

## **ВПЛИВ РОЗЧИННИХ НАПОВНЮВАЧІВ ІЗ РІЗНИМ РОЗМІРОМ ЧАСТОК НА КІНЕТИКУ ВИВІЛЬНЕННЯ ТРИМЕТАЗИДИНУ ДИГІДРОХЛОРИДУ IN VITRO З МАТРИЧНИХ ТАБЛЕТОК**

© **В. В. Могилюк, Л. Л. Давтян**

*Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика*

**Резюме:** досліджено вплив наповнювача лактози моногідрату та сорбітолу з середнім розміром 11, 17, 251 та 110, 299, 531 мкм, відповідно, на кінетику вивільнення модельної субстанції триметазидину дигідрохлориду in vitro з матричних таблеток з нерозчинним ненабухаючим Ethocel 10, нерозчинним набухаючим Kollidon SR та розчинним набухаючим Methocel K4M як матриксоутворювача. Встановлено, що зі збільшенням розміру часток сорбітолу та лактози зменшується кінетика вивільнення триметазидину дигідрохлориду із матричних таблеток з Ethocel 10. Збільшення розміру часток розчинних наповнювачів від 17 до 110 мкм уповільнювало кінетику вивільнення із матричних таблеток з Kollidon SR, а збільшення розміру часток сорбітолу від 110 до 513 мкм – суттєво не вплинуло. Розмір часток розчинних наповнювачів на кінетику вивільнення із матричних таблеток з Methocel K4M суттєвого впливу не мав. Для таблеток з матриксоутворювачами Ethocel 10, Kollidon SR та Methocel K4 кінетика вивільнення уповільнювалась зі зменшенням розчинності наповнювача.

**Ключові слова:** матричні таблетки, Ethocel, Kollidon SR, Methocel K, сорбітол, лактоза.

**Вступ.** Пероральні матричні таблетки є сучасною лікарською формою, за допомогою якої можна досягти бажаної кінетики вивільнення активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ) in vitro та відповідного рівня терапевтичної концентрації АФІ in vivo. Тому дослідження факторів, що впливають на кінетику вивільнення АФІ in vitro, є актуальним завданням, а розчинність та розмір часток розчинних наповнювачів є такими факторами впливу.

Розрізняють два основних типи матричних систем, що мають відмінний механізм вивільнення розчинних компонентів: розчинні гідрофільні, що утворюють на поверхні матриці шар гелю, та нерозчинні гідрофобні.

**Вплив розчинності компонентів на кінетику вивільнення з нерозчинних гідрофобних матриць.** Основним механізмом вивільнення з нерозчинної матриці є дифузія, тому нерозчинні матричні системи не придатні для нерозчинних АФІ. Дифузія води у матрицю залежить від властивостей полімеру, а дифузія розчинних компонентів з матриці, відповідно до рівняння Фіка, прямо залежна від градієнта концентрації, який, в свою чергу, залежить від розчинності компонентів. Раніше було продемонстровано близьку до лінійної залежність логарифму початкової швидкості вивільнення АФІ від логарифму розчинності АФІ при дослідженні кінетики вивільнення кофеїну, парацетамолу, пропіомазину maleату, теофіліну, індометацину та оксазепаму зі сферичних пористих целюлозних матриць у фосфатному буфері рН 6,8 [1, 2].

Під час дослідження впливу розчинності неелектролітів подібних за структурою похідних ксантину:

дифіліну, кофеїну та теофіліну на кінетику їх вивільнення з етилцелюлозної матриці у водному середовищі було встановлено, що зі збільшенням розчинності похідних ксантину, кінетика вивільнення прискорюється. При співвідношенні 1:10 похідних ксантину до ЕЦ спостерігалось дифузійне вивільнення, а при співвідношенні 1:1 – релаксація полімеру була зазначена як додатковий механізм вивільнення [3].

**Вплив розміру часток розчинних компонентів на кінетику вивільнення з нерозчинних гідрофобних матриць.** Основним механізмом вивільнення з нерозчинної матриці є дифузія, тому рівняння Хігучі, яке було виведене з закону Фіка про дифузію, може бути використане для нерозчинних матричних таблеток [4, 5], а для відображення впливу структури матриці (пористості та звивистості) Лапідусом та Лорді це рівняння було модифіковано [6]:

$$\frac{M_t}{A} = \sqrt{\frac{D \varepsilon}{\tau}} C_s (2C_0 - C_s) t \quad , \text{ (Рівняння 1)}$$

де  $M_t$  – загальна кількість АФІ що вивільнилась за час  $t$ ;  $A$  – загальна площа таблетки;  $D$  – коефіцієнт дифузії;  $\varepsilon$  – пористість матричної системи;  $\tau$  – звивистість пор;  $C_0$  та  $C_s$  відповідають початковій концентрації АФІ в матриці та розчинності АФІ у матриці.

В експериментальному дослідженні на матричних таблетках з нерозчинним матриксоутворювачем Eudragit RS-PM та розчинним компонентом КСІ визначили, що при зменшенні розміру часток КСІ кінетика вивільнення КСІ уповільнювалась. Уповільнення вивільнення КСІ пояснили тим, що при використанні менших часток КСІ утворювалися більш дрібні

однорідні та регулярні кластери [7]. Дослідники також звернули увагу на ділянки кінетики вивільнення нульового порядку (лінійна залежність кількості АФІ, що вивільнилась від часу), що йдуть після першого етапу вивільнення КСІ з поверхні таблетки («burst effect»). Встановлення вивільнення з кінетикою нульового порядку було пов'язано із встановленням насиченої концентрації КСІ у порах матриці та зазначено, що таблетки з кластерами сформованими більшими частками швидше виснажуються та мають короткий відрізок вивільнення з кінетикою нульового порядку [8].

В іншому дослідженні було експериментально продемонстровано, що в умовах близьких до перколяційного порогу рівняння Хігучі не виконується, бо знижується доступність АФІ за рахунок блокування деяких часток у «закритих» нерозчинним матриксотворювачем кластерах та спостерігається неповне вивільнення АФІ [9].

Було показано, що в нерозчинних матрицях при зменшенні часток зменшується ймовірність утворення «закритих» кластерів, з яких розчинні компоненти не вивільняються [10].

У іншому експерименті було з'ясовано, що перколяційний поріг NaCl у нерозчинній матриці Eudragit RS 100 знаходиться між 30 та 40 % NaCl, що відповідало значному зниженню електропровідності матриці та неповному вивільненню NaCl [11]. Після чого для нерозчинних матричних таблеток було показано лінійну залежність між розміром часток АФІ та відповідним перколяційним порогом [12].

Варіюючи розмірами часток ЕЦ та ніфлумової кислоти, зроблено висновок, що на кінетику вивільнення з матриці найбільший ефект справляють фізичні зв'язки ексципієнт-ексципієнт та АФІ-ексципієнт [13].

Під час пресування розмір часток розчинних компонентів впливає на формування певної структури таблеток, що зумовлює формування дифузійних каналів, які, в свою чергу, впливають на швидкість проникнення води у матрицю та дифузію АФІ з матриці [14, 15].

**Вплив розчинності компонентів на кінетику вивільнення з гідрофільних матриць.** Присутність АФІ у шарі гелю є вирішальним фактором, що впливає на кінетику вивільнення з гідрофільної матриці як для добре розчинних, так і для помірно розчинних (0,03-0,01 г/мл) компонентів. З огляду на те, що добре розчинні компоненти вивільняються з матричної системи за рахунок дифузії крізь шар гелю, то зменшення розчинності АФІ призводить до уповільнення кінетики вивільнення. Під час дослідження впливу розчинності парацетамолу (20 мг/мл) та ібупрофену (3 мг/мл) на швидкість гідратації та кінетику вивільнення з матричних таблеток поліетиленоксиду (Polyox WSR301) було встановлено, що зі збільшенням розчинності прискорюється гідратація полімеру та кінетика вивільнення АФІ [16, 17].

**Вплив розміру часток розчинних компонентів на кінетику вивільнення з гідрофільних матриць.** Відповідно до рівняння Лапідуса і Лорді, будь-який чинник, який змінює ступінь звивистості гелю, в т. ч. розмір часток АФІ, може впливати на систему з'єднання полімерних молекул у шарі гідратованого полімеру і, отже, на швидкість вивільнення [18, 19]:

$$D^* = \frac{D}{\tau}, \text{ (Рівняння 2)}$$

де  $\tau$  – відображає звивистість дифузійних шляхів гелю,  $D^*$  – уявний коефіцієнт дифузії АФІ крізь шар гелю;  $D$  – реальний коефіцієнт дифузії АФІ.

Зі збільшенням звивистості дифузійних шляхів шару гелю кінетика вивільнення АФІ уповільнюється. В деяких зазначали відзначалось, що вплив розміру часток на вивільнення з ГПМЦ-матриць мав місце тільки при низькій концентрації ГПМЦ [20].

У випадку високо розчинних АФІ, розмір часток впливає на кінетику вивільнення, формуючи систему каналів крізь шар гелю, що призводить до утворення пористої системи. Чим більший розмір часток, тим більший розмір пор. Чим вища процентна концентрація АФІ інкорпорованого у матриці, тим вища пористість [21–24].

Якщо АФІ помірно розчинний, то головним механізмом вивільнення буде ерозія, тому в цьому випадку більший розмір часток буде призводити до більш швидкої ерозії [25].

**Методи дослідження.** Як сировину використано: триметазидину дигідрохлорид (TMZ·2HCl; Sochinaz SA, Швейцарія); сорбітол (Neosorb P100T; Roquette, Франція); кальцію гідрофосфат дигідрат (Emcompress; JRS Pharma, Німеччина), мікрокристалічну целюлозу (Avicel PH-101; FMC Corp., США), етилцелюлозу зі ступенем заміщення на -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> радикал 48,0–49,5 % (Ethocel Std. 10 FP; The Dow Chemical Company, США), гідроксипропілметилцелюлоза зі ступенем заміщення на -CH<sub>3</sub> радикал 19–24 %, та на -CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>3</sub> радикал 7–12 % (тип 2208 за USP; Methocel K4M; Colorcon, Англія); фізична суміш нерозчинного полівінілацетату та розчинного повідону у співвідношенні 8:2, отримана методом розпилювальної сушки (Kollidon SR; BASF SE, Німеччина), кремнію діоксид колоїдний (Aerosil 200 Ph., Evonik AG, Німеччина); стеарил фумарат натрію (Pruv; JRS Pharma, Німеччина).

**Визначення розміру часток.** Визначення проводили методом розсіювання лазерного світла (Coulter LS 230, Coulter Electronic, Німеччина). Прилад фіксував проекційну площу часток та відображав її у значенні діаметра проекційної площі (діаметр часток). В результаті отримано розподілення часток за розмірами та диференційним об'ємом у відсотках від загального об'єму часток зразка.

**Виготовлення матричних таблеток.** Використовували однаково процедуру виготовлення таблеток:

змішування модельної субстанції, наповнювача та полімеру у міксері (Turbula T2F, Willy A. Bachofen AG, Швейцарія) протягом 15 хв, просіювання отриманої суміші через сито з розміром отворів 0,7 мм, змішування з глідантом та лубрикантом, попередньо просіяними через сито з розміром отворів 0,5 мм, у тому ж міксері протягом 5 хв. Для виготовлення таблеток двоопуклої форми з діаметром 8 мм з радіусом кривизни 6 мм та середньою вагою 200 мг було використано метод прямого пресування та застосовано однопозиційний ексцентриковий прес (Korsch ЕКО, Korsch AG, Німеччина). Склад таблеток наведено в таблиці 1.

**Тест «Розчинення».** Проводили тест «розчинення» (ДФУ) у Apparatus II (VanKel 7000, 7010, 7025, Varian Inc., США) за наступних умов: 900 мл фосфатного буфер рН 6,8 з температурою  $(37 \pm 0,5)^\circ\text{C}$  як середовища; швидкість обертання лопаті 100 об/хв. Зразки відбиралися через фільтри 0,35 мкм та після вимірювання оптичної густини поверталися до ємності. Оптичну густину вимірювали методом УФ-спектрофотометрії (UV-2101 PC, Shimadzu Scientific Instruments Inc., США) при довжині хвилі 269 нм. Концентрацію  $\text{TMZ} \cdot 2\text{HCl}$  розраховували за допомогою попередньо побудованої калібрувальної кривої ( $y=0,0022x+0,0276$ ,  $R^2=0,9993$ ). Вивільнення  $\text{TMZ} \cdot 2\text{HCl}$  за певний час розраховували у відсотках відносно загальної кількості  $\text{TMZ} \cdot 2\text{HCl}$ , яку приймали за 100 %.

**Результати й обговорення.** На більш деталізованому рівні компоненти таблетки утворюють кластери. Залежно від кількості, розміру, форми, об'ємного співвідношення компонентів та методу виробництва таблеток ці кластери мають специфічну структуру.

Для вивчення впливу розміру часток розчинних наповнювачів на кінетику вивільнення  $\text{TMZ} \cdot 2\text{HCl}$  з матричних таблеток з нерозчинним ненабухаючим Ethocel 10, нерозчинним набухаючим Kollidon SR та розчинним набухаючим Methocel K4M як матрикоутворювач було застосовано розчинний сорбітол та відносно менш розчинну лактозу з різним розміром (табл. 2, рис. 1) та морфологією (рис. 2) часток, а для отримання більш передбачуваної структури матричних таблеток використано метод прямого пресування.

Відповідно до експериментальних даних збільшення розміру часток лактози моногідрату від 11 до 17 та 251 мкм (Sorbolac-400, Granulac-200 та Capsulac-60) та сорбіту від 110 до 299 та 513 мкм (Neosorb P100T, P60W та P30/60) уповільнює кінетику вивільнення  $\text{TMZ} \cdot 2\text{HCl}$  з матричних таблеток Ethocel 10 (рис. 3).

Збільшення розміру часток від 17 мкм лактози моногідрату до 110 мкм сорбітолу уповільнює кінетику вивільнення  $\text{TMZ} \cdot 2\text{HCl}$  з матричних таблеток Kollidon SR (рис. 4). Натомість збільшення розміру

**Таблиця 1.** Склад таблеток для вивчення впливу типу наповнювача та розміру часток розчинних наповнювачів на кінетику вивільнення триметазидину дигідрохлориду *in vitro* з матричних таблеток

Інгредієнти	Номер рецептури та вміст компонентів, %																
	P 1	P 2	P 3	P 4	P 5	P 6	P 7	P 8	P 9	P 10	P 11	P 12	P 13	P 14	P 15	P 16	P 17
TMZ•2HCl	17,7	17,7	17,7	17,7	17,7	17,7	48,8	17,7	17,7	17,7	17,7	17,7	17,7	17,7	17,7	17,7	17,7
Наповнювачі																	
Sorbolac 400	31,1	-	-	-	-	-	-	31,1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Granulac 200	-	31,1	-	-	-	-	-	-	31,1	-	-	-	-	31,1	-	-	-
Capsulac 60	-	-	31,1	-	-	-	-	-	-	31,1	-	-	-	-	-	-	-
Neosorb P100T	-	-	-	31,1	-	-	-	-	-	-	31,1	-	-	-	31,1	-	-
Neosorb P60W	-	-	-	-	31,1	-	-	-	-	-	-	31,1	-	-	-	31,1	-
Neosorb P30/60	-	-	-	-	-	31,1	-	-	-	-	-	-	31,1	-	-	-	31,1
Полімери																	
Ethocel St.10 FP	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Kollidon SR	-	-	-	-	-	-	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	-	-	-	-
Methocel K 4M CR	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	50,0	50,0	50,0	50,0
Глідант і лубрикант																	
Aerosil 200	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Pruv	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0

Таблиця 2. Розмір діаметру часток (мкм) компонентів таблеток

	Інгредієнти	Середній розмір часток	S.D.	D <sub>10</sub>	D <sub>50</sub>	D <sub>90</sub>
1	Ethocel 10	5,8	4,7	0,9	4,9	11,7
2	Kollidon SR	86,6	45,1	29,1	83,1	150,0
3	Methocel K4M	87,0	59,9	17,2	74,3	176,5
4	TMZ·2HCl	20,9	12,5	6,1	19,2	38,4
5	Sorbolac 400	10,5	7,7	1,24	9,3	21,4
6	Granulac 200	16,7	12,2	2,6	14,1	35,7
7	Capsulac 60	250,7	88,0	144,7	245,2	368,7
8	Neosorb P60 W	299,0	183,0	72,1	281,0	553,0
9	Neosorb P30/60	513,0	158,0	331,0	509,0	715,0

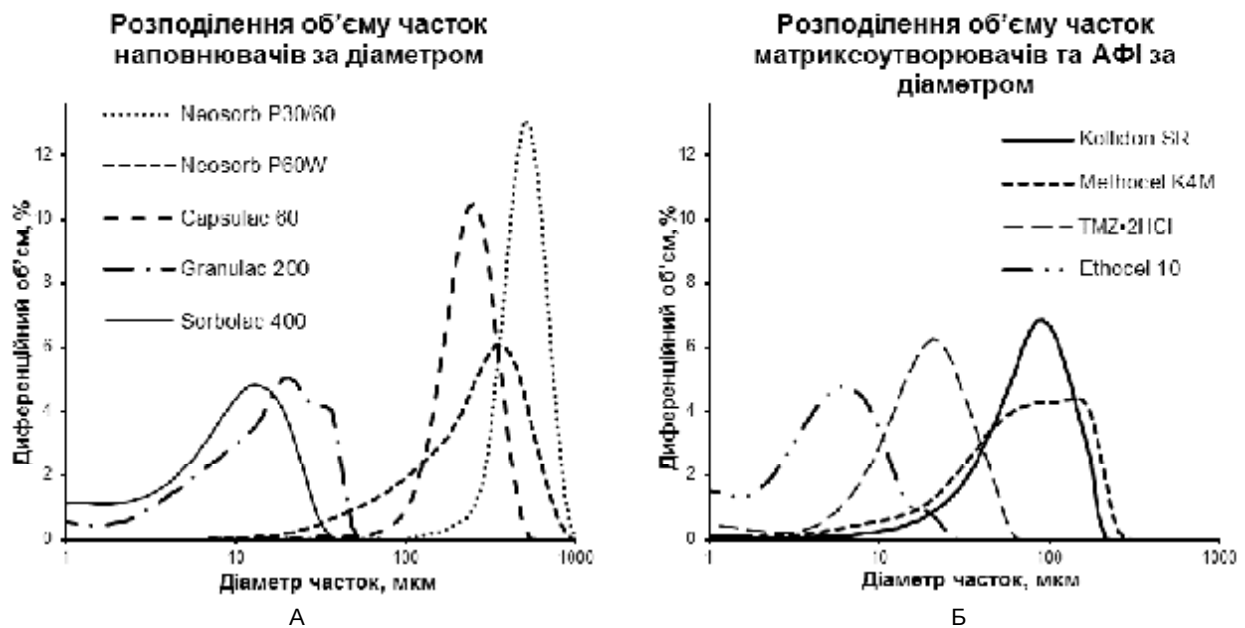


Рис. 1. Розподіл об'єму часток наповнювачів за їх діаметром.

часток сорбітолу від 110 до 299 та 513 мкм майже не впливає на кінетику. Здатність до уповільнення кінетики вивільнення розташовується у послідовності: Neosorb P100T  $\approx$  P60W  $\approx$  P30/60 > Granulac-200 > TMZ·2HCl.

Збільшення розміру часток сорбіту від 110 до 299 та 513 мкм (Neosorb P100T, P60W та P30/60) майже не впливає на кінетику вивільнення TMZ·2HCl з матричних таблеток Methocel K4M (рис. 5). Здатність до уповільнення кінетики вивільнення розташовується у послідовності: Granulac-200 > Neosorb P100T  $\approx$  P60W  $\approx$  P30/60.

Як відомо, розчинні компоненти з нерозчинних матричних таблеток вивільняються за рахунок дифузії крізь пори нерозчинної матриці утворені розчинними компонентами. Збільшення розміру часток призводить до зменшення їх кількості на одиницю маси. Збільшення відношення  $\epsilon/\tau$ , тобто збільшення розміру часток, що призводить до зменшення звивистість

пор, має прискорювати кінетику вивільнення, але результати експерименту свідчать про інше. Збільшення розміру часток уповільнило кінетику вивільнення з нерозчинної ненабухаючої матриці Ethocel 10 (рис. 3) та нерозчинної набухаючої матриці Kollidon SR (рис. 4).

Такий результат може бути пояснено з позиції перколяційної теорії. На прикладі мікроскопії поперечні та поперечного розрізу матричних таблеток Kollidon SR після тесту розчинення (рис. 6) можна спостерігати структуру нерозчинних матричних таблеток, яка узгоджується з результатами аналізу розміру морфології Kollidon SR та наповнювачів. Мікроскопія структури нерозчинних матричних таблеток дозволяє зробити висновок, що збільшення розміру часток лактози та сорбітолу призводить до збільшення їх ізоляції – зменшення частоти контакту між частками зів'язаного розміру. Таким чином, знижується ймовірність утворення перко-

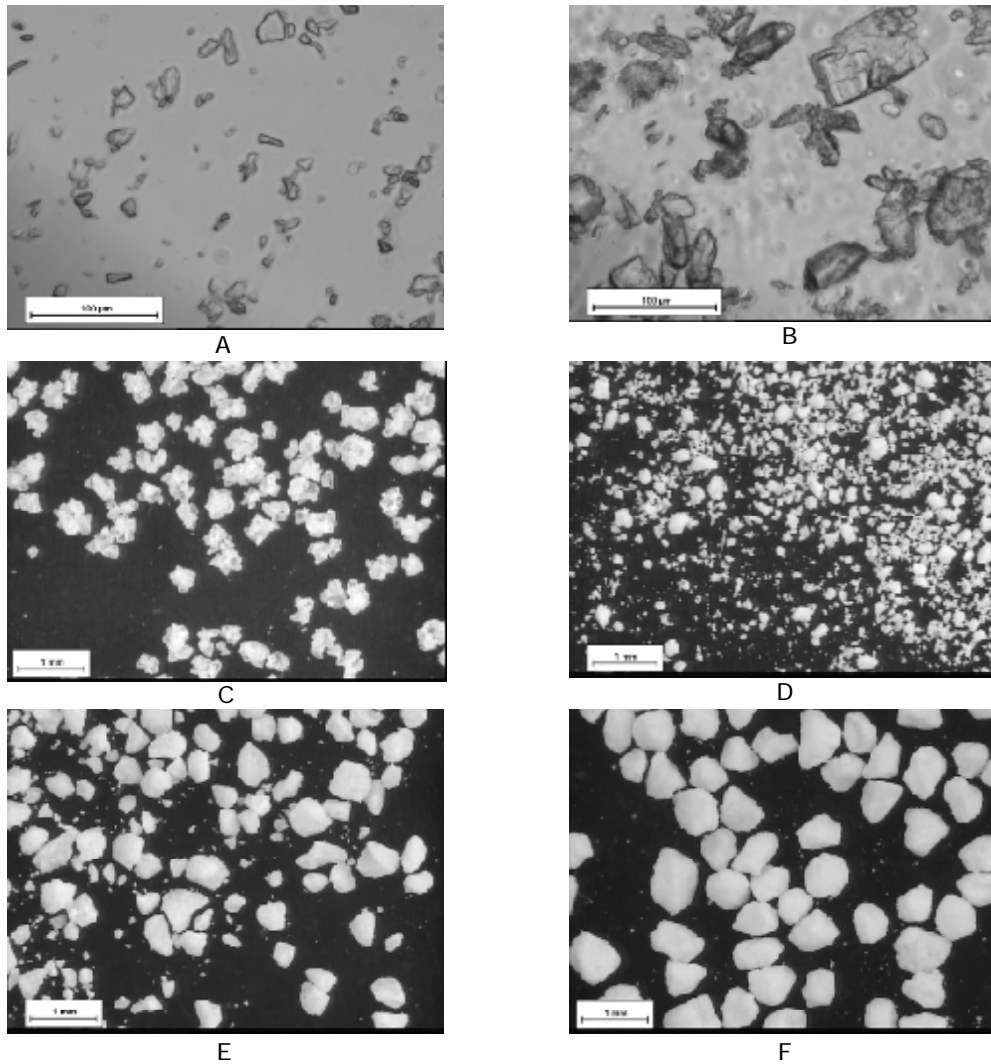


Рис. 2. Мікроскопія наповнювачів: лактози моногідрату: А) Sorbolac 400; В) Granulac 200; С) Capsulac 60; сорбітолу: D) Neosorb P100T; E) Neosorb P60; F) Neosorb 60/30.

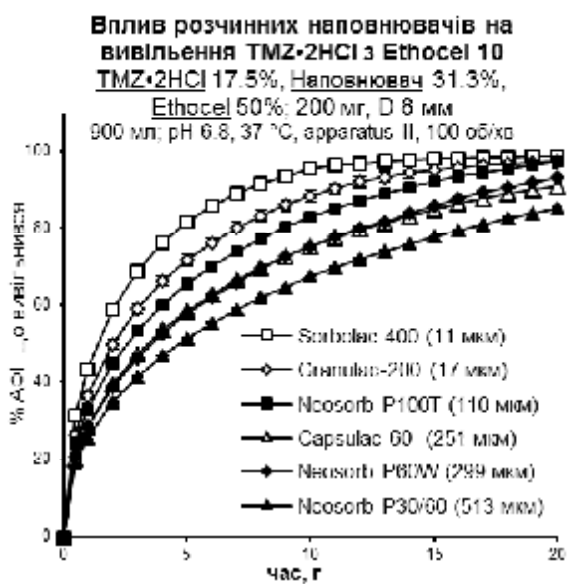
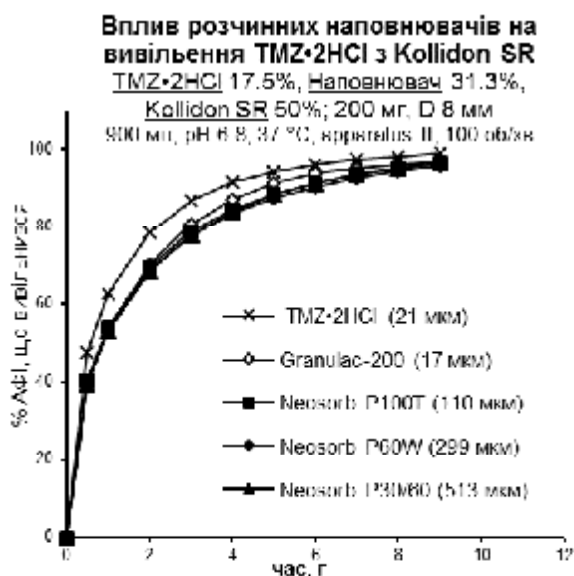
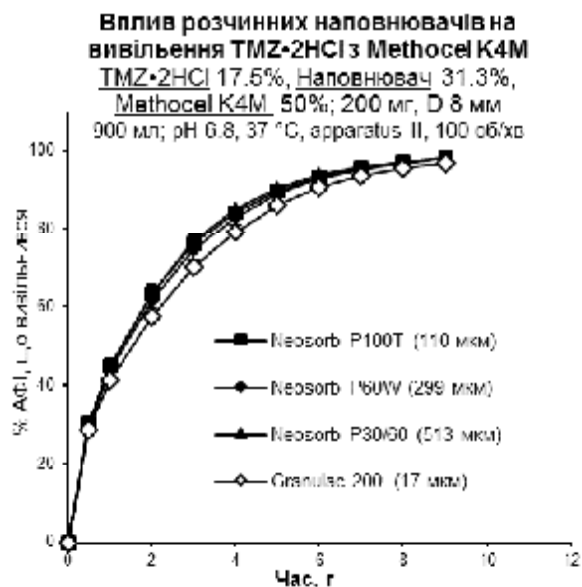


Рис. 3. Вплив розчинних наповнювачів із різним розміром часток на вивільнення TMZ·2HCl з матричних таблеток Ethocel 10: Sorbolac 400 (P 1), Granulac 200 (P 2), Capsulac 60 (P 3), Neosorb P100T (P 4), Neosorb P60W (P 5), Neosorb P30/60 (P 6).



**Рис. 4.** Вплив розчинних наповнювачів із різним розміром часток на вивільнення TMZ•2HCl з матричних таблеток Kollidon SR: TMZ•2HCl (P 7), Granulac 200 (P 9), Neosorb P100T (P 11), Neosorb P60W (P 12), Neosorb P30/60 (P 13).



**Рис. 5.** Вплив розчинних наповнювачів на вивільнення TMZ•2HCl з матричних таблеток Methocel K4M: Neosorb P100T (P 15), Neosorb P60W (P 16), Neosorb P30/60 (P 17), Granulac 200 (P 14).

ляційних шляхів частками наповнювача, тоді як вивільнення TMZ•2HCl лімітується порами утвореними частками TMZ•2HCl. Такм чином, відсутність суттєвого впливу розміру часток сорбітолу із розміром 110, 299 та 513 мкм на кінетику вивільнення TMZ•2HCl із таблеток з матриксотворювачем Kollidon SR можна пояснити ізоляцією часток починаючи з 110 мкм.

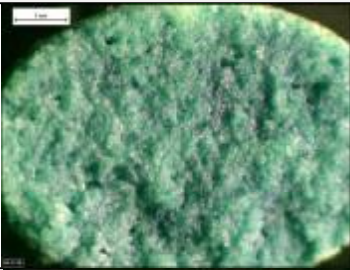
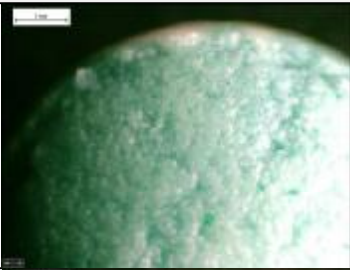


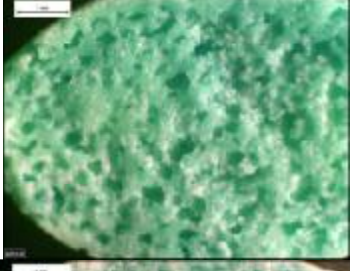
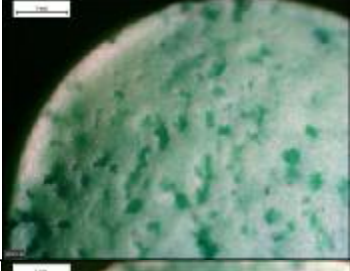
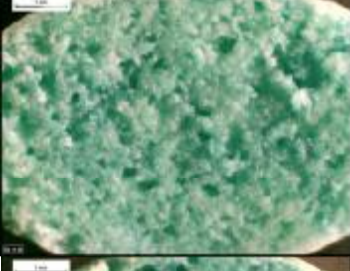

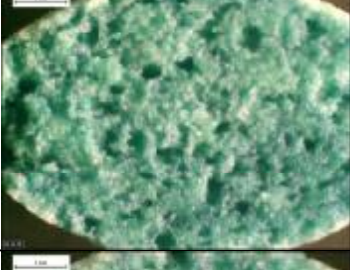

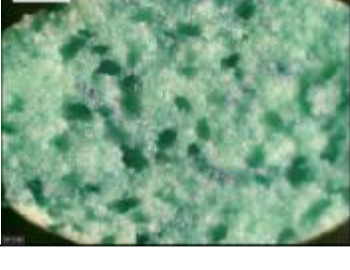
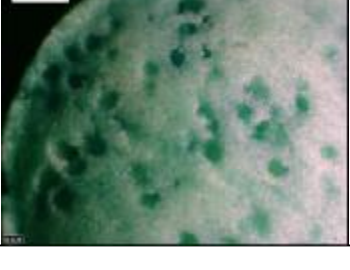
На відміну від нерозчинних матричних таблеток, кінетика вивільнення TMZ•2HCl з матричних таблеток Methocel K4M (рис. 5) практично не залежала від розміру часток сорбітолу. Цей результат пояснюється відмінністю механізмів вивільнення розчинних компонентів з нерозчинних та розчинних матричних таблеток. У випадку розчинних гідрофільних ма-

тричних таблеток як Methocel K4M після контакту з водним середовищем на поверхні таблетки формується шар гідрогелю, який лімітує проникнення води у таблетку та розчину АФІ та інших розчинних компонентів із таблетки у середовище. На відміну від нерозчинних матриць, де розчинні компоненти відповідають за формування пор та пористої структури, яка відповідає за кінетику вивільнення АФІ, у розчинних матрицях Methocel K4M розмір часток розчинного наповнювача не вплинув на кінетику вивільнення TMZ•2HCl. Проте вона була повільнішою для лактози моногідрату порівняно із сорбітолом. Такий результат узгоджується із більшою розчинністю сорбітолу (>4000 мг/мл) за лактози моногідрат (210 мг/мл) (табл. 3).

**Таблиця 3.** Розчинність АФІ та наповнювачів матричних таблеток

Компоненти	У середовищі подібному до кишечника	
	pH	розчинність, г/мл
Триметазидину дигідрохлорид	6,7	340
Лактози моногідрат	6,5	210
Сорбітол	NA*	>4000

Примітка: \* – pH насиченого розчину не визначено через високу концентрацію.

Наповнювачі		Розріз	Поверхня
Лактози моногідрат	Sorbolac 400 (11 мкм; P 8)		
	Granulac 200 (17 мкм; P 9)		
	Capsulac 60 (251 мкм; P 10)		
Сорбітол	Neosorb P 100 T (110 мкм; P 11)		
	Neosorb P 60 W (299 мкм; P 12)		
	Neosorb P 30/60 (513 мкм; P 13)		

**Рис. 6.** Мікроскопія матричних таблеток Kollidon SR після тесту «розчинення», що містили лактози моногідрат та сорбітол.

**Висновки.** Встановлено, що збільшення розміру часток розчинних наповнювачів лактози моногідрату (від 11 до 251 мкм) та сорбіту (від 110 до 513 мкм) уповільнює вивільнення АФІ з нерозчинних матричних таблеток Ethocel 10, що узгоджується з перколяційною теорією.

Встановлено, що збільшення розміру часток розчинних наповнювачів від 17 до до 110 мкм уповільнювало кінетику вивільнення із матричних таблеток з нерозчинним набухаючим Kollidon SR, а збільшення

розміру часток сорбітолу від 110 до 513 мкм – суттєвого впливу не мало.

Встановлено, що збільшення розміру часток сорбітолу суттєво не вплинуло на кінетику вивільнення із матричних таблеток з розчинним гідрофільним матриксотворювачем Methocel K4M.

Встановлено, що кінетика вивільнення АФІ з матричних таблеток уповільнюється зі зменшенням розчинності наповнювачів.

## Література

- Green T. In vitro drug release from porous cellulose matrices / T. Green, C. Bjerre, O. Camber, G. Ragnarsson // *Int. J. Pharm.* – 1996. – Vol. 141. – P. 53–62.
- Grund J. Predictability of drug release from water-insoluble polymeric matrix tablets / J. Grund, M. Korber, R. Bodmeier // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* – 2013. – Vol. 85. – P. 650–655.
- The effect of the aqueous solubility of xanthine derivatives on the release mechanism from ethylcellulose matrix tablets / S. H. Neau, M. A. Howard, J. S. Claudius, D. R. Howard // *Int. J. Pharm.* – 1999. – Vol. 179. – P. 97–105.
- Wesselingh J. A. Controlling diffusion / J. A. Wesselingh // *J. of Controlled Release.* – 1993. – Vol. 24. – P. 47–60.
- Khan G. M. Evaluation of Ethocel Premium ethylcellulose ether derivatives with different molecular weights as controlled-release matrix forming functional polymer for ibuprofen / G. M. Khan, J.-B. Zhu // *Asian Network for Sci Information.* – 2001. – Vol. 1, № 6. – P. 361–367.
- Lapidus H. Drug Release from Compressed Hydrophilic Matrices / H. Lapidus, N. G. Lordi // *J. Pharm. Sci.* – 1968. – Vol. 57, № 8. – P. 1292–1301.
- Percolation theory: application to the study of the release behaviour from inert matrix systems / I. Caraballo, M. Fernández-Arévalo, M. A. Holgado, A. M. Rabasco // *Int. J. of Pharm.* – 1993. – Vol. 96. – P. 175–181.
- Zero-order release periods in inert matrices. Influence of the distance to the percolation threshold / I. Caraballo, M. Millán, A. M. Rabasco, H. Leuenberger // *Pharm. Acta. Helvetiae.* – 1996. – Vol. 76. P. 335–339.
- Zhang F. Properties of hot-melt extruded theophylline tablets containing poly(vinyl acetate) / F. Zhang, J. W. McGinity // *Drug Dev. Ind. Pharm.* – 2000. – Vol. 26. – P. 931–942.
- Bonny J. D. Matrix type controlled release systems II. Percolation effects in non-swellable matrices / J. D. Bonny, H. Leuenberger // *Pharm. Acta. Helvetiae.* – 1993. – Vol. 68. – P. 25–33.
- Determination of percolation thresholds in matrix-type controlled release systems: Application of a resistance analysis technique / M. J. Fernández-Hervás, M. T. Vela, M. A. Holgado [et al.] // *Int. J. Pharm.* – 1995. – Vol. 113. – P. 39–45.
- Caraballo I. Relationship between drug percolation threshold and particle size in matrix tablets/ I. Caraballo, M. Millan, A. M. Rabasco // *Pharm. Res.* – 1996. – Vol. 13. – P. 387–390.
- Barra J. Modified drug release from inert matrix tablets prepared from formulations of identical composition but different organisations / J. Barra, F. Falson-Rieg, E. Doelker // *J. of Controlled Release.* – 2000. – Vol. 65. – P. 419–428.
- Caraballo I. Study of the release mechanism of carterolol inert matrix tablets on the basis of percolation theory / I. Caraballo // *Int. J. Pharm.* – 1994. – Vol. 109. – P. 229–236.
- Caraballo I. Study of percolation thresholds in ternary tablets / I. Caraballo // *Int. J. Pharm.* – 1996. – Vol. 139. – P. 177–186.
- Li H. Effect of drug solubility on Polymer hydration and drug dissolution from polyethylene oxide (PEO) matrix tablets / H. Li, R. J. Hardy, X. Gu // *AAPS PharmSciTech.* – 2008. – Vol. 9, № 2. – P. 437–443.
- Chakraborty S. Effects of drug solubility on the release kinetics of water soluble and insoluble drugs from HPMC based matrix formulations / S. Chakraborty // *Acta. Pharm.* – 2009. – Vol. 59. – P. 313–323.
- Maderuelo C. Critical factors in the release of drugs from sustained release hydrophilic matrices / C. Maderuelo, A. Zarzuelo, J. M. Lanao // *J. of Controlled Release.* – 2011. – Vol. 154. – P. 2–19.
- Lapidus H. Drug Release from Compressed Hydrophilic Matrices / H. Lapidus, N. G. Lordi // *J. Pharm. Sci.* – 1968. – Vol. 57, № 8. – P. 1292–1301.
- The use of hypromellose in oral drug delivery / C. L. Li, L. G. Martini, J. L. Ford, M. Roberts // *J. Pharm. Pharmacol.* – 2005. – Vol. 57. – P. 533–546.
- Mitchell S. A. Investigation of hypromellose particle size effects on drug release from sustained release hydrophilic matrix tablets / S. A. Mitchell, K. M. Balwinski // *Drug Dev. Ind. Pharm.* – 2007. – Vol. 33, № 9. – P. 952–958.
- Heng P. W. S. Investigation of the influence of mean HPMC particle size and number of polymer particles on the release of aspirin from swellable hydrophilic matrix tablets / P. W. S. Heng, L. W. Chan, M. G. Easterbrook, X. Li // *Journal of Controlled Release.* – 2001. – Vol. 76. – P. 39–49.
- Narasimhan B. Zero-order release of micro- and macromolecules from polymeric devices: the role of the burst effect / B. Narasimhan, R. Langer // *J. of Controlled Release.* – 1997. – Vol. 47. – P. 13–20.
- Kim H. A new ternary polymeric matrix system for controlled drug delivery of highly soluble drugs: I. Diltiazem hydrochloride / H. Kim, R. Fassih // *Pharm. Res.* – 1997. – Vol. 14. – P. 141514–141521.
- Importance of drug type, tablet shape and added diluents on drug release kinetics from hydroxypropylmethylcellulose matrix tablets / J. L. Ford, M. H. Rubinstein, F. McCaul [et al.] // *Int. J. Pharm.* – 1987. – Vol. 40. – P. 223–234.



## ВЛИЯНИЕ РАСТВОРИМЫХ НАПОЛНИТЕЛЕЙ С РАЗЛИЧНЫМ РАЗМЕРОМ ЧАСТИЦ НА КИНЕТИКУ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ТРИМЕТАЗИДИНА ДИГИДРОХЛОРИДА IN VITRO ИЗ МАТРИЧНЫХ ТАБЛЕТОК

**В. В. Могилюк, Л. Л. Давтян**

*Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика*

**Резюме:** исследовано влияние наполнителя лактозы моногидрата и сорбитола со средним размером частиц 11, 17, 251 и 110, 299, 531 мкм, соответственно, на кинетику высвобождения модельной субстанции триметазидина дигидрохлорида in vitro из матричных таблеток с нерастворимым ненабухающим Ethocel 10, нерастворимым набухающим Kollidon SR и растворимым набухающим Methocel K4M в качестве матрицеобразователя. Установлено, что с увеличением размера частиц сорбитола и лактозы замедляется кинетика высвобождения триметазидина дигидрохлорида из матричных таблеток Ethocel 10. Увеличение размера частиц растворимых наполнителей от 17 до 110 мкм замедляло кинетику высвобождения из матричных таблеток с Kollidon SR, а увеличение размера частиц сорбитола от 110 до 513 мкм – существенно не повлияло. Размер частиц растворимых наполнителей на кинетику высвобождения из матричных таблеток с Methocel K4M существенного влияния не имел. Для таблеток с матрицеобразователями Ethocel 10, Kollidon SR та Methocel K4 кинетика высвобождения замедлялась с уменьшением растворимости наполнителя.

**Ключевые слова:** матричные таблетки, Ethocel, Kollidon SR, Methocel K, сорбитол, лактоза.

## EFFECT OF SOLUBLE DILUENTS WITH DIFFERENT PARTICLE SIZE ON DISSOLUTION PROFILE OF TRIMETAZIDINE DIHYDROCHLORIDE FROM MATRIX TABLETS

**V. V. Mohylyuk, L. L. Davtian**

*National Medical Academy of Postgraduate Education by P. L. Shupyk*

**Summary:** the effect of soluble diluent lactose monohydrate and sorbitol with average particle size 11, 17, 251 and 110, 299, 531  $\mu\text{m}$ , respectively, on dissolution profile of trimetazidine dihydrochloride model substance from matrix tablets with insoluble and unswellable Ethocel 10, insoluble and swellable Kollidon SR, soluble and swellable Methocel K4M as matrix formers was investigated. Decreasing of trimetazidine dihydrochloride dissolution kinetics from Ethocel 10 matrix tablets with lactose and sorbitol particle size increasing was established. The dissolution kinetics from Kollidon SR matrix tablets was decreased with soluble diluent particle size increasing from 17 to 110  $\mu\text{m}$ , but sorbitol particle size increasing from 110 to 513  $\mu\text{m}$  had no effect on dissolution profile. Particle size of soluble diluents had no significant effect on dissolution kinetics from Methocel K4M matrix tablets. The dissolution kinetics from tablets with Ethocel 10, Kollidon SR and Methocel K4 as matrix formers was decreased with diluent solubility decreasing.

**Key words:** matrix tablet, Ethocel, Kollidon SR, Methocel K, sorbitol, lactose.

Отримано 11.03.2015