

Рекомендована д. фармац. наук, проф. Т. Г. Калинюком
УДК 615.453.6.014/07
DOI

СУЧАСНИЙ СТАН СТВОРЕННЯ, ВИРОБНИЦТВА ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ТАБЛЕТОВАНИХ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

© Н. П. Дарзулі, М. Б. Демчук, Т. А. Groшовий

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського
МОЗ України»

Резюме: узагальнено дані літературних джерел щодо класифікації, технологічних методів виробництва та допоміжних речовин, які використовують для одержання флотаційних систем доставки лікарських речовин.

Ключові слова: флотаційні системи доставки лікарських речовин, таблетки, мікросфери, гранули.

Повідомлення 21. Характеристика процесу створення та дослідження флотаційних систем доставки лікарських речовин.

У попередньому огляді [1] нами розглянуто особливості розробки та дослідження гастроретентивних систем доставки лікарських речовин.

Одним із поширених видів гастроретентивних систем доставки лікарських засобів (ЛЗ) є флотаційні системи, які здатні плавати на поверхні шлункового вмісту, що зумовлює тривале перебування в шлунку, забезпечує пролонгований терапевтичний ефект та максимальне вивільнення діючих речовин (ДР). Флотаційні системи доставки ЛЗ залежно від механізму забезпечення ефекту флотації діляться на шипучі та не шипучі системи [2].

Основним принципом дії шипучих систем є виділення вуглекислого газу, який утворюється в результаті хімічної реакції та дозволяє зменшити щільність системи і, таким чином, забезпечити флотацію ЛФ на поверхні шлункового вмісту.

Шипучі системи додатково класифікуються на системи, що містять леткі рідини, матричні таблетки та газогенеруючі системи.

Системи, що містять леткі рідини, розподіляють на гастроінтестинальні, надувні шлункові, осмотично контрольовані флотаційні системи доставки ліків.

Гастроінтестинальні флотаційні системи містять резервуар з інертним нешкідливим газом та мікропористий відсік, що слугує бар'єром між ЛФ з ДР та резервуаром.

Надувні шлункові системи доставки мають надувну камеру, яка містить рідкий ефір, генератор газу, який при температурі тіла надувається у шлунку. У надувній камері є нитка, виготовлена з полімеру (полівінілового спирту і поліетилену), який поступово розчиняється в шлунковому соці і дозволяє надувній камері випустити газ і зникнути.

Внутрішньошлункова-осмотично контрольована система доставки ліків складається з осмотично-активного відсіку та резервуару з ДР. Система знаходиться в надувній капсулі, яка розпадається в шлунку і вивільняє дану систему доставки ЛЗ.

Матричні таблетки можуть бути утворені у вигляді одношарової матриці, яка містить натрію бікарбонат та гелеутворювачі, що формують гідроколоїд; двошарової матриці з генератором газу, де матриця формує один шар, а ДР – другий шар. Таблетки також можуть бути сформовані як потрійна матрична система з генератором газу – матриця як один шар і два шари ДР. Такі системи доставки ЛЗ отримують методом прямого пресування та вологої грануляції. Наприклад, при розробці флотаційних матричних таблеток нікардипіну гідрохлориду [3] досліджували різні сорти гелеутворюючих полімерів та газогенеруючого агента для подовження терміну перебування препарату в шлунку. Встановлено, що гідроксипропілметилцелюлоза (ГПМЦ) марок К15М, К100М та натрій гідрокарбонат забезпечують флотацію таблеток в змодельованому шлунковому середовищі більше 18 годин.

Матричні таблетки кватіпіну [4] із здатністю до флотації протягом 12 годин отримували методом вологої грануляції. Для зволоження та контролю швидкості вивільнення ЛЗ використовували натрію альгінат, як гелеутворюючу речовину, натрій карбоксиметилцелюлозу (натрій КМЦ) з сульфатом кальцію, що забезпечували міцність гелю.

Газогенеруючі системи представлені у формі плаваючих капсул, таблеток та систем з додаванням іонообмінних смол.

Плаваючі капсули отримують шляхом змішування суміші натрію бікарбонату і натрію альгінату. Під впливом кислого середовища шлунку вивільняється вуглекислий газ, який забезпечує флотацію капсули.

Плаваючі таблетки уповільненого вивільнення оточені двома шарами. Зовнішній шар складається

з полімерів, що формують мембрану, яка набухає. Внутрішній шар вміщує газогенеруючі агенти, які забезпечують флотацію. Як правило, для отримання цих систем доставки використовують пряме пресування, рідше вологу грануляцію.

Таблетки аторвастатину кальцію [5] отримані прямим пресуванням за допомогою двох гідрофільних похідних целюлози Methocel K4M, K15M CR, які забезпечували контрольоване вивільнення ДР. При взаємодії натрію бікарбонату і лимонної кислоти досягається флотація таблеток в шлунку. Таблетки, які містили Methocel K15M, повільніше вивільняли ДР, ніж таблетки, в склад яких вводили Methocel K4M. Час флотації досліджуваних таблеток становив до 24 годин.

Оптимізовано технологію отримання домперидону малеату [6] із сумішей, що містять два гідрофільних полімери, Polyox WSR 303, ГПМЦ K15M та газотворюючий агент натрію бікарбонат та крохмаль. Розроблена ЛФ перебуває в шлунку 4–4,5 години.

Флотаційні шипучі таблетки кватіпіну [7] отримані на основі ГПМЦ K100M, натрій КМЦ, полівінілпіролідону (ПВП) K30, натрію бікарбонату та лимонної кислоти, забезпечували флотацію більше 12 годин.

Таблетки росиглітазону малеату [8] отримані методом прямого пресування. Як гелеутворюючий полімер було використано ГПМЦ K4M, кросповідон CL-M забезпечував набухання таблетки, натрію бікарбонат слугував газотворювачем.

Флотаційні таблетки метилдопи [9] отримували з використанням ГПМЦ марок K4M і K15M в співвідношенні (0,5:1) та натрію гідрокарбонату. Додавання аскорбінової кислоти запобігало окисленню метилдопи. Отримані таблетки забезпечували вивільнення 98,27 % препарату за 24 години.

Флотаційна система доставки кларитроміцину [10] отримана методом вологої грануляції, з використанням ГПМЦ марок K15M, K4M та натрію бікарбонату, забезпечувала флотацію більш ніж 10 год.

При розробці технології таблеток цефалексину [11] встановлено, що високий рівень ГПМЦ K100M і лимонної кислоти сприяє уповільненню вивільнення ДР. Отримані таблетки забезпечують вивільнення від 72,28 до 99,461 % препарату до 12 год.

Плаваючі системи з додаванням іоннообмінних смол містять гранули смоли з натрію бікарбонатом. Цю суміш покривають етилцелюлозою, яка є нерозчинною, але забезпечує доступ води та сприяє вивільненню вуглекислого газу. Як правило, такі системи доставки отримують методом прямого пресування, рідше – вологої грануляції.

При розробці складу тапентадолу гідрохлориду [12] встановлено, що комбінація 20 % натрію бікарбонату з 10 % лимонної кислоти забезпечувала оптимальну флотаційну здатність. Композиція із 20 % ксантанової смоли і 28 % хітозану показувала оптимальний час вивільнення ДР.

Таблетки метронідазолу [13] отримували з використанням комбінації гуарової камеді та камеді ріжкового дерева з натрію бікарбонатом, завдяки яким швидкість вивільнення та час перебування в шлунку збільшили до 6 годин.

Таблетки метоклопраміду [14], що містили ГПМЦ K4M, ГПМЦ K100M та ксантанову камедь, натрію бікарбонат, ПВП K-30, зберігали флотацію протягом 22 годин і вивільнення складало 83 % ДР після 8 годинного перебування в шлунку.

Таблетки офлоксацину [15] отримували з використанням гідроксипропілцелюлози та етилцелюлози, кросповідону, ксантанової камеді, натрій гідрокарбонату, лимонної кислоти. Встановлено, що збільшення концентрації етилцелюлози збільшує тривалість флотації, але зменшує вивільнення ДР.

Методом вологої грануляції отримували таблетки мебендазолу [16]. Для покращення вивільнення ДР зменшували вміст ГПМЦ K4M, додаючи хітозан, що дозволило збільшити індекс набухання, час вивільнення та флотацію ЛЗ.

Не шипучі системи доставки лікарських засобів.

Системи доставки, в яких основним принципом є формування гелю гідроколоїдами, полісахаридами і утворення матриці полімерами. Серед них виділяють гідродинамічно збалансовані системи, порожнисті мікросфери, альгінатні гранули та багаточарові таблетки.

Гідродинамічно збалансовані системи містять ДР та допоміжні речовини з гелеутворюючими властивостями, що формують єдине ціле. При контакті з шлунковим соком гідроколоїди набухають з утворенням гелевого бар'єру, який робить легшою флотаційну систему доставки. Отримують ці системи доставки тільки методом прямого пресування.

При розробці складу таблеток теофіліну [17] досліджували геліформуючі гідрофільні полімери, такі як ГПМЦ марок K4M, K100M, 15cps. Таблетки з ГПМЦ K4M і ГПМЦ K100M плавали довше, зберігали матрицю більш цілісною та стійкою, забезпечували кращий ступінь вивільнення ДР порівняно зі складами, що містять ГПМЦ 15cps. Збільшення тиску пресування призводило до значного збільшення часу флотації на 15–30 хвилин.

Плаваючі таблетки фамотидину [18], котрі містять ГПМЦ K100M і ксантанову камедь, забезпечували контрольоване вивільнення ДР та покращували біодоступність.

Гідродинамічно збалансовані таблетки зипразидону гідрохлориду [19] представлені матрицею, на основі ГПМЦ різних класів в'язкості, змішаних з газогенеруючою системою. Таблетки, котрі містили 60 % лише ГПМЦ K4M, забезпечили бажаний профіль вивільнення ДР.

Порожнисті мікросфери складаються із зовнішньої полімерної оболонки, що містить діючу речовину.

ну. Зовнішня полімерна оболонка формується з полімерів, таких як ацетат целюлози, кальцію альгінат, агар і т.д. Термін флоатації і вивільнення лікарського препарату з системи залежить від кількості введеного полімеру. Мікросфери можуть також бути спресовані в таблетки, поміщені в капсули або використані для приготування пероральної суспензії.

Порожністі мікросфери отримують методом випарювання розчинника, що дозволяє сформувати внутрішній порожнистий стержень.

Полімер та ДР розчиняють/диспергують в органічному розчиннику. Отриманий розчин емульгують в водній фазі, що містить полівініловий спирт, утворюючи емульсію олія в воді. Після утворення стабільної емульсії органічний розчинник випарюють, що призводить до кристалізації полімеру з ДР. Кристали полімеру є низької щільності та мають отвори, завдяки чому мікрочастинки можуть плавати. Мікрочастинки полімеру відокремлюють шляхом просівання та промивання водою з подальшим сушінням в ексікаторі. Використовують наступні полімери для одержання плаваючих систем доставки лікарських засобів: ацетат целюлози, хітозан, Eudragit, Acrycoat, Methocil, поліакрилат, полівінілацетат, карбопол, агар, поліетіленоксид [20].

Наприклад, плаваючі мікросфери габепантину [21] були сформовані з використанням біосумісних полімерів, таких як Eudragit S100 і етилцелюлоза. Габепентин змішували з різним співвідношенням полімеру, суміш розчиняли в дихлорметані, утворювалася пастоподібна текуча маса, в яку вводили водну фазу натрію хлориду, що містив 0,04 % полівінілового спирту та 10 % метанолу. Мікросфери з етилцелюлозою показали більш високу плавучість порівняно з Eudragit S-100.

Мікросфери піоглітазону [22] отримано з використанням суміші целюлози і ГПМЦ K100M. Дослідження показали, що концентрація полімеру і швидкість перемішування значно впливають на характеристики плавучих мікросфер. Збільшення концентрації гідрофільного полімеру ГПМЦ покращувало вивільнення лікарського препарату з флоатаційних мікросфер.

Апробовано можливість використання етилцелюлози, гіпромелози HP-55, ГПМЦ K4M, для мікрокапсуляції і отримання флоатаційних мікросфер цефподоксиму [23]. Вивільнення ДР з полімерних мікросфер тривало 12 год.

Методом випарювання розчинника також отримано мікросфери карбамазепіну [24], метопрололу сукцинату [25], метформіну гідрохлориду [26], норфлуксацину [27], ципрофлоксацину [28].

Другий спосіб отримання флоатаційних мікросфер, полягає в створенні порожнистих мікросфер, в яких ДР міститься в зовнішній полімерній оболонці. Основою оболонки є полімер Eudragit S, в який вміщують ДР. Розчин полімеру і ДР в суміші етанолу з метиленхлоридом виливають в водний розчин полівінілового

спирту. Етанол швидко поширюється в водній фазі, а полімер осідає навколо крапельок метиленхлориду. Подальше випарювання захопленого метиленхлориду призводить до формування внутрішніх порожнин всередині мікрочастинок [29, 30].

Наприклад, плаваючі мікросфери кетопрофену [31] отримані з використанням кишковорозчинних акрилових полімерів Eudragit S100 та Eudragit L100 в розчині етанол: дихлорметан (1:1). Мікросфери що містили ДР та Eudragit S100 в співвідношенні (1:2) характеризувалися такими властивостями вихід мікросфер (86,13 %), ефективність включення ДР (81,70 %), флоатація in vitro (87,00 %) та вивільнення ДР (92, 26 %) до 12 годин.

Розроблено плаваючі мікросфери силімарину пролонгованого вивільнення протягом 12 год з використанням комбінації полімерів Eudragit S 100, Eudragit RL та комбінації ГПМЦ з етилцелюлозою [32].

Альгінатні гранули – флоатаційна система доставки ЛЗ, яка утворена з використанням солей кальцію та низькомолекулярного пектину чи натрію альгінату. Розчин натрію альгінату з ДР додають у водний розчин кальцію хлориду, внаслідок чого відбувається утворення осаду кальцію альгінату, що формує гранули. Ці гранули сушать виморожуванням, що призводить до утворення пористих систем.

Альгінатні гранули отримують методом іонотропного гелеутворення, який базується на здатності електролітів притягуватися тим чи іншим зарядом в іонному полі. Використовують альгінати, хітозан та КМЦ для інкапсуляції ЛР [20].

При розробці альгінатних гранул венлафаксину гідрохлориду [33] досліджували необхідність додавання рідкого парафіну. Склад, що містив натрію альгінат без парафіну, забезпечив кращі значення фракційного складу, сипучості гранул та ефективності включення ДР.

Флоатаційні гранули гліпізиду [34] отримані з використанням хітозану, кальцію карбонату та натрію альгінату. Оптимальні технологічні властивості отримані для складу, де співвідношення ДР та хітозану становить (1:5) з максимальною кількістю кальцію карбонату, яка була досліджена.

Оптимальний склад альгінатних кульок метопрололу тартрату [35] отримано при поєднанні натрію альгінату і гідроксипропілцелюлози (10:1), що використовували як полімер, співвідношення ЛР та полімеру становило (1:6), а полімеру і газоутворюючого агента кальцію карбонату (1:0,5). Даний склад забезпечував флоатацію до 12 годин.

Також методом іонотропного гелеутворення отримані альгінатні кульки баклофену [36] при використанні натрію альгінату та кальцію карбонату, які забезпечували вивільнення ДР до 10 годин.

Альгінатні гранули ніфедипіну [37] отримували на основі низькомолекулярного пектину. Кульки ранітдину гідрохлориду [38] розроблено на основі комбі-

нації натрію альгінату та ГПМЦ (1:9). Оптимальний склад флоатційних гранул ритонавіру [39] сформовано на основі поєднання натрію альгінату з ксантановою камеддю (1:3).

Багатошарові таблетки можуть бути одношаровим або двошаровими. В *одношарових таблетках* ДР змішують із гідролоїдами та іншими допоміжними речовинами з метою формування гелю. У середовищі шлунку гідролоїди набухають, що призводить до зменшення густини таблетки, забезпечуючи флотацію.

Двошарові таблетки складаються з двох шарів, один з яких забезпечує негайне вивільнення, а інший шар містить ЛЗ і гідролоїди, для пролонгованого перебування в шлунку. Дану ЛФ отримують тільки методом прямого пресування. Розроблено двошарові таблетки дилтіазему гідрохлориду [40], які мають шар, що забезпечує негайне вивільнення ефективної концентрації ЛЗ в плазмі, а також шар, який подовжує час перебування в шлунку і підвищує біодоступність лікарського засобу. ГПМЦ, етилцелюлоза, мікрокристалічна целюлоза та натрій бікарбонат були використані в дослідженні плаваючого матричного шару, а натрію крохмаль гліколят використовується як супердезінтергрант в шарі з ДР.

Досліджено комбіновані двошарові таблетки метформіну гідрохлориду з ситагліптіном фосфатом [41] для ефективного лікування цукрового діабету 2 типу. Таблетки отримували з допомогою гідрофільних полімерів, таких як ГПМЦ К100 і натрій КМЦ, що забезпечували тривале вивільнення протягом 12 годин шару з метформіном. Для негайного вивільнення шару з ситагліптіном використовували кросповідон, натрій кроскармелозу та натрій крохмаль гліколят як супердезінтергранти.

Двошарові таблетки, що поєднують негайне виділення домперидону з пролонгованим вивільненням рабепразолу [42], забезпечують необхідну концентрацію ДР в плазмі та негайний терапевтичний ефект. Шар негайного вивільнення, котрий містить домперидон, отримували з додаванням Tulsion T-339, натрію цитрату. Рабепразол для пролонгованого вивільнення був отриманий з використанням ГПМЦ К4М, натрію бікарбонату, натрію цитрату, лактози, Tulsion T-339, що забезпечили флотацію більше 12 годин.

Висновки. Розглянуто класифікацію, підходи до розробки флоатційних систем, висвітлено технологічні методи та наведено приклади одержання таблеток, що здатні перебувати тривалий час у шлунку.

Список літератури

1. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів / М. Б. Демчук, Н. П. Дарзулі, Т. А. Groшовий [та ін.] // Фармацевтичний часопис. – 2015. – № 4. – С. 82–88.
2. Sandina Swetha A Comprehensive Review on Gastroretentive Drug Delivery Systems/ Sandina Swetha, Ravi Teja Allena, DV. Gowda // International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences. – 2012. – Vol. 3 (3). – P. 1285–1290.
3. Formulation and in-vitro evaluation of oral floating nicardipine hydrochloride tablets / Chabria Neetu. B. N. Narayanan [et al.] // Hygeia. J. D. Med. – 2013. – Vol. 5 (2). – P. 63–69.
4. Preparation and evaluation of gastro retentive floating tablets: of quetiapine fumarate / S. Prathyusha, Y. Mohan Kumar, D. Lavanya [et al.] // Mintage journal of Pharmaceutical & Medical Sciences. – 2014. – Vol. 3, Issue 2. – P. 10–16.
5. Preparation and evaluation of gastro retentive floating tablets of atorvastatin calcium / Florida Sharmin, Md. Abdullah Al Masum, S. M. [et al.] // Ashrafal Islamand Univ. J. Pharm. Sci. – 2011. – P. 79–87.
6. D. Saritha Formulation and evaluation of gastroretentive floating tablets of domperidone maleate / D. Saritha, D. Sathish, Y. Madhusudan Rao // Journal of Applied Pharmaceutical Science. – 2012. – P. 68–76.
7. Sanjay P. Boldhane Gastroretentive drug delivery system of quetiapine fumarate: formulation and in vitro evaluation using 32 full factorial design / Sanjay P. Boldhane, Bhanudas S. Kuchekar // Journal of Pharmacy Research. – 2009. – Vol. 2(9). – P. 1427–1438.
8. Formulation and in-vitro evaluation of gastro retentive

- rosiglitazone maleate floating tablet / Dhankhar Neelam, Kumar Sunil, Goyal Surinder [et al.] // International Journal of Research in Pharmacy and Science. – 2011. – P. 57–65.
9. Formulation and evaluation of gastroretentive drug delivery system of methyldopa / Aisha Khanum, C. P. S. Verma, Preeti Kudtarkar [et al.] // Journal of Chemical and Pharmaceutical Research. – 2015. – P. 438–445.
10. Statistical optimization of gastric floating system for oral controlled delivery of clarithromycin / S. R. Shahi, N. V. Shinde, G. R. Agrawal [et al.] // Rasayan J. Chem. – 2008. – Vol.1. – P. 367–375.
11. Formulation and evaluation of an oral floating tablet of cephalixin / Anilkumar J. Shinde, Manojkumar S. Patil [et al.] // More Indian J. Pharm. Educ. Res. – 2010. – P.44–52.
12. Swati C. Jagdale Design, development and evaluation of floating tablets of tapentadol hydrochloride using chitosan / Swati C. Jagdale, Somnath A. Patil, Bhanudas S. Kuchekar // Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research. – 2012. – Vol 5, Issue 4. – P. 163–171.
13. Preparation and evaluation of metronidazole sustained release floating tablets / Laila H. Emara¹, Aya R. Abdou, Ahmed A. El-Ashmawy [et al.] // International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. – 2014. – Vol. 6, Issue 9. – P. 198–210.
14. Uma A. Patil Formulation and evaluation of floating matrix tablet of Metoclopramide HCl / Uma A. Patil, Rikin J. Patel, U. Rekha // Journal of Pharmacy and Healthcare Management. – 2012. – Vol. 3. – P. 66–74.
15. Anand J. Patel Sustain release formulation and evaluation of ofloxacin floating delivery system / Anand J. Patel, Deep R. Naik, Jignesh P. Raval // International Letters

of Chemistry, Physics and Astronomy. – 2014. – P. 69–77.

16. Preparation and evaluation of gastro retentive floating tablets of mebendazole / M. Krunal Patel, Biswajit Biswal, Nabin Karna [et al.] // International Journal of Current Pharmaceutical Research. – 2011. – Vol 3, Issue 1. – P. 63–78.

17. Formulation and evaluation of floating tablets of theophylline / C. Bijumol, Helen William, Jose Kurien [et al.] // Journal for drugs and medicines. – 2013. – Vol.5 (1). – P. 23–32.

18. A new approach in formulation of oral floating matrix tablets of famotidine / Hindustan Abdul Ahad, Chitta Suresh Kumar, Kishore Kumar Reddy [et al.] // Journal of Advanced Pharmaceutical Research. – 2011. – P. 24–31.

19. Development of gastroretentive drug delivery system of ziprasidone hydrochloride / Prasanthi Tangua, P. M. Vasanth, T. Ramesh [et al.] // Der Pharmacia Lettre. – 2013. – P. 65–72.

20. A review on floating multiparticulate drug delivery system – a novel approach to gastric retention / A. R. Dhole, P. D. Gaikwad, V. H. Bankar [et al.] // International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research. – 2011. – Vol. 6, Issue 2. – P. 205–112.

21. Formulation development and characterization of floating microspheres of gabapentin / D. Kapoor, L. N. Patidar, M. Patel [et al.] // ARP. – 2013. Vol 3. – P. 445–452.

22. Development and evaluation of floating microspheres of Pioglitazone hydrochloride using ethyl cellulose / Satish V. Shirolkar, Mukund.G. Tawar, Nishant. S. Gandhi [et al.] // Der Pharmacia Lettre. – 2010. – P. 261–273.

23. Deepaa M. K. Cefpodoxime proxetil floating microspheres: formulation and *in vitro* evaluation / M. K. Deepaa, M. Karthikeyanb // Iranian Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2009. – P. 69–79.

24. Lalji H. Baldaniya Formulation, optimization, characterization and *in-vitro* evaluation of sustained release floating microspheres of carbamazepine / H. Lalji Baldaniya, S. Saisivam, Mukesh C. Gohel // International Journal of Pharma and Bio Sciences. – 2012. – Vol. 3, Issue 2. – P. 73–81.

25. Formulation and evaluation of floating microparticles of metoprolol succinate / Jagadeesh Nadigoti, Sathish Dharani, Shayeda [et al.] // Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research. – 2011. – Vol. 4. – P. 132–143.

26. Formulation and evaluation of floating microsphere containing anti diabetic drug / Manish Dubey, Prashant Kesharwani, Amit Tiwari [et al.] // International journal of pharmaceutical and chemical sciences. – 2012. – Vol. 1 (3). – P. 1038–1048.

27. Ramesh Y. Formulation and evaluation of floating microspheres of norfloxacin / Y. Ramesh, P. Balachandra, Chinnaiiah S. Res. // Research Journal of Chemical and Environmental Sciences. – 2013. – Vol. 1, Issue 4. – P. 18–27.

28. Influence of different formulation variables on sustained release ciprofloxacin hydrochloride microspheres / Kamlesh J. Wadher, Atul Nagarkar, Durgesh Sahare [et al.] // International Journal of Pharmacology Research. – 2014. – Vol. 4. – P. 103–114.

29. Kawashima Y Preparation of multiple unit hollow

microspheres (microballoons) with acrylic resin containing tranilast and their drug release characteristics (*in-vitro*) and floating behaviour (*in-vivo*) / Y. Kawashima, T. Niwa, H. Takeuchi [et al.] // J. Con. Rel. – 1991. – P. 279–290.

30. Kawashima Y. Hollow microspheres for use as a floating controlled drug delivery system in the stomach / Y. Kawashima, T. Niwa, H. Takeuchi [et al.] // J. Pharm. Sci. – 1992. – P. 135–140.

31. Formulation and *in vitro* evaluation of floating microspheres of ketoprofen prepared by emulsion solvent diffusion method / M. Najmuddin, Sachin Shelar, Asgar Ali [et al.] // International Journal of Applied Pharmaceutics. – 2010. – Vol. 2, Issue 1. – P. 13–25.

32. Rajeev Garg Gastroretentive floating microspheres of silymarin: preparation and *in vitro* evaluation / Rajeev Garg, G. D Gupta // Tropical Journal of Pharmaceutical Research. – 2010. – P. 59

33. Formulation and *in-vitro* characterization of floating microcarriers of venlafaxine hydrochloride / Shaik Firoz, M. Dhanunjaya Naik, S. Mohammed Rafi [et al.] // International Journal of Pharmaceutical Development & Technology. – 2012. – P. 62–74.

34. Rakesh Pahwa Formulation and characterization of glipizide loaded floating microspheres / Rakesh Pahwa, Nidhi Saini, Neeta, Vipin Kumar // Bulletin of Pharmaceutical Research. – 2012. – №1. – P. 44.

35. Design and development of metoprolol tartrate floating microcapsules / S. Radhika, Shah, Kanu R. Patel, Mukesh R. Patel [et al.] // AJPSR. – 2013. – Vol. 3, Issue 6. – P. 49–58.

36. Development of a Novel Floating *In-situ* Gelling System for Stomach Specific Drug Delivery of the Narrow Absorption Window Drug Baclofen / Rishad R. Jivania, Chhagan N. Patel, Dashrath M. Patel [et al.] // Iranian Journal of Pharmaceutical Research. – 2010. – P. 359–367.

37. Formulation and evaluation of floating pulsatile drug delivery for chronotherapy of hypertension / Asija Rajesh, Patel Jaimin, Mangukia Dhruv [et al.] // IJPRBS. – 2013. – Vol. 2. – P. 231–243.

38. Design and evaluation of gastro retentive floating beads of ranitidine hydrochloride / M. Vani, A. Meena, F. Godwin Savio [et al.] // Int. J. Pharm Biomed Sci. – 2010. – P. 1–8.

39. Preparation and evaluation of floating microspheres of ritonavir / Syed. Ershad, V. Sai Kishore, M. Sandeep [et al.] // International journal of research in pharmacy and chemistry. – 2013. – P. 834–845.

40. Formulation development and optimization of bilayered floating tablet of diltiazem hydrochloride / Hardik Vaghasiya, Nirav Solanki, Pratik Upadhyay [et al.] // PhTechMed. – 2013. – Vol. 2, Issue 6. – P. 408–416.

41. Formulation and *in vitro* evaluation of bilayer floating tablets of metformin hydrochloride and sitagliptin phosphate / G. Hemanth Kumar, K. Jaganathan, R. Sambath Kumar [et al.] // International Journal of Advanced Pharmaceutics. – 2012. – Vol. 2, Issue 2. – P. 64–75.

42. Shailesh T. Floating matrix tablets of domperidone: formulation and optimization using simplex lattice design / Shailesh T. Prajapati, Laxmanbhai D. Patel, Chhaganbhai N. Patel // Thai J. Pharm. Sci. – 2009. – P. 11–25.

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ СОЗДАНИЯ, ПРОИЗВОДСТВА И ИССЛЕДОВАНИЯ ТАБЛЕТИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Сообщение 21. Характеристика процесса создания и исследования флотационных систем доставки лекарственных веществ.

Н. П. Дарзули, М. Б. Демчук, Т. А. Грошовый

ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МЗ Украины »

Резюме: обобщены данные литературных источников по классификации, технологическим методам производства и вспомогательным веществам, которые используются для получения флотационных систем доставки лекарственных веществ.

Ключевые слова: флотационные системы доставки лекарственных веществ, таблетки, микросферы, гранулы.

MODERN STATE OF CREATION, PRODUCTION AND RESEARCH OF DRUGS

Message 21. Characteristic of creation and research process of flotating drug delivery system

N. P. Darzuli, M. B. Demchuk, T. A. Hroshovyi,

I. Horbachevsky Ternopil State Medical University

Summary: information from the literature about classification, technological methods production and excipients used to obtain flotating drug delivery system has been summarized.

Key words: flotating drug delivery system, pills, microspheres, beads.

Отримано 10.03.2016