируемым временем транзита через предшествующие отделы пищеварительного тракта и недостаточной надежностью высвобождения АФИ именно



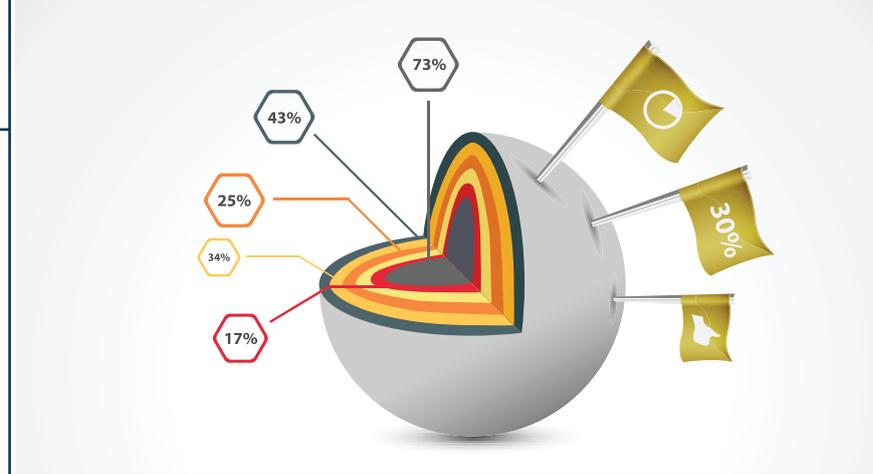
Рис. 2. Специальное шприц-устройство Sympfity™ компании Röchling Medical, которое позволяет объемно дозировать суспендированные частицы/пеллеты

в толстом кишечнике. Известен пример, когда триггерные механизмы высвобождения АФИ срабатывали не для каждой принятой таблетки препарата, предназначенного для доставки в толстый кишечник. В этой связи мультипартикулярные ЛФ могут оказаться более надежными как с точки зрения предсказуемости транзита через пищеварительный тракт, так и вследствие диверсификации риска за счет количества частиц, ответственных за высвобождение всей дозы препарата.

О пеллетах и методах их производства

Пеллеты являются наиболее распространенными составляющими мультипартикулярных ЛФ, поэтому важно понять, почему они получили столь широкое распространение. Пеллеты – это частицы со сферической или, точнее сказать, с близкой к сферической формой и относительно небольшим диапазоном размеров (рис. 3). Такая форма позволяет достаточно легко рассчитать приблизительную поверхностную площадь и объем частицы. Поскольку основными механизмами высвобождения АФИ из пеллет являются диффузия, осмос и эрозия, расчетные значения поверхностной площади и объема частиц в комбинации с функциональным покрытием определенной толщины или определенным матрицеобразователем позволяют программировать высвобождение АФИ.

По структуре пеллеты могут быть матричного, резервуарного (с функциональной оболочкой) или комбинированного типа. В матричных пеллетах АФИ равномерно распределен в матрицеобразователе. Такие пеллеты производят с помощью метода прямой пеллетизации: экструзии-сферонизации, роторной грануляции или грануляции с высоким усилием сдвига, предполагающей последующее фракционирование. Пеллеты резервуарного типа получают путем нанесения функциональной оболочки на АФИ-содержащее ядро. Наиболее распространенным методом производства таких пеллет является нанесение по-



крытий в коатерах псевдооживленного слоя [11]. Однако следует учесть, что размер ядер существенно влияет на порошковую реологию и, как следствие, на процесс нанесения оболочек в псевдооживленном слое [12].

Как правило, АФИ-содержащие ядра получают посредством нанесения растворов/суспензий АФИ на стартовые ядра также в коатерах псевдооживленного слоя. Материал стартовых ядер имеет важное значение и увеличивает возможности разработки пеллет, позволяя влиять на профиль высвобождения АФИ, биодоступность, а также преодолевать некоторые патентные ограничения. На рынке доступны стартовые пеллеты, изготовленные из сахарозы, микрокристаллической целлюлозы (МКЦ), маннитола, изомальта, ксилитола, смеси кальция гидрофосфата и МКЦ (80:20), винной кислоты, карнаубского воска и кремнезема [13].

Так как мультипартикулярные таблетки (спрессованные в таблетку пеллеты; рис. 4) являются одной из самых популярных групп мультипартикулярных систем [14], отдельно не-

обходимо остановиться на аспекте влияния таблетирования на целостность пеллет. Как упоминалось выше, пеллеты могут быть матричные и резервуарные. В случае матричных пеллет (впрочем, как и таблеток) профиль высвобождения зависит от соотношения поверхностной площади к объему [15, 16], поэтому при изменении данного соотношения в процессе таблетирования профиль высвобождения также изменяется. У резервуарных пеллет профиль высвобождения преимущественно определяется свойствами и толщиной функциональной оболочки, через которую за счет диффузии и/или осмоса происходит высвобождение АФИ. Соответственно повреждение функциональной оболочки приводит к преждевременному высвобождению АФИ [17]. Помимо этого спрессовываемые пеллеты могут склеиваться между собой, и этого эффекта также необходимо избегать. В то время как пеллеты, покрытые одними функциональными полимерными оболочками, относительно нечувствительны к таблетированию [18], к другим необходимо применять подходы, нивелирующие эффект меха-

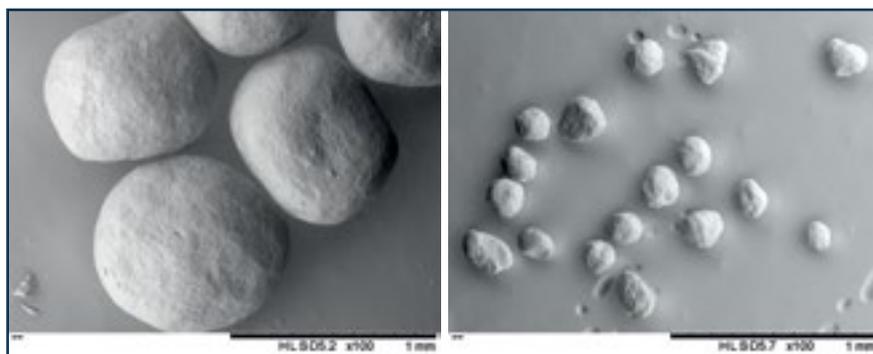


Рис. 3. Сканирующая электронная микроскопия стартовых ядер пеллет различного размера

нического воздействия таблетирования. Нанесение на пеллеты дополнительного защитного слоя, который претерпевает деформацию и при этом исключает деформацию нижележащих слоев пеллет, на сегодня представляется наиболее перспективным и набирающим популярность подходом [19].

Инновационные методы анализа

Методов анализа/тестирования мультипартикулярных систем и пеллет достаточно много, поэтому остановимся на тех, которые появились и/или начали применяться в данном контексте в последние годы и вызвали интерес у автора данной статьи.

Как упоминалось выше, оцифровываемые геометрические характеристики пеллет очень важны для разработки, в частности, для расчета размера (в том числе распределения по размеру), поверхностной площади, объема, последующего определения соотношения поверхностной площади к объему, количества функционального полимера для нанесения на поверхность пеллет и достижения целевых характеристик продукта. С этой целью обычно используют световые микроскопы и мануальное измерение размера пеллет. На сегодня подобные измерения можно осуществлять с помощью цифрового микроскопа, что позволяет ускорить процесс измерения на несколько порядков, использовать образцы относительно больших размеров и, что немаловажно, исключить влияние человеческого фактора (рис. 5).

В контексте мультипартикулярных систем (например, мультипартикулярных таблеток и составляющих их пеллет) при исследовании как инновационного препарата/препарата-сравнения, так и образцов в процессе разработки собственного продукта важно понимать структуру ЛФ. В последние годы набор «инструментов», позволяющих изучать структуру, значительно расширился.

Все чаще для изучения микроструктуры используют такой неdestructивный метод анализа, как микрокомпьютерная томография, с помощью которой можно опреде-



Рис. 4. Мультипартикулярные таблетки (спрессованные в таблетку пеллеты) – одна из групп мультипартикулярных систем. Фото компании Korsch AG



лить количество, размер и размещение пеллет в мультипартикулярной таблетке [20] или изучить микроструктуру отдельно взятых пеллет [21]. Существующее на сегодня программное обеспечение позволяет оцифровать (точность зависит от разрешающей способности – размера вокселя) объем структурных элементов или пустот, а полученные данные коррелируют с результатами, полученными при использовании других физических измерений [21].

Деструктивные методы анализа, такие как изучение срезов пеллет под световым (рис. 6) [21, 22] или электронным микроскопом [23] для получения визуальной информации о структуре частиц, все так же широко используются и, по всей видимости, еще долго будут базовыми методами анализа.

Однако в последнее время начали очень быстро развиваться инкрементальные подходы, совмещающие в себе помимо визуального анализ компонентов/элементов на поверхности срезов с помощью рамановской, лазерной прямой инфракрасной (Laser Direct Infrared – LDIR; рис. 7) или энергодисперсионной рентгеновской спектроскопии (energy-dispersive X-ray spectroscopy – EDX) [24, 25].

Одним из новых интересных подходов является визуализация высвобождения АФИ в ультрафиолетовом и видимом спектрах с поверхности ЛФ, как то таблетка или даже пеллета, в ходе теста «растворение» [26]. Подобного рода исследования позволяют получить интересные данные и понять механизм высвобождения АФИ.

Как при разработке, так и при рутинном контроле пероральных ЛФ невозможно обойти стороной традиционные фармакопейные подходы по исследованию профиля высвобождения. В контексте исследования кишечнорастворимых ЛФ было обнаружено, что на этапе разработки ЛФ раствор бикарбоната является более предпочтительным ввиду своей биорелевантности и более дискриминационной средой (в сравнении с фармакопейными фосфатными буферами) для имитации высвобождения АФИ в кишечнике. Учитывая относительную нестабильность раствора бикарбоната, недавно появилось хорошо зарекомендовавшее себя оборудование (pHysio-grad; Physiolution GmbH), которое поддерживает состав и pH раствора за счет барботажа среды углекислым газом [27]. Барботаж сопровождается генерированием пузырьков газа, поэтому при тестировании пеллет маленького размера и адгезии пузырьков газа к пеллетам возможен неадекватный профиль высвобождения. Для решения этой проблемы был предложен альтернативный метод насыщения среды углекислым газом под давлением через поверхность раздела фаз [28].

Тема пероральных мультипартикулярных ЛФ достаточно обширна и глубока как в контексте использования технологических подходов к разработке рецептур и технологий, так и технологического оборудования для реализации конкретно взятых проектов. В то же время аналитические методы, применимые для изучения мультипартику-



Мультипартикулярные системы



Рис. 5. Цифровой микроскоп Digital Microscope VHX-600 Series (Keyence Corp., Osaka, Japan) и визуализация определения дискретных частиц с его помощью (справа)

Рис. 6. Микроскопия среза пеллеты омепразола, полученная с помощью светового микроскопа

лярных ЛФ ввиду бурного развития приборно-аналитического оборудования и появления новых взаимодополняющих подходов могут рассматриваться как еще один пласт информации по данной тематике. В конце этой публикации хочется пожелать отечественным предприятиям успешно повышать свою конкурентоспособность путем использования актуальных подходов к разработке и производству современных ЛФ. ■

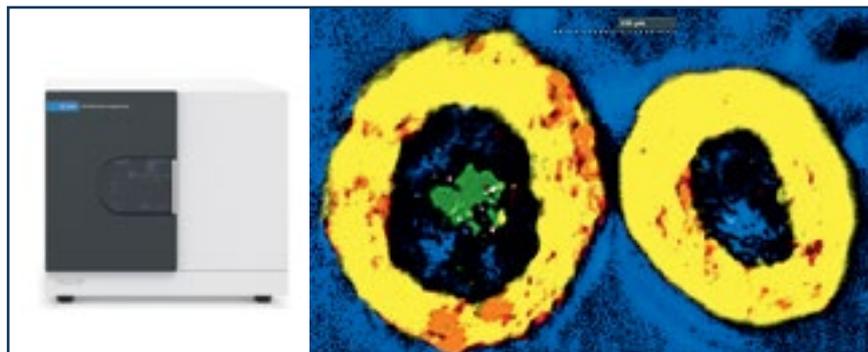


Рис. 7. Лазерный прямой ИК-спектрометр (8700 LDIR chemical imaging system; Agilent, USA) и картирование элементов на поверхности среза пеллет с помощью этого оборудования (справа)

Список использованных источников:

- Aubert, J., et al., Omeprazole MUPS®: an advanced formulation offering flexibility and predictability for self medication. *SelfCare J*, 2011. 2(S1): p. 1-14.
- Sandberg, A., et al., Design of a new multiple-unit controlled-release formulation of metoprolol--metoprolol CR. *Eur J Clin Pharmacol*, 1988. 33 Suppl: p. S3-7.
- Dashevskiy, A., et al., Micropellets coated with Kollicoat Smartseal 30D for taste masking in liquid oral dosage forms. *Drug Dev Ind Pharm*, 2017. 43(9): p. 1548-1556.
- Mohylyuk, V., et al., Wurster Fluidised Bed Coating of Microparticles: Towards Scalable Production of Oral Sustained-Release Liquid Medicines for Patients with Swallowing Difficulties. *AAPS PharmSciTech*, 2019. 21(3).
- Lopez, F.L., et al., Acceptability of placebo multiparticulate formulations in children and adults. *Sci Rep*, 2018. 8(1): 9210.
- DST-XStraw-Broschure: The innovative solution for the simple intake of medication. 2018, DS-Technology GmbH: Germany.
- Hofmanova, K.J., et al., A Novel Oral Syringe for Dosing and Administration of Multiparticulate Formulations: Acceptability Study in Preschool and School Children. *Pharmaceutics*, 2020. 12(9).
- Patel, S., et al., Easy to Swallow "Instant" Jelly Formulations for Sustained Release Glucalazine Delivery. *J Pharm Sci*, 2020. 109: p. 2474-84.
- McConnell, E.L., H.M. Fadda, and A.W. Basit, Gut instincts: explorations in intestinal physiology and drug delivery. *Int J Pharm*, 2008. 364(2): p. 213-26.
- Mohylyuk, V., et al., IVVC for Extended Release Hydrophilic Matrix Tablets in Consideration of Biorelevant Mechanical Stress. *Pharm Res*, 2020. 37(11): 227.
- Teunou, E. and D. Poncelet, Batch and continuous fluid bed coating – review and state of the art. *J Food Eng*, 2002. 53(4): p. 325-340.
- Mohylyuk, V., et al., Assessment of the effect of Cellets' particle size on the flow in a Wurster fluid-bed coater via powder rheology. *J D Deliv Sci Tec*, 2019. 54: 101320.
- Sidwell, R., et al., Characterization of Inert Cores for Multiparticulate Dosage Forms, in *Multiparticulate Drug Delivery*, A.R. Rajabi-Siahboomi, Editor. 2017, Controlled Release Society.
- Могиліук, В.В., Мультипартикулярні таблетки. *Фармацевтична справа*, 2014. 43(2): p. 36-39.
- Могиліук, В.В., А.М. Дашевський, Л.Л. Давтян, Вплив співвідношення поверхневої площі до об'єму таблетки на вивільнення in vitro триметазидину дигідрохлориду з матричних таблеток, на Конференції: "Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів", Т.А. Грошовий (ред.). 2013: Тернопіль.
- Могиліук, В.В., Науково-практичне обґрунтування складу та технології матричних таблеток з пролонгованим вивільненням на прикладі триметазидину дигідрохлориду. 2016, Національна Медична Академія Післядипломної Освіти імені П. Л. Шупика: Київ.
- Xu, M., P.W.S. Heng, and C.V. Liew, Formulation and process strategies to minimize coat damage for compaction of coated pellets in a rotary tablet press: A mechanistic view. *Int J Pharm*, 2016. 499(1-2): p. 29-37.
- Dashevsky, A., K. Kolter, and R. Bodmeier, Compression of pellets coated with various aqueous polymer dispersions. *Int J Pharm*, 2004. 279(1-2): p. 19-26.
- Hosseini, A., M. Korber, and R. Bodmeier, Direct compression of cushion-layered ethyl cellulose-coated extended release pellets into rapidly disintegrating tablets without changes in the release profile. *Int J Pharm*, 2013. 457(2): p. 503-9.
- Zhang, L., et al., Synchrotron Radiation Microcomputed Tomography Guided Chromatographic Analysis for Displaying the Material Distribution in Tablets. *Anal Chem*, 2018. 90(5): p. 3238-3244.
- Mohylyuk, V., et al., Investigation into the internal structure of coated microparticles to support formulation and coating process development, in *AAPS PharmSci* 360. 2018: Washington, USA.
- Mohylyuk, V., et al., Effect of Elevated pH on the Commercial Enteric-Coated Omeprazole Pellets Resistance: Patent Review and Multisource Generics Comparison. *AAPS PharmSciTech*, 2021.
- Patel, K., et al., Development of multi-dose oral sustained release suspensions for older patients with dysphagia, in *APS@FIP Conference*. 2018: Glasgow, UK.
- Patel, K., et al., MicroCoat™: Improved Drug Release Control For Sustained Release Multiparticulates, in *APS Conference*. 2019: Greenwich, UK.
- Patel, K., et al., MicroCoat™: Effective Drug Release Control and Coating Level Reduction For Sustained Release Multiparticulates, in *Life and Medical Science Conference 2019*: Hatfield, UK.
- Ostergaard, J., UV imaging in pharmaceutical analysis. *J Pharm Biomed Anal*, 2018. 147: p. 140-148.
- Zakowiecki, D., et al., Preparation of delayed-release multiparticulate formulations of diclofenac sodium and evaluation of their dissolution characteristics using biorelevant dissolution methods. *J Drug Deliv Sci Tech*, 2020. 60: 101986.
- Scott, N., et al., Regulating the pH of bicarbonate solutions without purging gases: Application to dissolution testing of enteric coated tablets, pellets and microparticles. *Int J Pharm*, 2020. 585: 119562.