

Рекомендована д. фармац. наук, проф. Д. І. Дмитрієвським  
УДК 615.453.6.014/07

## СУЧАСНИЙ СТАН СТВОРЕННЯ, ВИРОБНИЦТВА ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ТАБЛЕТОВАНИХ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

© М. А. Ежнед<sup>1</sup>, О. В. Тригубчак<sup>2</sup>, Т. А. Грошовий<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Буковинський державний медичний університет

<sup>2</sup>Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

**Резюме:** у роботі зібрано дані літератури щодо механізмів дії, методів введення та фізико-хімічних властивостей дезінтеграторів. На прикладах наведено характеристику впливу розпушувачів речовин на час розпадання таблеток.

**Ключові слова:** таблетки, допоміжні речовини, дезінтегратори, розпушувачі, розпадання, набухання.

### Повідомлення 18. Особливості застосування та характеристика дезінтеграторів при виробництві таблеток

На фармацевтичному ринку понад три чверті від загального обсягу готових лікарських засобів складають таблетки. Їх можна застосовувати як при гострому, так і хронічному станах, вони є зручними для використання. Цим пояснюється широке поширення таблеток у всьому світі [1]. Дана лікарська форма має ряд переваг: належний рівень механізації на основних стадіях і операціях, точність дозування, портативність, можливість нанесення захисних оболонок, поєднання лікарських властивостей, несумісних за фізико-хімічними властивостями в інших лікарських формах, регулювання послідовного всмоктування декількох лікарських речовин. Однак слід вказати на негативні властивості, до яких відносять: повільнішу терапевтичну дію порівняно з іншими лікарськими формами; неможливість введення хворим, що знаходяться в непритомному стані; при зберіганні таблетки можуть цементуватися, при цьому збільшується час розкладання; окремі лікарські препарати утворюють у зоні розчинення висококонцентровані розчини, які можуть спричиняти сильне подразнення слизових оболонок та ін. Проте при ряді недоліків виробництва таблеток в усьому світі щорічно зростає на 10–15 %. Оскільки розробка нової лікарської речовини є дороговартісною, зусилля фармацевтичних компаній на даний час спрямовані на розробку нових лікарських форм для уже існуючих препаратів з покращенням їх безпеки та ефективності поряд із зменшенням частоти дозування, а також на розробку більш економічно вигідної лікарської форми [1, 2].

В останні роки значну увагу було приділено розробці таблеток із швидким розчиненням та/або розпаданням, які можна з легкістю ковтати, а також таблеткам, призначеним для розчинення та/або швидкого розпадання в ротовій порожнині [3–6].

Для покращення розпадання або розчинення у виробництві таблеток застосовують розпушувальні

речовини, які забезпечують механічну руйнацію таблеток у рідкому середовищі [1, 7–9]. Це необхідно для якнайшвидшого вивільнення діючої речовини, оскільки активні компоненти повинні вивільнитися з таблетки настільки ефективно, наскільки це можливо, щоб дозволити його швидку дію. Розпушувачі додають до складу таблеток також у тому випадку, якщо препарат не розчинний у воді або якщо таблетка здатна цементуватися під час зберігання [10]. Отже, додавання допоміжних речовин, що мають властивість розпушування – дезінтегратори, дає змогу зменшити побічний вплив таблеток, а також збільшити біодоступність лікарських засобів. Згідно з вимогами належної виробничої практики дезінтегратори повинні відповідати таким вимогам: незначна розчинність, незначне формування гелю, хороша здатність до гідратації, хороші формуючі властивості та властивості сипучості, відсутність взаємодії з лікарськими засобами [6, 11].

До біофармацевтичних факторів, які впливають на біодоступність і якість таблеток, належать як склад допоміжних речовин, так і технологічний процес [12–22]. Технологія таблеток є досить складним процесом, який повинен бути теоретично обґрунтованим. Згідно з даними літератури існує декілька методів введення дезінтеграторів до складу таблеток в процесі промислового виготовлення [1, 6]. Існують такі способи введення дезінтеграторів до складу таблеток, як внутрішнє додавання (інтра-гранулюваний), так і зовнішнє додавання (екстра-гранулюваний), а також частково внутрішнє і зовнішнє [6, 9]. При приготуванні таблеток методом сухого гранулювання дезінтегратори додаються до сухого грануляту перед пресуванням (метод зовнішнього додавання дезінтеграторів) [5, 6]. При приготуванні таблеток методом вологого гранулювання розпушувач змішують з іншими порошками перед змочуванням порошкових сумішей рідиною. Таким чином, розпушувачі вводяться у гранули (метод внутрішнього додавання дезінте-

граторів) [6, 23]. При поєднанні цих методів частина розпушувача може бути введена як всередину, так і ззовні. Це забезпечує негайне розпадання таблетки на попередньо стиснуті гранули, тоді як розпушувач в гранулах сприяє подальшому розщепленню гранул до первинних частинок порошку. Поєднання методів введення дезінтеграторів сприяє кращому і більш повному розпаданню таблеток [10].

Окрім технологічного процесу, на механізм дії дезінтеграторів можуть впливати інші фактори, які передбачають: відсотковий вміст розпушувачів у таблетках, тип речовин, присутніх у таблетках, поєднання розпушувачів, наявність сурфактантів, твердість таблеток, природа лікарської речовини, змішування та скринінг [3, 6].

Згідно з даними літератури залежно від методів введення та фізико-хімічних властивостей дезінтеграторів розрізняють декілька механізмів, за допомогою яких таблетки розпадаються на дрібні шматочки, а потім утворюють гомогенні суспензії [3, 24].

Один із них передбачає капілярний ефект, при якому вода накопичується всередині матриці таблетки, розриваючи зв'язок між частинками матриці і сприяючи розпаду таблеток. Коли дезінтегрант транспортує воду в матрицю таблетки, всі розчинні частки розчиняються, що призводить до швидкого розпадання таблетки [3, 5, 6, 11].

Інші автори вказують, що не всі розпушувачі набухають з водою. Набухання вважають пусковим моментом, при якому певні дезінтегруючі агенти (такі, як крохмалі) спричиняють розпад таблеток. При набуханні, контактуючи з водою, адгезивність інших інгредієнтів в таблетці долається, що також призводить до розпадання таблетки [5, 6, 23].

Інший механізм розпаду таблеток зумовлений включення лимонної чи винної кислот разом з натрію гідрокарбонатом, натрію карбонатом, калію гідрокарбонатом або кальцію карбонатом. При цьому при контакті з водою вивільняється двоокис вуглецю, який руйнує таблетку [8, 25, 26].

У світовій фармацевтичній практиці найпопулярнішими розпушувачами є різні види крохмалів (крохмальний, кукурудзяний, рисовий), оскільки вони мають велику спорідненість до води і набухають при зволоженні, полегшуючи тим самим розрив матриці таблетки, сферична форма крохмалю збільшує пористість таблетки, таким чином, сприяючи капілярній дії [23, 27].

У диспергуючих таблетках використовують прежелатинізований крохмаль (крохмаль 1500), що являє собою безпосередньо стиснуту форму крохмалю, яка складається з інтактних і гідролізованих частково пошкоджених крохмальних зерен. Як дезінтегратори у таблетках мелоксикаму було використано кукурудзяний та прежелатинізований крохмалі. Механізм дії таких розпушувачів полягає у набуханні [23, 24, 28].

Для прямого пресування або для вологої грануляції також використовують натрію крохмальгліколят. Дезінтеграція відбувається завдяки швидкому поглинанню води, що призводить до значного підвищення обсягу гранул, а це, в свою чергу, спричиняє швидкий і рівномірний розпад [5, 9].

Природні, попередньо висушені, крохмалі набухають у воді в межах (10–20) %, а модифіковані збільшуються в об'ємі на (200–300) %. Таблетки, сформовані за допомогою цих розпушувачів, піддавались руйнуванню впродовж двох хвилин [23, 27, 28].

При розробці таблеток парацетамолу як дезінтегратор було використано крохмаль (16,0 % від маси таблеток), одержаний з абельмошу мускатного в концентрації (2,5–10,0) % від маси таблеток. Як допоміжні речовини при виробництві таблеток використано магнію стеарат, аерозоль, крохмаль кукурудзяний та мікрокристалічна целюлоза. Час розпадання таблеток, отриманих з використанням екстрагованого крохмалю (в кількості 10 % від маси), був менший, ніж у таблеток, виготовлених з використанням крохмалю кукурудзяного як дезінтегратор (160 с проти 166 с). Вивільнення лікарського засобу з таблетки, що містить від 7,5 до 10 % від маси таблеток склад (70–90) % протягом 1 год. Таблетки, що містять розпушувач в кількості 10 % від маси таблеток, показали більш оптимальні результати. Дослідження підтверджують, що крохмаль, екстрагований з абельмошу мускатного, забезпечує кращі розпушувачі властивості в таблетках [29].

При формуванні таблеток метронідазолу як розпушувач використали крохмаль, екстрагований з бульби каваї, що піддавався модифікації шляхом контрольованого кислотного гідролізу в мікрокристалічний крохмаль, що був використаний у виробництві таблеток як розпушувач в концентрації 2,5 %, 5 % і 7,5 % від маси таблеток. Еквівалентні концентрації немодифікованого крохмалю каваї і кукурудзяного крохмалю були використані як основи для порівняння. Вихід мікрокристалічного крохмалю з таблеток склав 66 %. Час розпадання таблеток, виготовлених на основі крохмалю каваї (7,5 %), мікрокристалічного крохмалю і кукурудзяного крохмалю склав, відповідно, 3,24 хв, 1,7 хв і 2,07 хв. Мікрокристалічний крохмаль, отриманий з каваї, показав кращі дезінтегруючі властивості, ніж немодифікований та кукурудзяний крохмалі [28].

При формуванні таблеток піроксикаму як дезінтегратора використано натрію крохмальгліколят, що забезпечував час дезінтеграції 29 с, вивільнення препарату склало 99 % до завершення 15 хв [30].

Іншим розпушувачем є таблетковий дезінтегратор – кросповідон, не розчинний у воді, який використовують у концентрації 2–5 %, при виготовленні таблеток прямим пресуванням або методами вологої та сухої грануляції. Він швидко виявляє високу капілярну активність і має здатність до гідратації з не-

ликою тенденцією формувати гелі. Дослідження показують, що величина часток кросповідону впливає на розпадання таблеток з анальгезивними речовинами. Частки більшого розміру забезпечують швидше розпадання таблеток, що дає змогу використовувати їх для поліпшення розчинності тяжкорозчинних речовин. Технологія таблетки полягає у тому, що діюча речовина адсорбується на частках кросповідону за наявності схожого розчинника з наступним випаровуванням останнього. Ця методика приводить до збільшення швидкості розчинення [6, 25].

Створено швидко розчинну композицію таблеток ібупрофену при додаванні (0,5–10) % лінійного полівінілпіролідону. При цьому таблетка повністю розчинялася за 10 хвилин [6].

При розробці таблеток дротаверину гідрохлориду методом вологої грануляції як супердезінтегратори використали зшиту форму натрій карбоксиметилцелюлози (Ac-Di-Sol) і кросповідон. Встановлено, що збільшення концентрації супердезінтеграторів веде до зниження часу розпадання до 8 хв після нанесення на їх поверхню покриття [31].

При створенні таблеток, що містять кальцію цитрат та лецитин (пластичний компонент з вираженими властивостями адгезії та гідрофобності), досліджували різні марки полівінілпіролідону (колідон CL, колідон 30, колідон 17 PF, поліплаздон XL 10). Оптимальний склад і технологія таблеток для жування під умовно назвою «Кальцетин» забезпечується при вмісті в їх складі 7,69 % колідону 30 [12].

При створенні таблеток на основі порошку кріоліофілізованої ксеродерми свині та кріоліофілізованої ксеродерми свині з лецитин як розпушувача рекомендовано використовувати поліплаздон XL 10 [20].

Експериментально розроблено і запропоновано оптимальний склад таблеток екстракту осики, де як розпушувач використовували поліплаздон XL 10 [19].

При створенні таблеток цинку аспарагіату та цинку аспарагіату з кислотою аскорбіною та екстрактом ехінацеї як розпушувач використовували поліплаздон XL 10 [17].

При створенні таблеток «Аспалгіт» (магнію аспарагіат, тіотриазолін і гліцин) кращої якості таблетки були отримані при використанні 6,47 % кросповідону XL [13].

Також використовується природня гідрофільна колоїдна речовина – альгінат, виділена з деяких видів бурих водоростей. Для фармацевтичної промисловості доступна альгінова кислота та її солі. Альгінова кислота є полімером, отриманим з морських водоростей, що містять залишки β-D-мануранової і α-L-гулуранової кислот. Його близькість до водопоглинанням і високої сорбційної здатності роблять його відмінним розпушувачем. Він з успіхом використовується з аскорбіною кислотою, полівітамінними сполуками [5, 6].

Наступними дезінтеграторами, що часто використовуються у фармацевтичній промисловості, є целюлози. Очищена целюлоза, метилцелюлоза, зшита форма натрій карбоксиметилцелюлоза (Ac-Di-Sol) і карбоксиметилцелюлоза є дезінтеграторами, здатними до набування при контакті з водою. Зшита форма Ac-Di-Sol використовується як таблетковий дезінтегратор і є, по суті, не розчинною у воді. Вона має високу спорідненість до води, що призводить до швидкого розпаду таблетки. У світовій практиці в таблетки лоразепам включено натрій карбоксиметилцелюлозу (Nymzel®) типи -ZSB-10, ZSB-16, ZSB-18) для поліпшення розпадання, розчинення і біодоступності препарату [6, 7, 11]. Таблетки, що містили натрію карбоксиметилцелюлозу, розпадалися протягом 30 с [5, 7, 28].

У результаті дослідження фармако-технологічних властивостей сухого екстракту цикорію і кукурудзи, а також їх сумішей з різними групами допоміжних речовин обґрунтовано використання як розпушувача натрію кроскармелози [16].

Досліджено вплив різних груп допоміжних речовин на основні фармако-технологічні властивості мас для таблетування і показники якості таблеток «Ескувіт». Оптимальний склад таблеток отримували при використанні розпушувача натрію кроскармелози. Подібні результати із використанням натрію кроскармелози отримували при створенні таблеток «Седавіт» [22].

При створенні таблеток кислоти ацетилсаліцилової по 0,5 г методом прямого пресування, кишковорозчинних таблеток кислоти ацетилсаліцилової та таблеток кислоти ацетилсаліцилової з тіотриазоліном рекомендовано в якості розпушувача використовувати натрій кроскармелозу [21].

Оптимальний склад таблеток магнію аспарагіату забезпечується при використанні 4 % натрію кроскармелози, яка має переваги над натрію крохмаль гліколятом, натрій карбоксиметил крохмалем і плаздоном XL 10 [13].

При створенні таблеток кардіотрилу рекомендовано вводити 2,5 % натрію кроскармелози, а таблеток «Тіодарон» – 11,2 % натрію кроскармелози [18].

Експериментально розроблено і запропоновано оптимальний склад таблеток «Вісуплін» (екстракту кори осики і вісмуту субцитрату), де як розпушувач використовували натрій кроскармелозу [19].

При створенні таблеток «Вітацид» (суміш нативного порошку вичавок винограду і метилурацал) рекомендовано вводити 1,5 % натрій кроскармелози [15].

Проведені порівняльні дослідження натрій карбоксиметил, натрій крохмал гліколяту, натрій карбоксиметил крохмалю, плаздону С 630 і плаздону XL 10 при створенні таблеток з екстракту тополі китайської. За сукупністю фармакопейних показників в якості розпушувача рекомендовано використовувати натрію кроскармелозу [14].

Вивчена можливість використання супердезінтеграторів при створенні таблеток ібупрофену методом

вологої грануляції. Гранули ібупрофену виготовляли з використанням натрію крохмальгліколяту, карбоксиметилцелюлози, натрій карбоксиметилцелюлози. З використанням вказаних дезінтеграторів отримали таблетки ібупрофену з достатньої міцності ( $3,00 \text{ кг/см}^2$ ) і низьким часом розпадання (4,25 хв). Натрію карбоксиметилцелюлоза показала більш високу ефективність порівняно з натрію крохмальгліколятами та карбоксиметилцелюлозою [32].

При виготовленні таблеток фексофенадину методами сухого і вологого гранулювання були використані розпушувачі: натрію крохмальгліколят, натрію кроскармелоза. Дослідження розчинення *in vitro* показали переваги вивільнення натрію кроскармелози. Максимальне розчинення в пробірці було виявлено в композиції з мікрокристалічною целюлозою (Avicel pH 101), прежелатинізованим крохмалем, натрію кроскармелозою, магнію стеаратом. Оптимальна концентрація натрію кроскармелози складала 4 % від маси таблеток і повідону 2,5 % від маси таблеток [33].

Швидкорозчинні таблетки фозиноприлу були отримані методом сублімації. Як супердезінтегратор використано натрію кроскармелозу. Камфора, ментол і сечовину – як агент сублімації. Час розпаду від 17 до 52 с, коефіцієнт поглинання води від 50,75 до 84,41 %, час змочування від 23,41 до 36,61 с. Серед усіх серій таблеток склад (фозиноприлу 20 мг, кроскармелози натрію 24 мг, камфори 30 мг, аспартаму 6 мг, D-манітолу 45 мг, мікрокристалічної целюлози (Avicel PH-102) 57 мг, PVP 15 мг, тальку 1 мг, магнію стеарату 2 мг) виявився перспективним та показав час дезінтеграції 17 с, 50 % препарату вивільнялось за 0,67 хв, а 90 % за 2,93 хв [34].

При виготовленні швидкорозчинних таблеток важкорозчинного телмісартану методом прямого пресування з  $\beta$ -циклодекстрином як супердезінтегратори використали натрієву сіль кроскармелози, кросповідон і натрій крохмальгліколят. Різні серії таблеток показали час дезінтеграції в діапазоні між 20 с до 45 с. Серед всіх складів препарат, отриманий з натрію кроскармелози (5% від маси таблеток), показав 98,64 % вивільнення лікарського засобу протягом 7 хв [35].

Таблетки дазатинібу були приготовлені з використанням різних супердезінтеграторів (натрію крохмальгліколят, натрію кроскармелоза та кросповідон) методом вологого гранулювання. Було розроблено 9 серій препарату з негайним вивільненням за допомогою різних розпушувачів. Таблетки дазатинібу з

натрію кроскармелозою показали вивільнення лікарської речовини ( $98,2 \pm 0,3$ ) % і час розпаду 2,5 хв. Було встановлено, що найбільш оптимальний склад містить 7,9 % натрію кроскармелози. Натрію кроскармелоза може вивільняти препарат швидше порівняно з натрію крохмальгліколятом і кросповідоном [36].

Були розроблені швидкорозчинні таблетки телмісартану з використанням методу прямого пресування з додавання супердезінтеграторів. Щоб підвищити швидкість розчинення важкорозчинних лікарських засобів телмісартану як сепердезінтегратори використали натрію кроскармелозу (Ac-Di-Sol), Doshion і прімогель в трьох різних концентраціях 5 %, 7,5 %, 10 %. Підвищення розчинності телмісартану досягли за допомогою поверхнево-активної речовини натрію лаурилсульфату. Час розпаду оптимального складу (телмісартан, мікрокристалічна целюлоза, натрію крохмальгліколят, натрію лаурилсульфат, ментол, магнію стеарат) порівнювали з іншими таблетками. Встановлено, що час розпаду для таблеток (телмісартан, мікрокристалічна целюлоза, Doshion, натрію лаурилсульфат, ментол, магнію стеарат) склав 29 с [37].

При створенні таблеток дисульфірам (для лікування хронічного алкоголізму) було розроблено шість різних складів, для яких використано різні наповнювачі, дезінтегратори та змащувальні речовини. Склад таблеток (дисульфідам 500 мг, колоїдний діоксид кремнію 20 мг, лактоза безводна (21AN) 154 мг, мікрокристалічна целюлоза Ph-112 60 мг, натрію крохмальгліколят (Glycolis-тип А) 14 мг, кислота стеаринова (Speziol) 6 мг, магнію стеарат 6 мг) був обраний найбільш оптимальним, час розпаду становив ( $2,10 \pm 0,41$ ) хв [38].

Як потенційний дезінтегратор також використовується зшитий полівініловий спирт. Його розпадаючі властивості порівнювали з відомим розпушувачем Ac-Di-Sol. Полівініловий спирт забезпечував час зволоження ( $21,90 \pm 0,1$ ) с, час дезінтеграції ( $26,20 \pm 0,2$ ) с, при цьому кількість розпушувача склала (2–5) % від маси таблеток [39].

Отже, використання розпушувачів до мас для таблетування підвищує ефективність розчинення препарату. Ефективність розпушувача, що використовується, залежить від природи наповнювача та змащуючої речовини. Розпад таблетки при цьому залежить від типу та кількості розпушувачів. Таким чином, використання дезінтеграторів привертає значну увагу як важливого кроку при отриманні таблеток із швидким вивільненням лікарського засобу.

## Література

1. Loyd V. Allen. Pharmaceutical dosage Forms and drug delivery systems / Loyd V. Allen, Nicholas G. Popovich, Howard C. Ansel. - 9<sup>th</sup> edition, 2011. – 710 p.
2. Державна Фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний

центр". – 1-е вид. – Харків: PIPEГ, 2001. – 556 с.

3. Preparation and evaluation of a compressed tablet rapidly disintegrating in the oral cavity / Y. Bi, H. Sunada, Yonezawa Y. [et al.] // Chem. Pharm. Bull (Tokyo). – 1996. – Vol. 44. – P. 2121–2127.

4. Patent US 6,197, 336 / Grasono Alesandro et al. - 2001.
5. Ainley Wade. Handbook of Pharmaceutical excipients / Ainley Wade, Paul J. Wedder eds. - 2nd Ed, 1994.
6. Singh M. Tablet Disintegrants: An Overview / M. Singh // American Journal of PharmTech Research. – 2012.
7. Fast dissolving tablets / R. K. Chang, X. Guo, B. A. Bumside, R. A. Couch // Pharm Tech. – 2000. – Vol.17, Issue 1. – P. 61–72.
8. Gennaro A. Remington: The Science and Practice of Pharmacy / A. Gennaro. – Mack Publishing Company, Easton, 2006. – 21th ed. – 917 p.
9. Sekulovic D. The investigation of the influence of Explotab on the disintegrations of tablets / D. Sekulovic, N. Tufegdzcic, M. Birmanovic // Pharmazie. – 1986. – Vol. 41. – P. 153–154.
10. Бобрицька Л. О. Науково-практичне обґрунтування технології твердих лікарських форм антимікробної та протівірусної дії: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора фарм. наук / Л. О. Бобрицька. – Харків, 2014. – 43 с.
11. Reddy L. H. Fast dissolving drug delivery system: A review of the literature / L. H. Reddy, B. Ghosh, Rajneesh // Indian J. Pharm. Sci. – 2002. – Vol. 64(4). – P. 1–3.
12. Белей Н. М. Розробка складу, технології і дослідження кальцій- та лецитинвміщуючих таблетованих лікарських препаратів: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармацевт. наук / Н. М. Белей. – Львів, 2009. – 22 с.
13. Васенда М. М. Розробка складу, технології і дослідження таблеток на основі магнію аспарагіату: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармацевт. наук / М. М. Васенда. – Львів, 2010. – 20 с.
14. Денис А. І. Розробка складу, технології та дослідження таблеток на основі екстракту листя тополі китайської: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармацевт. наук / А. І. Денис. – Львів, 2013. – 20 с.
15. Домар Н. А. Розробка складу та технології таблеток на основі порошку вичинок винограду культурного та метил урацилу: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармацевт. наук / Н. А. Домар. – Харків, 2008. – 20 с.
16. Єзерська О. І. Обґрунтування складу, технології та дослідження таблеток з екстрактом цикорію і кукурудзи: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармацевт. наук / О. І. Єзерська. – Львів, 2014. – 23 с.
17. Коваль В. М. Розробка складу, технології і стандартизація таблеток, що містять цинку аспарагіат, кислоти аскорбінову та екстракт ехінацеї: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармацевт. наук / В. М. Коваль. – Львів, 2012. – 22 с.
18. Кучеренко Л. І. Розробка технології і стандартизація таблетованих лікарських препаратів на основі похідних 1,2,4-триазолів: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора фармацевт. наук / Л. І. Кучеренко. – Харків, 2010. – 44 с.
19. Онишків О. І. Розробка складу та технології таблеток на основі фітоекстракту кори осики: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармацевт. наук / О. І. Онишків. – Львів, 2013. – 20 с.
20. Равлів Ю. А. Розробка технології та дослідження лікарських засобів на основі криоліофілізованої ксеродерми: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармацевт. наук / Ю. А. Равлів. – Львів, 2015. – 24 с.
21. Тригубчак О. В. Розробка складу і технології таблеток, що містять кислоту ацетилсаліцилову в поєднанні з тіотриазоліном: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармацевт. наук / О. В. Тригубчак. – Львів, 2010. – 20 с.
22. Шалата В. Я. Розробка технології та дослідження таблеток з рослинними екстрактами венотонізуючої та седативної дії: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармацевт. наук / В. Я. Шалата. – Львів, 2013. – 24 с.
23. Guyot-Hermann A. M. Disintegration mechanisms of tablets containing starches. Hypothesis about the particle-particle repulsive force / A. M. Guyot-Hermann, J. Ringard // Drug Dev. Ind. Pharm. – 1981. – Vol. 7. – P. 155–177.
24. Rapidly disintegrating oral tablets of meloxicam / D. N. Mishra, M. Bindal, S. K. Singh [and al.] // Indian Drugs. – 2005. – Vol. 42 (10). – P. 685–687.
25. The effect of vehicle on physical properties and aerosolisation behaviour of disodium cromoglycate microparticles spray dried alone or with L-leucine / R. N. Abdolhossien, G. Kambiz, B. Mohahhadali [et al.] // Int. J. Pharm. – 2004. – Vol. 285.
26. Comparative invitro evaluation of the pharmaceutical and chemical equivalence of multi-source generic ciprofloxacin hydrochloride tablets around Maiduguri Metropolitan Area / J. Muazu, L. K. Gazali, G. U. Sadiq [et al.] // Nigerian Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2009. – Vol. 8 (2). – P. 102–106.
27. Production of pregelatinised maize starch compared with maize starch as ingredient in pharmaceutical solid dose form / H. Musa, M. S. Gwarzo, I. A. Yakasai [et al.] // Nigerian Journal of Pharmaceutical Research. – 2004. – Vol/ 3, Issue 1. – P. 66–71.
28. Evaluation of the disintegrant properties of microcrystalline starch obtained from cassava in metronidazole tablet formulations / A. B. Isah, A. Abdulsamad, M. S. Gwarzo [et al.] // Nigerian Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2009. – Vol. 8 (2). – P. 26–35.
29. Evaluation of Abelmoschus starch as tablet disintegrant / G. Ramu, G. Krishna Mohan, K. N. Jayaveera [et al.] // Indian Journal of Natural Products and Resources. – 2010. – Vol. 1, Issue 3. – P. 342–347.
30. Formulation and evaluation of Piroxicam dispersible tablet by direct compression method / Gopinath Harish, Muindluri Haritha, Ahmed Farooq [et al.] // Journal of Chemical and Pharmaceutical sciences. – 2012. – Vol. 5, Issue 3. – P. 131–134.
31. Formulation and In-vitro Evaluation of Immediate release tablets of Drotaverine HCl / A. K. Tiwari, H. Shah, A. Rajpoot [et al.] // Journal of Chemical and Pharmaceutical Research. – 2011. – Vol. 3, Issue 4. – P. 333–341.
32. Evaluating the post compression parameters of ibuprofen by using super disintegrants / A. Kishore, V. Babu, R. Ramnarayana [et al.] // An International Journal of Advances In Pharmaceutical Sciences. – 2010. – Vol.1, Issue 2. – P. 247–253.
33. Formulation development & optimization of immediate release tablet of fexofenadine hydrochloride / Modi Jaimin, Kamble Ravindra, Dr. Chetan Singh Chauhan [et al.] // Journal of Pharmaceutical Science and Bioscientific

Research. – 2013. – Vol. 3, Issue 2. – P. 51–61.

34. Development and Evaluation of Fast Dissolving Tablets of Fosinopril by Sublimation Method / N. G. Raghavendra Rao, Kumar Mahesh, Reddy Mettu Srikanth [et al.] // International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research. – 2012. – Vol. 4, Issue 4. – P. 230–235.

35. Formulation and evaluation of fast dissolving tablet of antihypertensive drug / M. N. Karemore, G. P. Soor, Dr. Bhaskaran Shyamala // International Journal of Pharmacy & Technology. – 2012. – Vol. 4, Issue 1. – P. 4000–4010.

36. Formulation and evaluation of Dasatinib immediate release tablets / B. Rasmitha Reddy, B. Venkateswara Reddy, K. Navaneetha // World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. – 2014. – Vol. 3, Issue 3. –

P. 1113–1123.

37. Formulation and evaluation of fast dissolving tablets of telmisartan / Chauhan Kapil, Parashar Bharat, Chandel Abhishek [et al.] // International Journal of Pharma Sciences and Research. – 2013. – Vol. 4, Issue 4. – P. 1514–1520.

38. Formulation and optimization of immediate release tablet of an antialcoholic drug by dry granulation method / Pathak Naveen, Kumar Anuj, Methkar Vishal [et al.] // International Journal of Comprehensive Pharmacy. – 2011. – Vol. 3, Issue 8. – P. 1–4.

39. Patel Ashok R. Evaluation of Synthesized Cross Linked Polyvinyl Alcohol as Potential Disintegrant / Patel Ashok R., Vavia Pradeep R. // Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2010. – Vol/ 13, Issue 2. – P. 114–127.

## СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ СОЗДАНИЯ, ПРОИЗВОДСТВА И ИССЛЕДОВАНИЯ ТАБЛЕТИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

М. А. Ежнед<sup>1</sup>, О. В. Тригубчак<sup>2</sup>, Т. А. Groшовый<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Буковинский государственный медицинский университет

<sup>2</sup>Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

**Резюме:** в работе собраны данные литературы о механизмах действия, методах введения и физико-химических свойствах дезинтеграторов. На примерах приведены характеристики влияния разрыхляющих веществ на время распада таблеток.

**Ключевые слова:** таблетки, вспомогательные вещества, дезинтеграторы, разрыхлители, распадание, набухание.

## MODERN STATE OF CREATION, PRODUCTION AND RESEARCH OF TABLET DRUGS

M. A. Yezhned<sup>1</sup>, O. V. Tryhubchak<sup>2</sup>, T. A. Hroshovyi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Bukovynian State Medical University

<sup>2</sup>Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

**Summary:** the literature data about action mechanisms, introduction methods and physico-chemical properties of disintegrators are presented. Examples are given for characteristics of leavening impact for slacking time of tablets.

**Key words:** tablets, excipients, disintegrators, leavening, slacking, intumescence.

Отримано 07.04.2015