



УДК 615.453.6.014/07

DOI <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2019.2.10197>**СУЧАСНИЙ СТАН СТВОРЕННЯ, ВИРОБНИЦТВА ТА ДОСЛІДЖЕННЯ
ТАБЛЕТОВАНИХ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ****М. Б. Демчук¹, Т. А. Грошовий¹, Ю. В. Найда², В. М. Коваль³***Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ
України¹**ПАТ «Фармак»²**Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова³
pavljukm@tdmu.edu.ua***ІНФОРМАЦІЯ**Надійшла до редакції / Received:
22.05.2019Після доопрацювання / Revised:
04.06.2019Прийнято до друку / Accepted:
05.06.2019**Ключові слова:**матричні таблетки;
полімери;
продовжане вивільнення.**АНОТАЦІЯ****Мета роботи.** Аналіз і систематизація даних літератури щодо особливостей створення різних видів матричних таблеток, а також впливу факторів, що регулюють вивільнення лікарських речовин із матричних систем.**Матеріали і методи.** Використано методи інформаційного пошуку, аналізу даних літератури щодо лікарської форми – матричних таблеток.**Результати та обговорення.** Представлені дані літератури щодо вимог до лікарських речовин, на основі яких можуть бути створені матричні таблетки. Розглянуто гідрофобні, гідрофільні, ліпофільні, біодеградуючі типи матричних систем. На прикладах наведено технології, рецептури та методи дослідження матричних таблеток. Проаналізовано вплив факторів, що регулюють вивільнення лікарських речовин із матричних систем. Наведено приклади діючих речовин – потенційних кандидатів для розробки на їх основі матричних таблеток.**Висновки.** Матричні таблетки, розроблені за допомогою раціонального поєднання полімерів із іншими допоміжними речовинами, можуть успішно застосовуватися для продовжаного вивільнення лікарських речовин. Актуальною є перспектива створення матричних таблеток, що містять мало розчинні у воді активні фармацевтичні інгредієнти і забезпечують вивільнення діючих речовин до 24 годин.**Повідомлення 29. Характеристика процесу розробки та дослідження матричних таблеток**

У попередньому повідомленні [1] розглянуто характеристику твердих лікарських форм (ЛФ) із сповільненим вивільненням, до яких також належать матричні таблетки (МТ). При створенні лікарських засобів із продовжаним вивільненням перспективними є МТ, які здатні забезпечувати бажану кінетику вивільнення лікарської речовини (ЛР) *in vitro* та належний рівень її терапевтичної концентрації *in vivo*. Вар-

тість розробки і виробництва МТ є значно нижчою порівняно із іншими технологічними процесами виробництва твердих ЛФ, що забезпечують продовжане та контрольоване вивільнення [2, 3].

МТ можна розглядати як тверді пероральні ЛФ, в якій ЛР гомогенно диспергована у всій гідрофільній чи гідрофобній матриці, яка забезпечує продовжане вивільнення [4].

Вивільнення ЛР із системи здійснюється безперервним чином за допомогою контрольованих меха-

нізмів розчинення та дифузії. При рН шлунка, МТ повільно розмивається. Однак при потрапленні у верхній відділ тонкого кишечника таблетка швидко розчиняється, вивільняючи частинки, які повільно вивільняють ЛР. Ці механізми забезпечують майже лінійний профіль вивільнення активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ) із таблетки. Результатом є здатність контролювати рівень ЛР в крові у вузькому діапазоні, вище мінімального ефективного рівня і нижче рівня токсичності [5, 6].

Мета роботи – аналіз і систематизація даних літератури щодо особливостей створення різних видів МТ, а також впливу факторів, що регулюють вивільнення ЛР із матричних систем.

Матеріали і методи. Використано методи інформаційного пошуку, аналізу даних літератури щодо ЛФ – матричних таблеток.

Результати й обговорення. Технологія отримання МТ передбачає пряме пресування суміші ЛР із полімерами та іншими наповнювачами. В окремих випадках АФІ з полімерами можуть бути попередньо гранульовані перед пресуванням [7].

Діючі речовини, які можуть використовуватися для розробки МТ, мають відповідати таким параметрам [8]:

– бути ефективними при оральному застосуванні та стабільними у середовищі шлунково-кишкового тракту (ШКТ);

– мати короткий період напіврозпаду (< 5 год),

– доза ЛР має бути меншою 0,5 г;

– бути вільно розчинними у воді;

– мати широке терапевтичне вікно, щоб коливання концентрації ЛР не досягало мінімального токсичного рівня.

Для отримання МТ можуть використовуватися різноманітні полімери, залежно від фізико-хімічних властивостей діючих речовин, що включатимуть у склад таблеток, а також від бажаного профілю вивільнення [9, 10, 11]. Розрізняють декілька видів матричних систем.

Гідрофобні матричні системи.

У цьому типі матричної системи гідрофобний полімер гранулюється з АФІ з використанням латексу або псевдолатексу як гранулюючого розчину. Основними компонентами, що регулюють швидкість вивільнення діючих речовин з гідрофобної матриці, є не розчинні у воді воски, гліцериди, жирні кислоти і полімерні матеріали, як етилцелюлоза (ЕЦ), метилцелюлоза (МЦ) і сополімери акрилату [12].

Присутність нерозчинного інгредієнта у складах допомагає підтримувати фізичний розмір гідрофобної матриці під час вивільнення ЛР.

Вивільнення АФІ із гідрофобної матричної системи здійснюється за типом дифузії і описується за допомогою кінетичної моделі Higuchi. Крім того, важливіми є гідрофобні матричні системи, що забезпечують програмовані швидкості доставки. Постійна

швидкість доставки завжди була однією з основних завдань системи регульованого вивільнення, особливо для ЛР з вузьким терапевтичним індексом [13].

Гідрофільні матричні системи є одними з найбільш популярних систем доставки ліків завдяки їх гнучкості з метою отримання бажаного профілю вивільнення ліків, економічної ефективності.

Гідрогелі являють собою тривимірну (3D), полімерну, перехресно-зв'язану та гідрофільну мережеву структуру, яка швидко набрякає у присутності води. Синтетичні гідрогелі ефективно замінюють природні гідрогелі, оскільки мають покращені характеристики, високу тенденцію до поглинання води, кращу механічну міцність, добру біосумісність, що значно збільшує потенціал їх застосування. Поєднання синтетичних і природних полімерів дозволяє підвищити біологічну стабільність і сумісність [14, 15].

Полімери, які включені у склад гідрофільної матриці, набухають у водному середовищі й утворюють шар гелю на поверхні системи. Коли середовище вивільнення термодинамічно сумісне з полімером, розчинник проникає у вільні проміжки між макромолекулярними ланцюгами. Полімерні ланцюги стають більш гнучкими і матриця набухає. Підвищена рухливість полімерного ланцюга сприяє транспортуванню розчиненої ЛР. Релаксаційні явища в полімерах визначають набухання або збільшення обсягу матриці [16].

Для вивільнення із гідрофільних МТ потрібно більше часу для дифузії АФІ з матриці, оскільки набухання матриці подовжує шлях дифузії. Розчинення полімеру є іншим важливим механізмом, який може моделювати швидкість доставки лікарського засобу. У більшості випадків кінетика вивільнення АФІ є результатом комбінації дифузії та розчинення як основних механізмів вивільнення діючих речовин із матриці.

Для рН-чутливого гідрогелю зміна рН, що спостерігається у певних ділянках тіла, є одним із важливих факторів, що визначає характер вивільнення ЛР. Процес набухання гідрогелів залежить від електростатичного відштовхування, що контролює вивільнення ЛР. При більш низькому рН гідрогелі залишаються згорнутими і лише невелика кількість ЛР вивільняється із системи у кислому середовищі. Коли ж гідрогелева система переходить із шлунка до верхніх відділів тонкої кишки, різка зміна рН викликає набухання гідрогелю і вивільнення ЛР з полімерної мережі [17].

Основними полімерами, що використовуються в гідрофільних матрицях, є гідроксилпропілметилцелюлоза (ГПМЦ) і гідроксилпропілцелюлоза (ГПЦ), ксантанова камедь, карбопол 940 і альгірати.

Особливої уваги заслуговує використання ГПМЦ та ГПЦ як полімерів у МТ, завдяки їх добрій здатності до пресування, нетоксичності, високому рівню завантаження АФІ, здатності до набухання, що дозволяє

швидко утворювати зовнішній шар гелю, який регулює вивільнення ліків [16].

Розроблено технологію МТ для лікування кашлю на основі рослинних екстрактів *Oxim sanctum* і *Glucyrrhiza glabra*. Таблетки, що містили ГПМЦ та карбопол, забезпечували уповільнене вивільнення протягом більш ніж 16 год [18].

МТ противірусного препарату долутегравіру отримано прямим пресуванням із використанням різних гідрофільних полімерів, зокрема карбополу 971G, ГПМЦ K100M (Venecel K100M). Серія, що містила 40 мг/табл. ГПМЦ K100M забезпечувала вивільнення 93,37 % ЛР на 16 год дослідження *in vitro* [19].

Перспективним кандидатом для розробки МТ є флутамід з періодом напіврозпаду 5–6 год. Спершу отримували тверду дисперсію флутаміду з використанням Gelucire 50/13/ ПВП К30. Оптимальні результати вивільнення – 97 % ЛР протягом 12 год *in vitro* отримано для складу таблеток, що містили такі полімери, як ГПМЦ K100M та гуарову камедь [20].

При розробці МТ дивалпроєкс натрію досліджувалися такі полімери, як полівінілпіролідон (ПВП) К 30, ГПМЦ К4М, ГПМЦ К100М, ЕЦ 45 CPS та ЕЦ 20 CPS. Оптимальний склад препарату, що містив поєднання ГПМЦ К4М та ЕЦ 45 CPS, забезпечував вивільнення 96,88 % ЛР протягом 12 год при дослідженні *in vitro* [21].

Ліпофільні матричні системи.

Діючі речовини можуть бути включені в гранули воску методом розпилювального висушування, змішування у водному середовищі з/або без допомоги поверхнево-активної речовини (ПАР) із наступним застиганням і розпилювальним висушуванням. Суспензії ЛР і розплавленого воску дають можливість затвердіти і потім подрібнюють. Суміш АФІ, воскоподібних матеріалів і наповнювачів також може бути перетворена в гранули шляхом компактування валковим ущільнювачем, нагріванням відповідної суміші в псевдозрідженому шарі чи змішувачі з паровою сорочкою або гранулювання з розчином воскоподібного матеріалу або інших речовин [12].

Воскоподібні матричні системи у формі капсул можна отримувати методом грануляції розплаву. Перевагами цього методу є відсутність розчинників, менша кількість технологічних етапів, добра стабільність при зміні рН і рівня вологості.

Молекули АФІ із таких типів матричних систем вивільняються шляхом вилуговування і / або гідролізу, а також розчиненням жирів під впливом ферментів і зміни рН у ШКТ. Додавання ПАР до складу препарату також може впливати як на швидкість вивільнення АФІ, так і на частку діючої речовини, яка може бути інкорпорована в матриці [22].

Найчастіше у складі ліпофільних МТ використовують гліцерил пальмітостеарат, гліцерил бехенат, гліцерил моностеарат, бджолиний, парафіновий, карнаубський воски, стеариловий спирт. Їх перевагами є добра стабільність при різних значеннях рН, хімічна

інертність, відсутність впливу харчових продуктів, чезрез їх не розчинність у воді та відсутність здатності до набухання [3].

Гранули оксикарбазепіну модифікованого вивільнення були отримані при використанні воску карнаубського, бджолиного воску та гліцерил моностеарату методом грануляції розплаву. Гранули, покриті гліцерил моностеаратом, були обрані як оптимальні, оскільки вивільнення АФІ на 2, 6 та 12 год становило 28,55 %, 61,05 % та 100,01 % відповідно [23].

При розробці МТ трамадолу гідрохлориду [24] методом грануляції розплаву як воскоподібні речовини використовували Compritol 888 АТО (гліцерил бехенат), Precirol АТО 5 (гліцерил пальмітостеарат), гідрогенізовану рослинну олію. Таблетки, до складу яких вводили Compritol та гідрогенізовану рослинну олію у поєднанні з лактозою, вивільняли АФІ швидше. Вивільнення АФІ здійснювалося шляхом дифузії через пори та ерозію.

Для отримання **матриць, що підлягають біологічному розкладанню**, використовують біодеградуєчі полімери. Вони розкладаються ферментами, що генеруються оточуючими живими клітинами або неферментативним процесом в олігомери і мономери в біологічних системах. Потім олігомери і мономери метаболізуються або виділяються.

У системах доставки можуть використовуватися такі природні полімери, як колаген, еластин, хітозан, кислота гіалуронова і натрію альгінат, природні камеді; синтетичні полімери, такі як аліфатичні полі(складні ефіри) і полі-ангідриди. Природні камеді, підлягають біологічному розкладанню, гідратації і набухання при контакті з водними середовищами.

Суттєвими перевагами природних полімерів є їх біосумісність, біорезорбція та не токсичність. Поруч з тим, основними недоліками є висока розчинність і низька термостабільність, що обмежує діапазон їх потенційного застосування [25].

Досліджено можливість розробки МТ лозартану калію з використанням камеді Мої, отриманої із рослини *Lansea coromandelica* (родина Anacardiaceae). Ця камедь має хороші набухаючі властивості і гідрофільність, тому може бути використана як полімер для отримання ЛФ із контрольованим вивільненням [26].

Вивчено вплив біодеградуєчих і синтетичних полімерів на ефективність вивільнення *in vitro* натеглініду із МТ з уповільненим вивільненням. Таблетки, що містили по 12,5 мг хітозану та Eudragit® RLPO, забезпечували вивільнення ЛР протягом 12 год (98 % ± 1,47) і показали оптимальні технологічні властивості [27].

Методом прямого пресування також отримано МТ натеглініду з використанням гуарової та ксантанової камеді. Оптимальний склад таблеток, що містив по 10 мг кожної камеді, забезпечував вивільнення 98,6 % ЛР протягом 24 год [28].

Фактори, що регулюють вивільнення лікарських речовин із матричних систем.

Вивільнення АФІ із матричної системи залежить від фізико-хімічних властивостей як діючої речовини, так і допоміжних речовин, а також від інших біологічних факторів.

Одними з найважливіших характеристик полімеру є їх здатність до набрякання та розчинення. Розчинення полімеру включає абсорбцію/адсорбцію води, розрив полімер-полімерного зв'язку з одночасним формуванням водно-полімерного зв'язування, відділення полімерних ланцюгів, набухання і, нарешті, дифузію полімерного ланцюга в середовищі розчинення. Вивільнення діючої речовини може залежати від розміру частинок полімеру, в'язкості і концентрації полімеру [13, 16].

Згідно з рівнянням Лапідуса і Лорді, будь-який чинник, який змінює ступінь звивистості гелю, в т. ч. розмір частинок АФІ, може впливати на систему з'єднання полімерних молекул у шарі гідратованого полімеру і, отже, на швидкість вивільнення. Зі збільшенням звивистості дифузійних шляхів шару гелю кінетика вивільнення АФІ уповільнюється [29].

Існують дослідження, які засвідчують, що швидкість вивільнення ЛР зменшується зі збільшенням вмісту полімеру, що призводить до зниження пористості таблетки [30]. Проте дослідження інших авторів не відображають такої залежності. Так, при розробці гідрофільних МТ на основі водорозчинної ЛР – трамадолу, зміни в концентрації полімеру не призводили до значних змін у профілі вивільнення [31].

Також встановлено вплив розміру частинок полімеру на вивільнення АФІ із матричної системи. Гідрофільні матриці, утворені з полімерних частинок розміром понад 200 мкм, розпадаються перед утворенням так званого поверхневого шару гелю. Ті матриці, які формуються з полімерів із розмірами частинок менше 150 мкм, можуть швидко формувати шар гелю, запобігаючи розпаду системи і призводячи до пролонгованого вивільнення ліків [16].

В'язкість полімеру в розчині залежить від хімічної структури полімеру, його молекулярної маси та її взаємодії з розчинником. Різні автори вивчали вплив в'язкості МЦ/ГПМЦ на вивільнення ЛР з гідрофільних матриць. Встановлено, чим вища в'язкість полімеру, тим швидше проходить набухання його бічних ланцюгів, утворюючи дуже в'язкий гель, що знижує швидкість вивільнення ліків [32].

Розмір молекули і розчинність АФІ є детермінантами вивільнення з набухаючих і ерозійно контрольованих полімерних матриць. Для препаратів із доброю розчинністю у воді вивільнення АФІ відбувається шляхом розчинення, а для препаратів із поганою розчинністю відбувається як розчиненням препарату, так і розчиненням частинок препарату через ерозію матричної таблетки. На кінетику вивільнення також впливає вміст діючих речовин у матричних таблетках, осо-

бливо погано розчинних у воді [33]. Так, з метою підвищення розчинності ібупрофену отримували тверду дисперсію з ПЕГ 6000 методом розплаву. У рецептуру вводили гідрофільний набухаючий полімер – карбопол і гідрофобний ненабухаючий полімер – ЕЦ [34].

Вплив допоміжних речовин. Такі водорозчинні наповнювачі, як лактоза, стимулюють проникнення води у внутрішню частину матриці, збільшуючи гідрофільність системи, швидку дифузію препарату, і відповідно збільшення швидкості вивільнення препарату. Нерозчинні допоміжні речовини, наприклад, дикальцію фосфат, зменшують дифузію, проте стимулюють швидкість ерозії матриці [35].

При розробці МТ теофіліну на основі гліцерил бененату як пороутворюючі агенти використовували лактозу або дикальцію фосфат. Після 3-місячного зберігання при температурі 40 °С вивільнення АФІ із таблеток, що містили лактозу, не змінилося, проте вивільнення ЛР із таблеток, що містили дикальцію фосфат, значно уповільнилося [36].

Вивчено вплив наповнювачів сорбітолу (Neosorb P100T), кальцію гідрофосфат дигідрат (Emcompress) та МКЦ (AviceL PH-101) на кінетику вивільнення триметазидину дигідрохлориду з МТ, які отримували з використанням ЕЦ (Ethocel 10), Kollidon SR та ГПМЦ (Methocel K4M). Встановлено, що кінетика вивільнення була швидшою у разі використання МКЦ (AviceL PH-101) у нерозчинній ненабухаючій матриці ЕЦ (Ethocel 10), Emcompress – у нерозчинній набухаючій матриці Kollidon SR, МКЦ AviceL PH101 – у розчинній набухаючій матриці ГПМУ (Methocel K4M). Встановлено, що кінетика вивільнення триметазидину дигідрохлориду з МТ у разі використання наповнювача Emcompress, що має рН-залежне розчинення, була вищою у середовищі з рН 1, ніж з рН 6,8 [37].

Вивчено можливість регулювання вивільнення парацетамолу з МТ, отриманих на основі пролонгуючого полімеру – карбополу Ultrez 21, який нейтралізували лізином і N-метилглюкозаміном. Збільшення вмісту карбополу від 0,5 до 2 % призводить до сповільнення вивільнення АФІ. Досліджено, що збільшення частки нейтралізуючого агента призводить до більш повної нейтралізації карбополу, що пришвидшує створення затримуючої гелевої сітки [38].

Для препарату з низькою біодоступністю в рецептуру МТ вводили ПАР гідрофільного типу Labrasol®, каприлкапроїл макрогол-8 гліцерид [39].

Під час розробки МТ з уповільненим вивільненням може виникати необхідність зміни розмірів таблетки: у разі зміни розміру пресуючого інструмента, збільшення або зменшення таблетки для пропорційної зміни дози. Досліджено, що збільшення розміру таблетки супроводжується зменшенням співвідношення поверхневої площі до об'єму таблеток. Незалежно від розчинності матриксуотворювачів Kollidon SR та ГПМЦ (Methocel K4M) та розчинності АФІ, дифузійне вивільнення триметазидину дигі-

дрохлориду та кофеїну зменшується зі зменшенням початкового співвідношення поверхневої площі до об'єму таблеток [40].

Коефіцієнт розподілу. Загальноприйнято вважати, що біологічні мембрани є ліпідними, тому коефіцієнт розподілу жиророзчинних препаратів стає важливим у визначенні ефективності проникнення через мембранний бар'єр. Сполуки, які є ліпофільними за природою, мають високий коефіцієнт розподілу, є погано розчинними у воді. У випадку сполук із низьким коефіцієнтом розподілу, їм важко проникати через мембрану, що призводить до поганої біодоступності [41].

Стабільність. Пероральні препарати можуть піддаватися як гідролізу, так і ферментативній деградації. Для ЛФ, яка є нестабільною в шлунку, актуальними є матричні системи, які продовжують доставку протягом усього періоду транзиту в ШКТ; а також для систем, які затримують вивільнення, поки ЛФ не досягне тонкої кишки. Сполуки, які нестійкі в тонкому кишечнику, можуть характеризуватися зниженою біодоступністю, оскільки піддаються деградації. Пропантелін і пробантин є репрезентативними прикладами таких АФІ [42].

Біологічні фактори. Кожен препарат має свою швидкість елімінації, яка є сумою всіх процесів елімінації, включно метаболізм, екскрецію сечі та інші процеси, які постійно видаляють препарат із кровотоку. Діючі речовини з коротким періодом напіввиведення, як правило, є відмінними кандидатами для розробки МТ з уповільненим вивільненням, оскільки це знижує частоту дозування. Зазвичай такі препарати з періодом напіврозпаду менше 2 год, як фурсемід або леводопа, є поганими кандидатами для цього типу препаратів.

Поглинання. Якщо час транзиту будь-якої ЛР в абсорбційних зонах ШКТ становить близько 8–12 год, то максимальний час напіввиведення для поглинання повинен становити приблизно 3–4 год; в іншому випадку матрична система буде виходити з потенційних абсорбційних областей до завершення вивільнення лікарського засобу. Препарати, які значною мірою метаболізуються до поглинання або в просвіті, або в тканині кишечника, можуть мати знижену біодоступність [43].

Для розробки МТ перспективними ЛР є: антивірусний препарат *зидовудин*, антидепресант *венлафаксин*, антагоніст дофамінових рецепторів *домперидон*, альфа-адреноблокатор *альфузозин*, антибіотик *міноциклін*, нестероїдні протизапальні препарати – *ібупрофен*, *диклофенак натрію*, *ацеклофенак*, *кислота ацетилсаліцилова*, *індометацин*, антидіабетичні препарати – *метформін*, *акарбоза*, антигіпертензивні препарати – *пропранолол*, *дилтіазем*, *еналаприл*, *лозартан*, *верапаміл*, *амлодипін*, муколітичний препарат *амброксол*, наркотичний анальгетик *трамадол*, блокатор H_2 -гістамінових рецепторів – *ранітидин*.

Висновки. Матричні таблетки, розроблені за допомогою раціонального поєднання полімерів із іншими допоміжними речовинами, можуть успішно застосовуватися для пролонгованого вивільнення лікарських речовин. Актуальною є перспектива створення матричних таблеток, що містять погано розчинні у воді активні фармацевтичні інгредієнти і забезпечують вивільнення діючих речовин до 24 годин.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ СОЗДАНИЯ, ПРОИЗВОДСТВА И ИССЛЕДОВАНИЯ ТАБЛЕТИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

М. Б. Демчук¹, Т. А. Грошовый¹, Ю. В. Найда², В. Н. Коваль³

Тернопольский национальный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МОЗ Украины¹
ПАО «Фармак»²

Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова³

pavljukm@tdmu.edu.ua

Цель работы. Анализ и систематизация данных литературы об особенностях создания различных видов матричных таблеток, а также влияния факторов, регулирующих высвобождение лекарственных веществ из матричных систем.

Материалы и методы. Использованы методы информационного поиска, анализа данных литературы по лекарственной форме – матричные таблетки.

Результаты и обсуждение. Представленные данные литературы о требованиях к лекарственным веществам, на основе которых могут быть созданы матричные таблетки. Рассмотрены гидрофобные, гидрофильные, липофильные, биоразлагаемые типы матричных систем. Приведены примеры технологии, рецептуры и методов исследования матричных таблеток. Проанализировано влияние факторов, регулирующих высвобождение лекарственных веществ из матричных систем. Приведены примеры действующих веществ – потенциальных кандидатов для разработки на их основе матричных таблеток.

Выводы. Матричные таблетки, разработанные с помощью рационального сочетания полимеров с другими вспомогательными веществами, могут успешно применяться для пролонгированного высвобождения лекарственных веществ. Актуальной является перспектива создания матричных таблеток, содержащих мало растворимые в воде активные фармацевтические ингредиенты, и обеспечивают высвобождение действующих веществ до 24 часов.

Ключевые слова: матричные таблетки; полимеры; пролонгированное высвобождение.

MODERN STATE OF CREATION, PRODUCTION AND RESEARCH OF TABLET DRUGS

M. B. Demchuk¹, T. A. Hroshovy¹, Yu. V. Nayda², V. M. Koval³

I. Horbachevsky Ternopil State Medical University¹

JSC Farmak²

M. Pyrohov Vinnytsia National Medical University³

pavljukm@tdmu.edu.ua

The aim of the work. Analysis and systematization of the literature data about peculiarities of the creation of various types of matrix tablets, as well as the influence of the factors which regulate the drug release from matrix systems.

Materials and Methods. The methods of information search and data analysis about the medical form matrix tablets were used.

Results and Discussion. The literature data on the requirements for drugs on the basis of which matrix tablets can be formulated are presented. The hydrophobic, hydrophilic, fat-wax, biodegradable types of matrix systems are considered. The examples of technologies, formulations, and methods of analysis of matrix tablets are presented. The influence of the factors which regulate the drug release from matrix systems is analyzed. The examples of drugs as potential candidates for preparing matrix tablets are presented.

Conclusions. Matrix tablets, developed by the rational combination of polymers with other excipients, can be successfully applied for prolonged drug release. The current perspective is the creation of matrix tablets with low solubility drug and provides drug release up to 24 hours.

Key words: matrix tablets; polymers; prolonged release.

Список літератури

1. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. Повідомлення 14. Характеристика твердих лікарських форм із сповільненим вивільненням лікарських речовин / Н. М. Белей, В. П. Марценюк, С. Я. Белей [та ін.] // Фармацевтичний часопис. – 2014. – № 2. – С. 123–129.
2. Matrix drug delivery system: a review / B. Deepika, Sobana Sameen, Najmusaher Nazneen [et al.] // European Journal of Pharmaceutical and Medical Research. – 2018. – Vol. 5 (1). – P. 150-154.
3. Bisht T. Review of matrix tablets / T. Bisht, P. Rishiwer, P. Kumar // Indo Global Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2016. – Vol. 6 (1). – P. 38–42.
4. Oral sustained release tablets: an overview with a special emphasis on matrix tablet / S. Goyal, G. Agarwal, S. Agarwal [et al.] // American Journal of Advanced Drug Delivery. – 2017. – Vol. 5 (2). – P. 64–76.
5. Pundir S. Sustained release matrix technology and recent advance in matrix drug delivery system: a review / S. Pundir, A. Badola, D. Sharma // International Journal of Drug Research and Technology. – 2013. – Vol. 3 (1). – P. 12–20.
6. Dash T. R. Matrix tablets: an approach towards oral extended release drug delivery / T. R. Dash, P. Varma // International Journal of Pharma Research & Review. – 2013. – Vol. 2 (2). – P. 12–24.
7. Barzeh H. A review on extended release matrix tablet / H. Barzeh, B. S. Sogali, S. Shadvar // Journal of Pharmaceutical Research. – 2016. – Vol. 15 (4). – P. 147–152.
8. Zalte H. D. Review on sustained release matrix tablet / H. D. Zalte, R. B. Saudagar // International Journal of Pharmacy and Biological Sciences. – 2013. – Vol. 3 (4). – P. 17–29.
9. Shit S. C. Edible polymers: challenges and opportunities / S. C. Shit, P. M. Shah // Journal of Polymers. – 2014. – Vol. 2014. – 13 p.
10. Hadi M. A. Formulation and evaluation of sustained release matrix tablets of glimepiride based on combination of hydrophilic and hydrophobic polymers / M. A. Hadi, V. Lokeswara Babu, Narottam Pal // Journal of Applied Pharmaceutical Science. – 2012. – Vol. 02 (06). – P. 101–107.
11. Zimmer Ł. Modern polymers in matrix tablets technology / Ł. Zimmer, R. Kasperek, E. Poleszak // Polimery w Medycynie. – 2014. – Vol. 44(3). – P. 189–196.
12. Sustained release matrix system: an overview / A. Alhalmi, M. Altowairi, O. Saeed [et al.] // World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. – 2018. – Vol. 7(6). – P. 1470–1486.

13. Songire P. R. Recent research on matrix tablets for controlled release – a review / P. R. Songire, S. S. Aher, R. B. Saudagar // *Asian Journal of Pharmacy and Technology*. – 2015. – Vol. 5 (4). – P. 214–221.
14. Novel in situ forming hydrogel based on xanthan and chitosan re-gelifying in liquids for local drug delivery / Jinjian Huang, Youming Deng, Jianan Ren [et al.] // *Carbohydrate polymers*. – 2018. – Vol.186 (15). – P. 54–63.
15. Enas M. A. Hydrogel: preparation, characterization, and applications: a review / M. A. Enas // *Journal of Advanced Research*. – 2015. – Vol. 6 (2). – P. 105–121.
16. Ghori M. U. Hydrophilic matrices for oral control drug delivery / M. U. Ghori, B. R. Conway // *American Journal of Pharmacological Sciences*. – 2015. – Vol. 3 (5). – P. 103–109.
17. Hydrophobic–hydrophilic cross-linked matrices for controlled release formulation of highly water-soluble drug venlafaxine: synthesis and evaluation studies / S. Asghar, M. U. Minhas, Mahmood Ahmad [et al.] // *Advances in Polymer Technology*. – 2018. – Vol. 37 (8). – P. 3146–3158.
18. Sumit Summy. Formulation and in-vitro evaluation of sustained release herbal matrix tablet containing *Ocimum Sanctum* and *Glycyrrhiza Glabra* for the treatment of cough / Sumit Summy, Nisha Thakur, Niladry Sekhar Ghosh // *International Journal of Applied Biology and Pharmaceutical Technology*. – 2016. – Vol. 7 (4). – P. 58–70.
19. Design and in vitro characterization of dolutegravir sustained release matrix tablets / Srinivas Martha, Archana Nedanuri, Alegepalli Kalavathi [et al.] // *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.* – 2017. – Vol. 46 (2). – P. 136–141.
20. Manikandan P. Formulation development, in vitro evaluation, and cytotoxic effect of flutamide-loaded matrix tablets / P. Manikandan, R. Ganapathy Sundara // *Asian Journal of Pharmaceutics*. – 2017. – Vol. 11 (3). – P. 201–209.
21. Latha A. Chitra Formulation and in-vitro evaluation of Divalproex sodium sustained release matrix tablets / A. Chitra Latha, D. Jeevan Mani Babu, B. Nagendra Babu // *Indian Journal of Research in Pharmacy and Biotechnology*. – 2017. – Vol. 5 (1). – P. 41–43.
22. Study of the properties of the new biodegradable polyurethane PU (TEG-HMDI) as matrix forming excipient for controlled drug delivery / M. D. Campiñez, A. Aguilar-de-Leyva, C. Ferris [et al.] // *Drug Development and Industrial Pharmacy*. – 2013. – Vol. 39. – P. 1758–1764.
23. Hiral Koradia. Consequence of wax property on drug release behavior of oxcarbazepine modified release granules / Koradia Hiral, Butani Shital, Gohel Mukesh // *International Journal of Pharmtech Research*. – 2015. – Vol. 8 (5). – P. 898–907.
24. Mahaparale PR. Development and evaluation of modified release wax matrix tablet dosage form for tramadol hydrochloride / P. R. Mahaparale, B. S. Kuchekar // *Asian Journal of Pharmaceutics*. – 2015. – Vol. 9 (2). – P. 102–106.
25. Kaczmarek B. Drug release from porous matrixes based on natural polymers / B. Kaczmarek, A. Sionkowska // *Current Pharmaceutical Biotechnology*. – 2017. – Vol. 18 (9). – P. 721–729.
26. Eswaramma P. Evaluation of Moi Gum in the formulation of controlled release matrix tablets using losartan potassium / P. Eswaramma, K. V. R. Murthy // *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. – 2019. – Vol. 10 (1). – P. 121–129.
27. The effects of the combination of biodegradable and synthetic polymers on the release behaviour of Nateglinide matrix tablets / A. Ng Thing Weia, Ashok Kumar Janakiramana, Kai Bin Liewa [et al.] // *Journal of Excipients and Food Chemicals*. – 2019. – Vol. 10 (1). – P.13–22.
28. Pavani C. Formulation and evaluation of sustained release tablets of Nateglinide by using natural polymers / C. Pavani, T. Sravani, M. D. Basheeruddin // *International Journal of Advances in Pharmaceutical Sciences*. – 2017. – Vol 9 (1). – P. 8–13.
29. Lapidus H. Drug release from compressed hydrophilic matrices / H. Lapidus, N. G. Lordi // *Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 1968. – Vol. 57 (8). – P. 1292–1301.
30. Reza M. S. Comparative evaluation of plastic, hydrophobic and hydrophilic polymers as matrices for controlled-release drug delivery / M. S. Reza, M. A. Quadir, S. S. Haider // *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. – 2003. – Vol. 6. – P. 282–291.
31. Controlled release formulation of tramadol hydrochloride using hydrophilic and hydrophobic matrix system / S. B. Tiwari, T. K. Murthy, M. R. Pai [et al.] // *American Association of Pharmaceutical Scientists*. – 2003. – Vol. 4. – P. 18–23.
32. Salamone J. C. Polymeric materials encyclopedia, Twelve Volume Set / J. C. Salamone. – Taylor & Francis. 1996. – 9600 p.
33. Solubility enhancement-eminent role in poorly soluble drugs / D. Sharma, M. Soni, S. Kumar [et al.] // *Research Journal of Pharmacy and Technology*. – 2009. – Vol. 2 (2). – P. 220–224.
34. Manna S. Formulation and evaluation of ibuprofen controlled release matrix tablets using its solid dispersion / S. Manna, J. Kollabathula // *International Journal of Applied Pharmaceutics*. – 2019. – Vol. 11 (2). – P. 71–76.
35. Pharmaceutical evaluation of effects of hydrophilicity and hydrophobicity of three commonly used diluents on tablet formulation-Part II: SR tablets / S. K. Deepak, Pramod Parshuramkar, V. Anusha [et al.] // *International Journal of Pharmaceutical Chemistry*. – 2015. – Vol. 5 (03). – P. 93–103.
36. Evolution of the microstructure of sustained-release matrix tablets during dissolution and storage / V. Jannin, E. Leccia, Y. Rosiaux [et al.] // *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2018. – Vol. 80 (6). – P. 1011–1020.
37. Могилюк В. В. Вплив типу наповнювача на кінетику вивільнення триметазидину дигідрохлориду з матричних таблеток / В. В. Могилюк, Л. Л. Давтян // *Фармац. часопис*. – 2015. – № 2. – С. 40–48.
38. Сон А. В. Регулирование профиля растворения матричных таблеток парацетамола на основе карбомеров / А. В. Сон, Н. И. Филиппова,

- В. А. Вайнштейн // Хим.-фармац. журнал. – 2017. – Т 51, № 5. – С. 51–55.
39. Naveen Bejugam K. Influence of formulation factors on tablet formulations with liquid permeation enhancer using factorial design / K. Bejugam Naveen, Helen J. Parish, Gita N. Shankar // AAPS PharmSciTech. – 2009. – Vol. 10 (4). – P. 1437.
40. Могилюк В. В. Вплив розміру таблеток на кінетику вивільнення *in vitro* триметазидину дигідрохлориду та кофеїну з матричних таблеток з різними матриксуотворювачами / В. В. Могилюк, Л. Л. Давтян // Фармац. журнал. — 2013. – № 5. – С. 68–75.
41. Matrix tablet: a review / D. Prakash Chandra, R. Archana, B. Vinoda [et al.] // Indian Journal of Pharmaceutical and Biological Research. – 2018. – Vol. 6 (2). – P. 18–22.
42. Nita Mondal The role of matrix tablet in drug delivery system / Mondal Nita // International Journal of Applied Pharmaceutics. – 2018. – Vol. 10 (1). – P. 1–6.
43. Rao Raghavendra N. G. Review on matrix tablet as sustained release / N. G. Raghavendra Rao, K. Richard Prasanna Raj, B. Sanjeev Nayak // International Journal of Pharmaceutical Research & Allied Sciences. – 2013. – Vol. 2 (3). – P. 1–17.

References

1. Belei NM, Martseniuk VP, Belei SYa, Hroshovyi TA. [Modern state of creation, production and research of drugs. Message 14. Characteristics of solid dosage forms with slowly release of drugs]. Farmatsevt chasop. 2014;2: 123-9. Ukrainian.
2. Deepika B, Sobana Sameen, Najmusaher Nazneen, Madhavi A, Kandukoori Naga Raju, KNV Rao Dutt et al. Matrix drug delivery system: a review. Eur J Pharm Med Res. 2018;5(1): 150-4.
3. Bisht T, Rishiwer P, Kumar P. Review of matrix tablets. Indo Global Journal of Pharmaceutical Sciences. 2016;6(1): 38-42.
4. Goyal S, Agarwal G, Agarwal S, Karar PK. Oral sustained release tablets: An overview with a special emphasis on matrix tablet. Am J Adv Drug Deliv. 2017;5(2): 64-76.
5. Pundir S, Badola A, Sharma D. Sustained release matrix technology and recent advance in matrix drug delivery system: a review. Int J Drug Res Tech. 2013;3(1): 12-20.
6. Dash TR, Pankaj Varma. Matrix tablets: An approach towards oral extended release drug delivery. Int J Pharma Res Rev. 2013;2(2).
7. Barzeh H, Sogali BS, Shadvar S. A review on extended release matrix tablet. J Pharm Res. 2016;15(4): 147-52.
8. Zalte HD, Saudagar RB. Review on sustained release matrix tablet. Int J Pharm Biol Sci. 2013;3(4): 17-29.
9. Subhas C. Shit, Pathik M. Shah. Edible polymers: Challenges and opportunities. J Polym. 2014;2014: 13.
10. Hadi MA, Babu LV, Pal Narottam. Formulation and evaluation of sustained release matrix tablets of glimepiride based on combination of hydrophilic and hydrophobic polymers. J Appl Pharm Sci. 2012;02(06): 101-07.
11. Zimmer L, Kasperek R, Poleszak E. Modern polymers in matrix tablets technology. Polim Med. 2014;44(3): 189-96.
12. Alhalmi A, Altowairi M, Saeed O, Alzubaidi N, Almoiliqy M, Abdulmalik W. Sustained release matrix system: an overview. World J Pharm Pharm Sci. 2018;7(6): 1470-86.
13. Songire PR, Aher SS, Saudagar RB. Recent research on matrix tablets for controlled release – a review. Asian J Pharm Technol. 2015;5(4): 214-21.
14. Jinjian Huang, Youming Deng, Jianan Ren, Guopu Chen, Gefei Wang, Feng Wang et al. Novel *in situ* forming hydrogel based on xanthan and chitosan regenerating in liquids for local drug delivery. Carbohydr Polym. 2018;186(15): 54-63.
15. Enas MA. Hydrogel: Preparation, characterization, and applications: A review. J Adv Res. 2015;6(2): 105-21.
16. Ghoru MU, Conway BR. Hydrophilic matrices for oral control drug delivery. Am J Pharmacol Sci. 2015;3(5): 103-9.
17. Asghar S, Minhas MU, Ahmad M, Kifayat Ullah Khan, Sohail M, Khalid I. Hydrophobic–hydrophilic cross-linked matrices for controlled release formulation of highly water-soluble drug venlafaxine: Synthesis and evaluation studies. Advances in Polymer Technology. 2018;37(8): 3146-58.
18. Sumit Summy, Nisha Thakur, Niladry Sekhar Ghosh. Formulation and *in-vitro* evaluation of sustained release herbal matrix tablet containing *Ocimum Sanctum* and *Glycyrrhiza Glabra* for the treatment of cough. Int J Appl Biol Pharm. 2016;7(4): 58-70.
19. Srinivas Martha, Archana Nedanuri, Alegepalli Kalavathi, Bangari Sindhu Vahini, Prasanna Kumar M., Setti Soumya. Design and *in vitro* characterization of dolutegravir sustained release matrix tablets. Int J Pharm Sci Rev Res. 2017;46(2): 136-41.
20. Manikandan P, Sundara Ganapathy R. Formulation development, *in vitro* evaluation, and cytotoxic effect of flutamide-loaded matrix tablets. Asian J Pharm. 2017;11(3): 201-9.
21. Latha A. Chitra, Babu DJM, Babu BN. Formulation and *in-vitro* evaluation of Divalproex sodium sustained release matrix tablets. Indian Journal of Research in Pharmacy and Biotechnology. 2017;5(1): 41-3.
22. Campiñez MD, Aguilar-de-Leyva Á, Ferris C, de Paz MV, Galbis JA, Caraballo I. Study of the properties of the new biodegradable polyurethane PU (TEG-HMDI) as matrix forming excipient for controlled drug delivery. Drug Dev Ind Pharm. 2013;39(11): 1758-64. PubMed PMID: 24087856.
23. Koradia Hiral, Butani Shital, Gohel Mukesh. Consequence of wax property on drug release behavior of oxcarbazepine modified release granules. Int J Pharmtech Res. 2015;8(5): 898-907.
24. Mahaparale PR, Kuchekar BS. Development and evaluation of modified release wax matrix tablet dosage form for tramadol hydrochloride. Asian J Pharm. 2015;9(2): 102-6.
25. Kaczmarek B, Sionkowska A. Drug Release from Porous Matrixes based on Natural Polymers. Curr Pharm Biotechnol. 2017;18(9): 721-9.

26. Eswaramma P, Murthy KVR. Evaluation of Moi Gum in the formulation of controlled release matrix tablets using losartan potassium. *Int J Pharm Sci Res.* 2019;10(1): 121-9.
27. Weia Thing A Ng, Ashok Kumar J, Kai Bin Liewa, Melbha Starlina, Shiek Abdul Kadhar Mohamed Ebrahim Habibur Rahma. The effects of the combination of biodegradable and synthetic polymers on the release behaviour of Nateglinide matrix tablets. *Journal of Excipients and Food Chemicals.* 2019;10(1): 13-22.
28. Pavani C, Sravani T, Basheeruddin MD. Formulation and evaluation of sustained release tablets of Nateglinide by using natural polymers. *International Journal of Advances in Pharmaceutical Sciences.* 2017;9(1): 8-13.
29. Lapidus H, Lordi NG. Drug release from compressed hydrophilic matrices. *J Pharm Sci.* 1968;57(8): 1292-301.
30. Reza MS, Quadir MA, Haider SS. Comparative evaluation of plastic, hydrophobic and hydrophilic polymers as matrices for controlled-release drug delivery. *J Pharm Pharm Sci.* 2003;6: 282-91.
31. Tiwari SB, Murthy TK, Pai MR, Mehta PR, Chowdary PB. Controlled release formulation of tramadol hydrochloride using hydrophilic and hydrophobic matrix system. *AAPS PharmSciTech.* 2003;4:18-23. PubMed PMID: 14621963.
32. Salamone JC. *Polymeric Materials Encyclopedia.* 12 Volume Set. Taylor & Francis; 1996.
33. Sharma D, Soni M, Kumar S, Gupta GD. Solubility enhancement-eminent role in poorly soluble drugs. *Res J Pharm Technol.* 2009;2(2): 220-4.
34. Manna S, Kollabathula J. Formulation and evaluation of ibuprofen controlled release matrix tablets using its solid dispersion. *International Journal of Applied Pharmaceutics.* 2019;11(2): 71-6.
35. Deepak SK, Parshuramkar Pramod, Anusha V, Mrunali Potbhare, Arun T. Patil. Pharmaceutical evaluation of effects of hydrophilicity and hydrophobicity of three commonly used diluents on tablet formulation-Part II: SR tablets. *International Journal of Pharmaceutical Chemistry.* 2015;5(03): 93-103.
36. Jannin V, Leccia E, Rosiaux Y, Doucet J. Evolution of the microstructure of sustained-release matrix tablets during dissolution and storage. *Indian J Pharm Sci.* 2018;80(6): 1011-20.
37. Mohyliuk VV, Davtian LL. [Effect of the filler type on kinetics of release of trimetazidine dihydrochloride from matrix tablets]. *Farmaceut chasop.* 2015;2:40-8. Ukrainian.
38. Son AV, Filipova NI, Vaynshteyn VA. [Regulation of dissolution profile of carbomer-based paracetamol matrix tablets]. *Khim farmats zhurn.* 2017;51(5): 51-5. Russian.
39. Naveen K. Bejugam, Parish HJ, Shankar GN. Influence of formulation factors on tablet formulations with liquid permeation enhancer using factorial design. *AAPS PharmSciTech.* 2009;10(4): 1437.
40. Mohyliuk VV, Davtian LL. [Influence of the tablets size on the kinetics of in vitro release of trimetazidine dihydrochloride and caffeine from matrix tablets with different matrix formers]. *Farmatsevt chasop.* 2013;5: 68-75. Ukrainian.
41. Chandra DP, Archana R, Vinoda B, Jakir Hussien S, Aejaj A, Parveen S. Matrix tablet: a review. *Indian J. Pharm. Biol. Res.* 2018;6(2): 18-22.
42. Mondal Nita The role of matrix tablet in drug delivery system. *International Journal of Applied Pharmaceutics.* 2018;10(1): 1-6.
43. Rao Raghavendra NG, Raj Prasanna KR, Nayak Sanjeev B. Review on matrix tablet as sustained release. *International Journal of Pharmaceutical Research & Allied Sciences.* 2013;2(3): 1-17.

Відомості про авторів:

Демчук М. Б. – канд. фармацевт., н., доцент кафедри управління та економіки фармацевції з технологією ліків, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, Україна. E-mail: pavljukm@tdmu.edu.ua, ORCID 0000-0002-9105-2302

Грошовий Т. А. – д. фармацевт., н., професор, завідувач кафедри управління та економіки фармацевції з технологією ліків, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, Україна. E-mail: grochovuy@ukr.net, ORCID 0000-0002-6427-2158

Найда Ю. В. – старший інженер технологічної лабораторії центральної лабораторії фармацевтичної розробки ПАТ «Фармак», Київ, Україна. E-mail: y.naida@farmak.ua

Коваль В. М. – канд. фармацевт., н., доцент кафедри фармацевції, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Вінниця, Україна. E-mail: koval_vm@ukr.net, ORCID 0000-0001-9324-209X

Information about the authors:

Demchuk M. B. – PhD (Pharmacy), Associate Professor of the Department of Pharmacy Management, Economics and Technology, I. Horbachevsky Ternopil State Medical University, Ternopil, Ukraine. E-mail: pavljukm@tdmu.edu.ua, ORCID 0000-0002-9105-2302

Hroshovyi T. A. – DS (Pharmacy), Professor, Chief of the Department of Pharmacy Management, Economics and Technology, I. Horbachevsky Ternopil State Medical University, Ternopil, Ukraine. E-mail: grochovuy@ukr.net, ORCID 0000-0002-6427-2158

Nayda Yu. V. – Senior engineer of the Technological Laboratory of the Central Laboratory of Pharmaceutical Development at PJSC "Farmak", Kyiv, Ukraine. E-mail: y.naida@farmak.ua

Koval V. M. – PhD (Pharmacy), Associate Professor of the Department of Pharmacy, M. Pyrohov Vinnytsia National Medical University, Vinnytsia, Ukraine, E-mail: koval_vm@ukr.net, ORCID 0000-0001-9324-209X