

Рекомендована д. фармац. наук, проф. Д. І. Дмитрієвським

УДК 615.453.6.014/07

СУЧАСНИЙ СТАН СТВОРЕННЯ, ВИРОБНИЦТВА ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ТАБЛЕТОВАНИХ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

© Н. М. Белей¹, В. П. Марценюк¹, С. Я. Белей², Т. А. Грошовий¹

¹Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

²ТОВ «Тернофарм»

Резюме: у статті наведено характеристику і класифікацію препаратів сповільненого вивільнення (ПСВ) лікарських речовин. Подано результати літературного огляду особливостей виробництва ПСВ.

Ключові слова: препарати сповільненого вивільнення, матричні таблетки.

Повідомлення 14. Характеристика твердих лікарських форм із сповільненим вивільненням лікарських речовин

Для досягнення терапевтичного ефекту необхідно, щоб лікарська речовина (ЛР) потрапила в певне місце в певний час. Для деяких препаратів цього можна досягнути за допомогою простих розчинів або твердих дозованих форм з миттєвим вивільненням ліків, для інших – змінити вивільнення лікарського засобу.

Згідно з [1] лікарські препарати з модифікованим вивільненням лікарських речовин належать до лікарських засобів, що характеризуються можливістю вибору часу, шляху і місця локалізації для забезпечення терапевтичного ефекту і зручності застосування. До них не відносять звичайні, традиційні лікарські форми.

Є два види препаратів з модифікованим вивільненням: одна група із затриманим вивільненням (наприклад, кишково-розчинні таблетки з оболонкою), з яких лікарська речовина вивільняється не одразу, а через деякий час; інша – із сповільненим вивільненням. Згідно з Фармакопеею США (USP) препарати із сповільненим вивільненням (ПСВ) можуть бути віднесені до лікарських форм, які дозволяють, принаймні, дворазове зниження частоти введення порівняно із звичайними, традиційними формами. Лікарські речовини з'являються в системному кровотоці із затримкою, підтримуючи постійний рівень концентрації в плазмі протягом певного періоду часу [2, 3].

Серед усіх лікарських форм найбільший інтерес було виявлено саме до пероральних форм із сповільненим вивільненням лікарських речовин [4] через зручність застосування, відносно невисоку вартість, більшу гнучкість конструкції і дизайну лікарської форми [5, 6].

Вперше про них згадано 1954 р., коли Яманака та ін. застосували сповільнене вивільнен-

ня для піримідин пеніциліну [7]. В кінці 50-х було встановлено, що збільшення дозування в одиниці лікарської форми або введення спеціальних допоміжних речовин, що утворюють канали в нерозчинній матриці таблеток, збільшує швидкість вивільнення лікарської речовини [8].

Використання ПСВ дозволяє скоротити частоту прийомів лікарського засобу, зменшити побічні ефекти і подразнення шлунково-кишкового тракту і покращити комплаєнс пацієнта [9]. Також їх використання дозволяє мінімізувати коливання концентрації ЛР в плазмі і підвищити ефективність її використання [10]. З економічної сторони – можливість розширити номенклатуру і зменшити виробничі витрати, оскільки необхідна менша кількість пристроїв, щоб отримати такий же ефект [11].

З іншого боку, ПСВ мають деякі недоліки: наприклад, великі відмінності прояву фармакологічної дії у пацієнтів через різні індивідуальні фізіологічні чинники, обмежений час пасажу, проблема стабільності препарату при проходженні шлунково-кишкового тракту і такі тяжкі ускладнення, як синдром демпінгу дози.

При розробці складу і технології ПСВ необхідно враховувати ряд факторів, що мають вплив на фармакокінетику і фармакодинаміку лікарських речовин.

Для забезпечення клінічного ефекту необхідно, щоб ЛР розчинялася і вивільнялася з препарату, транспортувалася через бар'єр слизової оболонки і потрапила в системний кровообіг, не метаболізуючись.

Для ЛР, в яких період напіврозпаду менше 1-2 год, рекомендовано використовувати системи, які безперервно вивільняють ЛР. Якщо період напіврозпаду більше 10 год, форми сповільненого вивільнення не мають жодних переваг перед препаратами з негайним вивільненням. Для ЛР, період напіврозпаду яких

лежить в цих межах, доцільно створити систему із сповільненим вивільненням [12, 13].

Якщо швидкість вивільнення ЛР з препарату є сталою, то її концентрація в плазмі крові теж буде постійною при ідеальних умовах, якщо швидкість вивільнення залежить від часу, то значення концентрації в плазмі буде коливатися [14].

За будовою є декілька видів ПСВ: одношарові монолітні системи і багатоелементні комбіновані, що складаються з багатьох індивідуальних одиниць – пелет, одержаних екструзією чи сферонізацією, або інертних матеріалів, покритих спеціальною оболонкою [15, 16].

Склад і механізм дії багатоелементних систем можуть бути різними: мембранні покриті резервуарні, матричні полімерні чи ліпідні, в яких матриця виготовляється з розчинних чи нерозчинних носіїв [17, 18–21]. Вони мають переваги, оскільки для них характерним є коротший час транзиту через шлунок, менша ймовірність синдрому демпінгу дози, при руйнуванні системи значно менші побічні ефекти, оскільки вивільнення проходить не з усієї системи одразу, а з кожної індивідуальної частинки (пелети або гранули), простішими є регулювання і зміна дозування при розробці і вдосконаленні препарату, а також можливість поєднувати декілька активних інгредієнтів в одній системі з різним профілем вивільнення [22].

До недоліків можна віднести тривалість і складність їх фармацевтичної розробки, спеціально і дороге обладнання для виробництва, а також можлива зміна швидкості вивільнення внаслідок старіння при зберіганні [23].

Залежно від механізму сповільненого вивільнення ЛР є декілька типів пероральних лікарських форм.

1. Дифузійні системи характеризуються залежністю швидкості вивільнення ЛР від її здатності дифундувати через мембранний шар інертного полімеру, який, як правило, не розчинний у воді. До них відносять резервуарні і матричні лікарські форми.

Резервуарні складаються із резервуару – ядра, в якому знаходиться активний компонент, оточений полімерною мембраною, характер якої визначає швидкість вивільнення ЛР. Для сповільненого вивільнення ЛР використовуються полімерні покриття [24].

Матричні складаються з дисперсної матриці, по всьому об'єму якої рівномірно розподілена ЛР. Спочатку лікарський засіб вивільняється із зовнішнього шару, що контактує з навколишнім середовищем, а потім дифундує з глибини матриці [25, 26].

2. У розчинних системах сповільнене вивільнення досягається зменшенням швидкості роз-

чинення ЛР. З цією метою використовуються деякі солі або їх похідні для покриття суміші ЛР із допоміжними, що мають низьку швидкість розчинення, або одержання таблеток на основі матеріалів, з низькою швидкістю розчинення.

3. Осмотичні системи – це лікарські форми, в яких осмотичний тиск є рушійною силою вивільнення ЛР із сталою швидкістю. Вони складаються з напівпроникної мембрани, крізь яку проникає вода за рахунок різниці тиску. Є два типи таких систем: перший містить ЛР у вигляді твердого ядра і електроліт, що розчиняється у воді, яка проникає в систему. Електроліт забезпечує осмотичний тиск, який виштовхує ЛР із системи. Другий тип являє собою розчин ЛР, оточений непроникною мембраною [27].

4. Іонно-обмінні системи, до складу яких входять поперечно-зшиті полімери, для яких характерні властивості іонообмінних смол. Вони містять як фрагменти функціональні групи, що можуть утворювати солі. ЛР зв'язується із смолами і при контакті з іонообмінними групами за рахунок обміну відповідно зарядженими іонами вони вивільняються з ЛФ шляхом дифузії. Комплекс ЛР із смолою одержують за рахунок хемосорбції в хроматографічних колонках або при тривалому контакті в розчині [69].

5. Набрякаючі і розширюючі системи при контакті із шлунковим соком набрякають з утворенням гідрогелів з розміром пор більше 100 мкм. При цьому вони збільшуються до розмірів, які перешкоджають проходженню препарату через пілорус. Вивільняють ЛР тривалий час, не руйнуючись під дією перистальтики шлунка, оскільки є достатньо міцними [28].

6. Плаваючі системи. Якщо лікарська форма має меншу густину, ніж вміст шлунка, вона буде плавати на поверхні шлункового вмісту. Це дозволяє збільшити час вивільнення ЛР із системи, до того як вона перейде в інший відділ ШКТ. При вживанні таких препаратів необхідною умовою є наявність в шлунку достатньої кількості рідини і їжі. Густина шлункового соку приблизно 1 г/см³. Якщо ЛФ має густину більше 2,5 г/см³, то вона буде опускатися на дно шлунка і затримуватися в його складках [29, 30].

7. Біoadгезивні і мукоадгезивні системи. Для затримки ЛЗ у шлунку використовується поліакриловова кислота і хітозан, які забезпечують фіксацію препарату на слизовій шлунка. Це завдання не є простим, оскільки перистальтика у шлунку є досить інтенсивною, що може перешкоджати утримувannya біoadгезивної системи. Вирішити його можна введенням магнітних частинок у склад препарату, а також використання зовнішнього магніту [31].

З технологічної точки зору серед усіх видів ПСВ виготовлення матричних є найпростішим і

включає в себе стадію пресування попередньо підготовлених сумішей ЛР і допоміжних. Є декілька типів матричних систем: нерозчинні (гідрофобні), ліпідні, мембранні покриті, до яких відносять осмотичні насосні системи, розчинні гідрофільні, біорозчинні і мінеральні [32, 33]. Вивільнення ЛР з усіх видів ПСВ починається з гідратації (змочування) і дифузії води в систему. Якщо до їх складу входить вода, це полегшує процес розчинення. Рушійною силою для вивільнення розчиненої ЛР з препарату є різниця концентрації і хімічних потенціалів, також мають значення довжина шляху, місце локалізації в ШКТ, величина рН, коефіцієнт дифузії і поверхня розділу фаз [34].

Нерозчинні матричні таблетки вперше були розроблені на початку 60-х років. Вони представляють собою таблетки, при виготовленні яких ЛР вводиться в інертний матеріал, який не розчиняється у ШКТ, наприклад, гідрофобні полімери: поліетилен, полівінілхлорид, етилцелюлоза, акрилатні полімери та їх сополімери [35].

Матеріалами-носіями в ліпідних ПСВ можуть бути нерозчинні ліпіди (карнаубський віск, касторова олія, парафін, стеаринова кислота, мінеральні олії, стеариловий і цетиловий спирти) або нерозчинні полімери (етилцелюлоза, полівінілацетат, поліетилен) та кальцій фосфат, основними вимогами до яких є забезпечення стійкості і цілісності матриці при проходженні через ШКТ для продовження шляху дифузії ЛР перед її вивільненням із препарату. ЛР можна диспергувати або розчиняти в матриці [36, 37]. Залежно від складу є різні механізми вивільнення ЛР з таких препаратів:

- дифузія розчиненого препарату з матриці,
- дифузія розчиненого препарату через пори матриці,
- розчинення і дифузія диспергованого препарату з матриці,
- розчинення і дифузія диспергованого препарату через пори матриці.

Для регулювання швидкості вивільнення ЛР з матричних таблеток до їх складу додають допоміжні речовини, що сприяють утворенню пор в системі (хлорид натрію, поліоли). Структура пор залежить від розмірів частинок наповнювачів, пористості гранул, тиску пресування та ін. Метод одержання залежить від властивостей компонентів і вибирається аналогічно традиційним таблеткам (пряме пресування, з попередньою вологою або сухою грануляцією, плавленням) [38–40].

Гідрофільні матричні таблетки ще мають назву «набрякаючі системи контрольованого вивільнення». Вони складаються з активної речовини, гідрофільного полімеру, який забезпечує

модифіковане вивільнення ЛР, змащувальних і ковзних речовин [41]. Технологія розроблена в середині 1960-х років вченими Лапідусом, Лорді [42, 43] та Хубером [44]. Полімери, що використовуються при їх виробництві, поділяють на дві групи: похідні целюлози, напівсинтетичні похідні і модифіковані крохмалі. Механізм вивільнення з даного типу таблеток починається з розчинення гідрофільних полімерних матриць і формування високов'язкого полімерного шару навколо сухого ядра таблетки. ЛР поступово дифундує у водний шар полімеру, де розчиняється і вивільняється з ядра [45, 46].

Процес вивільнення ЛР з матричних гідрофільних таблеток змінюється залежно від параметрів полімеру (в'язкість і гідрофільність), складу препарату і параметрів процесу виробництва [47]. Компоненти з високою розчинністю у воді – лактоза, включені в матрицю, покращують вивільнення [48]. Аналогічно, збільшення кількості розчинної активної речовини також збільшує швидкість вивільнення, ймовірно, за рахунок зменшення відносної кількості гідрофільного полімеру [49–51].

При виробництві гідрофільних матричних таблеток для одержання ядра не використовується волога грануляція, оскільки вода може викликати утворення твердих агломератів. Запропоновано метод пінної грануляції, сухої, використання органічних розчинників, а також прямого пресування при низькій дозі ЛР. Водорозчинні матриці одержують також екструзією з ПЕО, гідроксіетилцелюлозою, ГПМЦ, ізопропіловим спиртом. Як носії для пролонгованого вивільнення використовуються карбопол, пектин, ксантанова камедь [52–55]. Для досягнення різної тривалості вивільнення можна використовувати полімери з різним ступенем в'язкості, комбінувати їх [56].

Біорозчинні матричні препарати містять у своєму складі полімери, які складаються з мономерів, зв'язаних між собою функціональними групами, і мають нестабільний зв'язок в основі ланцюга. Вони руйнуються або піддаються ерозії під дією ферментів і не ферментативних процесів до олігомерів і мономерів, що метаболізуються і виводяться з організму. До них відносять білки і полісахариди, модифіковані природні полімери і синтетичні аліфатичні, поліангідриди [57].

Мінеральні матриці складаються з полімерів, які одержують із різних видів морських водоростей (наприклад, альгінова кислота) [58].

Залежно від пористості є три типи матричних таблеток:

- 1) макропористі (розмір пор, через які дифундує ЛР, 0,1-1 мкм),
- 2) мікропористі (розмір пор 50-200 Å°),

3) непористі – не мають пор, дифузія проходить через мережеві сітки.

Ще одним видом ПСВ є препарати монолітні [59, 60] або багатоелементні таблетки чи капсули, покриті мембранною, часто ентросолубільною, оболонкою, яка контролює вивільнення ЛР [61, 62]. Спочатку вода проникає через мембрану, розчиняє препарат, який починає вивільнятися із системи після встановлення псевдорівноваги між твердим матеріалом і насиченим розчином в середині мембрани, що викликає збільшення осмотичного тиску. Є декілька механізмів вивільнення ЛР:

- дифузія крізь мембрану,
- дифузія крізь пори і тріщини в мембрані,
- осмотичний транспорт через пори, тріщини або отвори, які просвердлені, наприклад, лазером.

При виробництві мембранних ПСВ першим етапом є одержання ядра, що складається з ЛР і допоміжних (наповнювачі, ковзні, солубілізатори, змащувальні), з якого формують ядро –

таблетку або капсулу. Ядро може складися з гранул, одержаних сферонізацією або екструзією, покритих оболонкою. Часто використовують інертні матеріали, покриті оболонкою.

Вибір плівкоутворюючих матеріалів і методів покриття має вирішальне значення для швидкості вивільнення ЛР [63]. З цією метою використовуються такі водонерозчинні заміщені похідні целюлози, як етилцелюлоза [64], а також синтетичні полімери, наприклад, метилакрилати (Eudragit марок NE 30D, RS30D або RL30D, де NE позначення неіонних, а RS/RL – катіонних полімерів) [65].

Отже, розробка препаратів сповільненого вивільнення може проходити за багатьма напрямками із застосуванням спеціальних допоміжних речовин і методів, оскільки їх використання дозволяє вирішити такі завдання, як цільова доставка ЛР, локалізація і послаблення побічних ефектів, зменшення частоти введення препаратів і коливання рівня концентрації ЛР в крові, комплаєнс пацієнтів [66–68].

Література

1. Malinowski H. J. Encyclopedia of Controlled Drug Delivery, Vol. 1-2, Food and Drug Administration Requirements for Controlled Release Products / H. J. Malinowski, P. J. Marroum // John Wiley & Sons, New York. – 1999. – Vol. 1. – P. 381–395.
2. Gilberts Sustained release dosage forms the theory and practice of industrial pharmacy / Gilberts, R. A. Neil. – 2011. – P. 340–456.
3. A review on: sustained released technology / A. R. Dusane, P. D. Gaikward, V. H. Bankar, S. P. Pawar // IJRAP. – 2011. – № 2 (6). – P. 1701–1708.
4. SCHOLAR, SciFinder, American Chemical Society, Washington, DC. – 2006.
5. Lachman L. The theory and practice of Industrial pharmacy. Verghese publishing house / L. Lachman, H. A. Lieberman, J. L. Kanig. – 1990. – 3rd edition – P. 337–338.
6. Kumar S. Oral extended release drug delivery system: A promising approach / S. Kumar, A. Kumar, V. Gupta, K. Malodia // Asian Journal Pharm. Tech. – 2012. – Vol. 2. – P. 38–43.
7. Pyrimidine pencillin / K. Yamanaka, H. Yamamoto, Y. Kawamura, S. Ito // U.S. Patent – 1954. – P. 681–699.
8. Sjogren J. Duretter. A new type of oral sustained action preparation / J. Sjogren, L. E. Frykluf // Farmaceutisk Revy. – 1960. – № 59. – P. 171–179.
9. Fyhr P. Extended release drug delivery technology/ P. Fyhr, K. Downie // Innovation in Pharmaceutical Technology. – P. 80–86.
10. Sarika Pundir. Sustained release matrix technology and recent advance in matrix drug delivery system: a review / Pundir Sarika, Badola Ashutosh, Sharma Deepak // International Journal of Drug Research and Technology. – 2013. – Vol. 3. – № 1. – P. 12–20.
11. Speers M. Economic aspects of controlled drug delivery. Encyclopedia of Controlled Drug Delivery / M. Speers, C. Bonnano // Wiley, New York. – 1999. – P. 341–347.
12. Sarika P. Sustained release matrix technology and recent advance in matrix drug delivery system: a Review/ P. Sarika, B. Ashutosh, S. Deepak // International Journal of Drug Research and Technology. – 2013. – Vol. 3. – № 1. – P. 12–20.
13. Preparation and evaluation of sustained release matrix tablet of diclofenac sodium using natural polymer / G. N. K. Ganesh, R. Sureshkumar, N. Jawahar [et al.] // Journal. Pharm. Sci. & Res. – 2010. – Vol.2 (6). – P. 360–368.
14. Shalin A. M. Sustained release drug delivery system: A review / A. M. Shalin, P. D. Gaikward, S. P. Bankar // I.J.P.R.D. – 2011. – Vol. 12. – № 2. – 16 p.
15. Aulton M. E. Pharmaceutics: The science of dosage form design / M. E. Aulton // Churchill Livingstone. Hartcourt Publisher, Edinburgh. – 2002.
16. Cole G. Pharm. Coating Technology / G. Cole, J. Hogan, M. Aulton // Taylor & Francis, London. – 1995.
17. Borguist P. A model for the drug release from a polymeric matrix tablets-effect of swelling and dissolution / P. Borguist, A. Korner, A. Larsson // Journal of Controlled Release. – 2006. – № 113. – P. 216–225.
18. Ragnarsson G. Coated drug cores in multiple unit preparations. Influence of particle size / G. Ragnarsson, M. O. Johansson // Drug Dev. Ind. Pharm. – 1988. – №14. – P. 2285–2297.
19. Kojima M. Development of controlled release matrix pellets by annealing with micronized water-insoluble or enteric polymers/ M. Kojima, H. Nakagami // Journal Controlled Release. – 2002. – № 82. – P. 335– 343.
20. Physicochemical characterization and mechanisms of

- release of theophylline from melt - extruded dosage forms based on a methacrylic acid copolymer/ C. R. Young, C. Dietzsch, M. Cerea [et al.] // *Int. Journal Pharm.* – 2005. – № 301. – P. 112–120.
21. Extruded and spheronized beads containing Carbopol 974P to deliver nonelectrolytes and salts of weakly basic drugs / G. S. Bommarreddy, S. Paker-Leggs, K. K. Saripella, S. H. Neau // *Int. Journal Pharm.* – 2006. – № 321. – P. 62–71.
22. Formulation and evaluation of sustained release tablets of aceclofenac using hydrophilic matrix system / K. Subramaniam, M. Rangasamy, G. Kugalur [et al.] // *International Journal of Pharm. Tech. Research.* – 2010. – Vol. 2. – No. 3. – P. 1775–1780.
23. Guidance for industry. «Extended release solid oral dosage forms: Development, evaluation and application of in vitro/in vivo correlations». – 1997. – 24 p.
24. Biopharmaceutics and pharmacokinetics. A treatise / H. A. Brahmankar, S. B. Jaiswal // Vallabh Prakashan. – 2000. – P. 431–465.
25. Tapaswi R.D. review article matrix tablets: An approach towards oral extended release Drug delivery/ R. D. Tapaswi, V. Pankaj // *International Journal of Pharma Research & Review.* – 2013. – № 2 (2). – P. 12–24.
26. Design and evaluation of acebrophylline sustained release matrix tablets/ R. Charulatha, N. Damodharan, R. Sundaramoorthy, G. Abhilash // *Scholars Research Library Der Pharmacia Lettre.* – 2012. – № 4 (2). – P. 530–535.
27. Review: Osmotic drug delivery systems current scenario / R. S. Thakor, F. D. Majmudar, J. K. Patel, J. C. Rajaput // *Journal of pharmacy research.* – 2010. – № 3 (4). – P. 771–775.
28. Pundir Sarika. Sustained release matrix technology and recent advance in matrix drug delivery system: a review / Sarika Pundir, Ashutosh Badola, Deepak Sharma // *International Journal of Drug Research and Technology.* – 2013. – Vol. 3. – № 1. – P. 12–20.
29. Floating drug delivery systems: A review / S. Gopalakrishnan, A. Chenthihnan, S. Gopalakrishnan // *Journal of pharmaceutical science and Technology.* – 2011. – Vol. 3. – № 2. – P. 548–554.
30. Oral floating controlled release drug delivery systems / T. K. Mangesh, H. M. Ajim, R. M. Patil, A. M. Akarte. – 2011. – № 8 (2). – P. 106–111.
31. Zur Muhlen Annette. Research paper solid lipid nanoparticles (SLN) for controlled drug delivery – drug release and release mechanism / Annette Zur Muhlen, S. Cora, M. Wolfgang // *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics.* – 1998. – № 45. – P. 149–155.
32. Formulation, evaluation and optimization of Aceclofenac sustained release matrix tablets / K. b. Y. Indranil, P. S. Hari, P. S. Rana // *International Journal of Pharm. Tech. Research.* – 2010. – Vol. 2. – № 1. – P. 592–598.
33. Ofori-kwakye K. Formulation and in-vitro evaluation of sustained release diclofenac sodium matrix tablets using blends of cashew gum, xanthan gum and hydroxypropylmethylcellulose as hydrophilic drug release modifiers / K. Ofori-kwakye, E. Obese, M. E. Boakye-Gyasi // *Indian Journal of Novel Drug Delivery.* – 2013. – № 5(4). – P. 187–197.
34. Santanu G. A comparative study of the pharmacokinetics of conventional and sustained-release tablet formulations of Aceclofenac in healthy male subjects / G. A. Santanu, B. B. Barik // *Tropical Journal of Pharmaceutical Research.* – 2010. – № 9 (4). – P. 395–399.
35. Venkateswarlu B. S. Design and in vitro evaluation of sustained release film coated tablets of verapamil hydrochloride / B. S. Venkateswarlu, B. Jaykar, Pasupathi A. [et al.] // *Indian Journal of Research in Pharmacy and Biotechnology.* – 2004. – Vol. 1. – P. 82–86.
36. Nagaraju R. Design and evaluation of delayed and extended release tablets of mesalamine / R. Nagaraju, Y. Swapna, R. Hari Babu, Rajesh Kaza // *Journal of Pharmaceutical Science and Technology.* – 2010. – Vol. 2 (1). – P. 103–110.
37. Development and validation of a discriminating dissolution method for darifenacin extended-release tablets / Meneghini L. Z., Vinicius Bicca, Cesar A. Junqueira [et al.] // *Dissolution Technologies.* – 2013. – P. 18–25.
38. Sayed I. Preparation and comparative evaluation of sustained release metoclopramide hydrochloride matrix tablets / I. A. R. Sayed, M. M. Gamal, M. El-Badry // *Saudi Pharmaceutical Journal.* – 2009. – № 17. – P. 283–288.
39. Rajesh K. Formulation and evaluation of carbamazepine extended release tablet by controlled erosion technology / K. U. Rajesh, K. Deepak, R. Mahalaxmi // *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences.* – 2012. – Vol. 4 (4). – P. 345–351.
40. Sajid Khan S. Comparative study of domperidone sustained release matrix tablets prepared by wet granulation and solvent evaporation techniques using xanthan gum / Sajid Khan S., Kamran Ahmad C., Rooh Ullah [et al.] // *Middle-East Journal of Scientific Research.* – 2013. – № 15 (9). – P. 1206–1214.
41. Levina M. Application of modeling system in the formulation of extended release hydrophilic matrices / M. Levina, A. Gothoskar, A. Rajabi-Sianboomi // *Colorcon.* – 2006. – 6 p.
42. Lapidus H. Some factors affecting the release of a water - soluble drug from a compressed hydrophilic matrix / H. Lapidus, N. G. Lordi // *Journal Pharm. Sci.* – 1966.
43. Tang E. S. K. Coating of multiparticulates for sustained release / E. S. K. Tang, L. W. Chan, P. W. S. Heng // *Am. Journal Drug Deliv.* – 2005. – № 3. – P. 17–28.
44. Levina M. The influence of excipients on drug release from hydroxypropyl methylcellulose matrices / M. Levina, A. R. Rajabi-Sianboomi // *Journal Pharm. Sci.* – 2004. – № 93. – P. 2746–2754.
45. Martini L. Use of a hydrophobic matrix for the sustained release of a highly water soluble drug / L. Martini, M. Close, K. Gravel // *Drug Dev. Ind. Pharm.* – 2000. – № 26(1). – P. 79–83.
46. Dushant D. G. Influence of technological variables on the release of nevirapine from matrix tablet / D. G. Dushant, Londhe Vaishali // *International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences.* – 2012. – Vol. 3 (3). – P. 1159–1163.
47. Formulation and evaluation of sustained release matrix tablets of cephalixin: effects of hydrophilic and

- hydrophobic matrix on drug release / N. Hingawe, S. Pandey, D. Pardhi, A. Purohit // Mahidol Univ. Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2013. – № 40 (3). – P. 45–56.
48. Design and characterization of diltiazem hydrochloride sustained release matrix tablets / Kale Tukaram, K. Santhi, Sajeeth C. I., C. H. Naveen Kumar // International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences. – 2011. – Vol.2 (2). – P. 714–721.
49. Nishihata T. Overall mechanisms behind matrix sustained release (SR) tablets prepared with hydroxypropyl cellulose 2910 / T. Nishihata, K. Tahara, K. Yamamoto // Journal Controlled Release. – 1995. – № 35. – P. 59–66.
50. Biswas R. Formulation development and polymer optimization for once-daily sustained release matrix tablets of domperidone / R. Biswas, S. C. Basak, Sa. Shaikh // Journal of Pharma. Sci. Tech. – 2011. – № 1(1). – P. 28–34.
51. Formulation and invitro evaluation of sustained release matrix tablets of losartan potassium / Rajesh Gollapudi, Harika Javvaji, T. Rama Rao, V. Arpineni // Pharamanest – An International Journal of Advances In Pharmaceutical Sciences. – 2011. – Vol. 2 (1) – P. 31–36.
52. Formulation and evaluation of sustained release matrix tablets of levofloxacin using natural polymer / D. Krishnarajan, C. Mahesh Reddy, Sasikanth Kanikanti [et al.] // Pharmacophore. – 2013. – Vol. 4. – № 5. – P. 146–157.
53. Formulation and evaluation of sustained release matrix tablets of Nicorandil / Ajaykumar Patil, Ashish Pohane, Ramya Darbar [et al.] // International Journal of Applied Biology and Pharmaceutical Technology. – 2011. – Vol. 2 (3). – P. 242–246.
54. Rangasamy M. Formulation development and evaluation of voriconazole sustained release tablets / M. Rangasamy, V. Krishna R. Palnati, L. Narayana Rao Bandaru. // International Current Pharmaceutical Journal. – 2013. – № 2(10). – P. 165–169.
55. Bhavani Boddeda. Formulation and evaluation of glipizide sustained release tablets / Bhavani Boddeda, P. V. Kamala Kumari // Chowdary International Journal of Pharmaceutical and Biomedical Research. – 2012. – № 3 (1). – P. 44–48.
56. Maderuelo C. Critical factors in the release of drugs from sustained release hydrophilic matrices / C. Maderuelo, A. Zarzuelo, J. M. Lanao // Journal of Controlled Release. – 2011. – P. 2–19.
57. Pranshu T. Formulation and evaluation of atorvastatin loaded extended release tablets / T. Pranshu, N. V. Sathesh Madhav // Scholars Research Library Der Pharmacia Lettre. – 2012. – № 4 (3). – P. 833–839.
58. Saxena Aastha. Formulation and in-vitro evaluation of matrix type sustained release tablets of Paliperidone / Aastha Saxena, N. Srinivas, M. Sravanthi // Innovations in Pharmaceuticals and Pharmacotherapy. – 2013. – Vol. 1 (3). – P. 185–198.
59. Ashish K. Study on various factors affecting sustained release matrix tablet of carbamazepine / K. Ashish, C. P. Jain, A. Saurabh [et al.] // International Journal of Pharmacy and Integrated Life Sciences. – 2013. – Vol. 14. – P. 82–91.
60. Basavaraj Design and characterization of sustained release aceclofenac matrix tablets containing tamarind seed polysaccharide / Basavaraj, B. Someswara Rao, S. V. Kulkarni [et al.] – Asian J. Pharm. Tech. – 2011. – Vol. 1 (1). – P. 17–21.
61. Design and development of sustained release swelling matrix tablets of glipizide for type II diabetes mellitus / Ige Pradum, Swami Bramhanand, Patil Tushar [et al.] // Farmacia. – 2013. – Vol. 61. – № 5, – P. 883–901.
62. Wamorkar V. Formulation and evaluation of naproxen monolithic sustained release matrix tablet / Vinay Wamorkar, Pendota Santhosh, S. Y. Manjunth, M. Rajmohammed // Journal App. Pharm. – 2011. – № 4 (3). – P. 416–430.
63. J. J. Sousa, A. Sousa, M. Moura, F. Podczek The influence of core materials and film coating on the drug release from coated pellets // International Journal Pharm. – 2002. – № 233. – P. 111–122.
64. Formulation and evaluation of matrix type sustained release Nifedipine Tablets / Y. Rajajayarao, P. Divya, K. Divyasree, S. Manohar Babu // International Journal of Research in Pharmacy and Chemistry. – 2014. – № 4 (1). – P. 34–45.
65. Modeling of drug release from pellets coated with an insoluble polymeric membrane / I. Husson, B. Leclerc, G. Spenlehauer [et al.] // Journal Controlled Release. – 1991. – № 17. – P. 163–173.
66. Tapaswi R. D. review article matrix tablets: an approach towards oral extended release drug delivery/ R. D. Tapaswi, V. Pankaj // International Journal of Pharma Research & Review. – 2013. – № 2(2). – P. 12–24.
67. Ashok V. B. Oral novel drug delivery system / V. B. Ashok, V. T. Rahul, D. S. Sanjay // The Eastern Pharmacist. – 2000. – P. 41–43.
68. Hogan J. E. Hydroxypropyl methylcellulose sustained release technology / J. E. Hogan // Drug Dev. Ind. Pharm. – 1989. – № 15(6-7). – P. 975–999.
69. Shayne C. G. Pharmaceutical manufacturing handbook. Production and processes / C. G. Shayne // Wiley-Interscience, 2008. – 1370 p.

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ СОЗДАНИЯ, ПРОИЗВОДСТВА И ИССЛЕДОВАНИЕ ТАБЛЕТИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Н. Н. Белей¹, В. П. Марценюк¹, С. Я. Белей², Т. А. Грошовый¹

¹Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

²ООО «Тернофарм»

Резюме: в статье приведены характеристика и классификация препаратов с замедленным высвобождением лекарственных веществ. Представлены результаты литературного обзора особенностей производства препаратов с замедленным высвобождением.

Ключевые слова: препараты с замедленным высвобождением, матричные таблетки.

CURRENT STATE OF CREATION, PRODUCTION AND RESEARCH TABLET DRUGS

N. M. Beley¹, V. P. Martseniuk¹, S. Ya. Beley², T. A. Hroshovy¹

¹Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

²LLC «Ternopharm»

Summary: the characteristic and classification extended - release dosage forms was shown. The results of the literary review of the features of sustained-release preparations production are presented.

Key words: extended - release dosage forms, matrix tablets.

Отримано 03.04.14