

Рекомендована д. фармац. наук, проф. Д. І. Дмитрієвським
УДК 615.453.6.014/07
DOI 10.11603/2312-0967.2016.4.7128

СУЧАСНИЙ СТАН СТВОРЕННЯ, ВИРОБНИЦТВА ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ТАБЛЕТОВАНИХ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

© М. Б. Демчук, М. Б. Чубка, Л. В. Вронська, Т. А. Groшовий

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

Резюме: проведено огляд літературних джерел щодо характеристик та можливостей застосування імплантаційних мініосмотичних, оральних та спеціальних типів осмотичних систем вивільнення та доставки лікарських речовин, наведено приклади осмотичних систем, які зареєстровані на світовому ринку.

Ключові слова: осмотичні системи, осмотичні речовини, лікарські речовини.

Повідомлення 25. Осмотичні системи вивільнення та доставки лікарських речовин: характеристика імплантаційних мініосмотичних, оральних та спеціальних типів осмотичних систем, їх застосування.

Вступ. У попередньому повідомленні [1] розглянуто характеристики, класифікацію осмотичних систем вивільнення та доставки лікарських речовин (ЛР), технологічні аспекти отримання імплантаційних систем Rose та Nelson, Higuchi Leeper, Higuchi-Theeuwes, окрім мініосмотичних імплантаційних, оральних та спеціальних типів осмотичних систем, дослідження та вивчення яких є актуальними сьогодні.

Імплантаційні мініосмотичні системи

Найбільш сучасні імплантаційні системи розробила корпорація Alza. Вони містять резервуар із ЛР поміщений у циліндр з осмотичною речовиною, вони розділені між собою водонепроникною гнучкою стінкою. Зовнішня напівпроникна мембрана, яка оточує систему, регулює швидкість дифузії води із зовнішнього середовища. Додатковим компонентом цих систем є модератор потоку, який встановлюється у резервуар з ЛР. Коли система знаходиться у водному середовищі, вода надходить в циліндр з осмотичною речовиною через напівпроникну мембрану, стискає внутрішній резервуар і витісняє ЛР через сповільнювач потоку. Насоси забезпечують вивільнення ЛР в кількості від 0,25 до 10 мл за годину з тривалістю доставки від одного дня до чотирьох тижнів [2–6].

Серед **оральних осмотичних систем** виділяють одно- та багатокамерні осмотичні системи.

І тип – **однокамерні осмотичні насоси.** У цій системі ЛР і осмотична речовина поміщені в одну камеру, що оточена напівпроникною мембраною. Обидва компоненти розчиняються водою, яка надходить в ядро шляхом осмосу. Недоліком систем цього типу є взаємне розбавлення активного фармацевтичного

інгредієнта (АФІ) і осмотичної речовини, що впливає на швидкість вивільнення АФІ з системи. Також ці системи не можуть ефективно використовуватися для доставки несумісних або не розчинних у воді діючих речовин [2, 4, 7].

Елементарний осмотичний насос використовується для створення пероральних таблеток чи капсул, які забезпечують контрольоване вивільнення, а також пульсуюче чи відтерміноване вивільнення ЛР. Таблетка складається з резервуара, що містить лікарську і осмотичну речовини, оточений напівпроникною мембраною. У резервуарі лазерним променем сформований отвір діаметром 300–500 мкм. Механізм дії пероральної осмотичної системи полягає в тому, що через напівпроникну оболонку, що оточує резервуар, починає надходити вода, створюючи осмотичний тиск, при цьому утворюється насичений розчин ЛР. У результаті суспензія ЛР виходить через отвір в оболонці зі швидкістю, яка дорівнює швидкості проникнення в систему рідини. Вивільнення з осмотичної системи може забезпечувати кінетику нульового порядку для 80 % кількості ЛР. Недоліком елементарних осмотичних насосів є можливість їх використання лише для водорозчинних АФІ [4, 8].

Запропоновано елементарний осмотичний насос для контрольованого вивільнення метформіну та гліпізиду з таблеток. Включення β-циклодекстрину у комплекс з гліпізидом підвищувало розчинність АФІ. Як осмотичні речовини у склад ядер таблеток вводили маніт, лактозу та полівінілпіролідон марки К-30. Для покриття таблеток використовували ацетат целюлози як формоутворювач напівпроникної мембрани та поліетиленгліколь (ПЕГ) 400 як пластифікатор [9].

За принципом елементарного осмотичного насосу розроблено таблетки суматриптану сукцинату з використанням натрію хлориду і маніту як осмотичних речовин. Таблетки, вкриті оболонкою на основі аце-

тату целюлози та дибутилфталату, забезпечували вивільнення ЛР зі швидкістю нульового порядку до 12 год [10].

II тип – багатокамерні осмотичні насоси. У цій системі АФІ відділені від осмотичної камери гнучкою плівкою. Системи II типу можуть доставляти діючі речовини з бажаною швидкістю, незалежно від їх розчинності у воді. Однією з основних переваг цих систем є їх здатність доставляти ЛР, які несумісні із застосовуваними електролітами чи осмотичними речовинами [11, 12].

Двошарові двотактні осмотичні системи (ґрунтуються на принципі притягування-відштовхування) з'явилися в 1980-х роках і являють собою модифіковані елементарні осмотичні насоси, за допомогою яких можна доставити з постійною швидкістю ЛР різної розчинності у воді. Таблетка складається з двох шарів, один з яких містить ЛР, а інший – осмотичну речовину. Напівпроникна мембрана, яка регулює надходження води в обидва шари, оточує систему. Недоліком цих систем є складна технологія лазерного свердління отвору поруч з відсіком ЛР [4, 12, 13].

Осмотичні системи з другою камерою, що не розтягується.

У цій категорії систем виділяють дві камери, одна з них містить осмотичну речовину, наприклад цукор чи натрію хлорид, а друга камера містить ЛР і призначена для її розчинення. При активації системи вода з навколишнього середовища надходить в обидві камери через навколишню напівпроникну мембрану. Утворений розчин осмотичної речовини з першої камери проходить через сполучний отвір у камеру з ЛР, де він змішується з розчином АФІ перед виходом через мікропористу мембрану [4, 13, 14].

До **спеціальних типів осмотичних систем** відносять осмотичні системи з контрольованою пористістю; осмотичні системи, що руйнуються; осмотичні системи доставки рідин; осмотичні системи з уповільненим вивільненням; осмотичні системи для доставки ЛР у товстий кишківник; пероральні терапевтичні системи за принципом «сендвіча»; ліпідні осмотичні системи; монолітні осмотичні системи.

Осмотичні системи з контрольованою пористістю. У склад мембрани цієї системи доставки ЛР вводяться водорозчинні компоненти, наприклад, натрію хлорид, калію хлорид, сечовина, які при контакті з водою розчиняються в ній і у мембрані утворюються мікропори, через які проникає вода. Вивільнення АФІ з цих систем проходить завдяки осмосу, дифузія відіграє незначну роль. Ступінь вивільнення ЛР залежить від товщини покриття, розчинності компонентів покриття та АФІ у ядрі таблетки, осмотичного тиску навколо мембрани [4].

За цією моделлю розроблено осмотичні таблетки лорноксикаму з контрольованою пористістю. Для створення відповідного рН всередині таблетки та забезпечення повного вивільнення АФІ, яке розпочина-

ється в шлунку, до складу ядра таблетки включено модифікатор рН трометамін та натрію лаурилсульфат як речовина, що має здатність притягувати воду із поверхні всередину ядра таблетки через сітку пор для збільшення площі поверхні. Вивільнення АФІ з осмотичних таблеток залежить від вмісту пороутворювача (сорбіту) і осмотичної речовини (маніту) [15].

Створено осмотичну систему дилтіазему гідрохлориду у формі двошарових таблеток, що забезпечують вивільнення ЛР впродовж 24 год [16].

Запропоновано осмотичні таблетки метопрололу сукцинату, які забезпечують вивільнення 97,59 % ЛР протягом 12 год. Ядра таблеток отримують прямим пресуванням, застосовуючи фруктозу та калій хлорид у співвідношенні 3:2 як осмотичні речовини і Avicel PH101 як наповнювач. Таблетки покривали оболонкою, використовуючи як пороутворювачі ацетат целюлози з ПЕГ 400 та ПЕГ 6000 і дибутилфталат в ролі пластифікатора [17].

Обґрунтовано склад та технологію осмотичних таблеток карведілолу фосфату. Для збільшення швидкості розчинення і забезпечення вивільнення ЛР до 24 год при нульовому порядку, був доданий полісорбат 80 як солюбілізатор [18].

Розроблено осмотичні таблетки буспірону, вкриті оболонкою, що забезпечують вивільнення АФІ впродовж 24 год за принципом осмотичних систем з контрольованою пористістю. Було встановлено, що вивільнення ЛР, головним чином, залежить від кількості натрію хлориду як осмотичного агента, набухаючого полімеру гідроксипропілметилцелюлози (ГПМЦ), кількості ПЕГ 400 та ацетату целюлози в розчині для покриття, а також товщини напівпроникної мембрани [19].

Проведено дослідження з розробки складу капсул валсартану за типом осмотичної системи доставки з контрольованою пористістю при швидкості вивільнення нульового порядку протягом 9 год. Валсартан має низьку розчинність у воді і тому не може створити достатній осмотичний тиск, щоб викликати вивільнення ЛР. Збільшення вмісту ГПМЦ, ПЕГ 6000 і калію хлориду забезпечувало пролонговане вивільнення АФІ з капсул [20].

Осмотичні системи, що руйнуються. Ця система за принципом роботи схожа до елементарного осмотичного насоса, за винятком того, що отвір доставки відсутній і розмір систем може бути меншим. Коли систему поміщають у водне середовище, у ній виникає тиск, який призводить до розриву стінки і вміст вивільняється у навколишнє середовище. Регулюючи товщину, а також площу напівпроникної мембрани, можна контролювати вивільнення АФІ. Ця система може забезпечувати пульсуюче вивільнення ЛР [21].

Осмотичні системи доставки рідин (L OROS). Активні інгредієнти у рідкому агрегатному стані важко доставити контрольовано, оскільки вони мають

тенденцію до витікання із їх нативної форми. Розрізняють три типи цих систем: L OROS м'які капсули, L OROS тверді капсули, системи для порційної доставки рідин [4, 22].

У м'якій желатиновій капсулі резервуар із рідкою ЛР повністю оточений осмотичним шаром, який, в свою чергу, покритий напівпроникною мембраною.

L OROS тверді капсули складаються з твердої желатинової капсули, що містить рідку ЛР, яка відмежована бар'єром від резервуару з осмотичним агентом. Камера з осмотичним агентом оточена напівпроникною мембраною. Коли система вбирає воду з навколишнього середовища, осмотичний шар стискає резервуар з АФІ, при цьому зростаючий внутрішній тиск витісняє рідину з системи [4, 22]. У L OROS тверді капсули поміщають в'язкі суспензії з високою концентрацією ЛР.

Системи для порційної доставки рідин складаються з трьох частин: шар плацебо, шар з рідкою ЛР, шар з осмотичною речовиною, які оточені напівпроникною мембраною, що контролює швидкість надходження рідини у систему. Отвір доставки, який просвердлений у шарі плацебо, міститься на кінці капсули. Коли осмотична речовина розширюється, шар плацебо затримує вивільнення ЛР. Залежно від проникності мембрани та товщини шару плацебо вивільнення ЛР може бути затримане від 1 до 10 год.

Осмотичні системи з уповільненим вивільненням або телескопічні капсули для уповільненого вивільнення. Система такого виду складається із двох камер, які розділені шаром воску. У першій камері з вихідним отвором міститься ЛР. Друга камера, яка є закритою частиною капсули, містить осмотичну речовину. Коли рідина з середовища потрапляє у камеру з осмотичною речовиною, остання розширюється, чинить тиск на з'єднання між секціями капсули, що зумовлює роз'єднання корпусу та кришки капсули і вивільнення ЛР [2–5].

Осмотичні системи для доставки ЛР у товстий кишківник можуть використовуватися один чи два рази в день. Системи складаються із простої осмотичної системи чи 5–6 двохшарових двотактних осмотичних систем, які поміщені у тверду желатинову капсулу. При контакті з водним середовищем желатинова капсула розчиняється в шлунку, а ентросолюбільне покриття системи запобігає потраплянню рідин шлунку у систему. При подальшому проходженні системи в тонкий кишківник її покриття розчиняється, після чого вода поглинається ядром. Гель, який формується у камері з ЛР, виштовхується з отвору зі швидкістю, пропорційною швидкості руху води через напівпроникну мембрану [4].

Пероральна терапевтична система за принципом «сендвіча».

Дана система містить полімерну осмотичну речовину, яка розміщена між двома шарами ЛР, кожен із яких має отвір для доставки. Коли система по-

трапляє у водне середовище, середній полімерний шар набрякає, виштовхуючи ЛР з двох отворів, розташованих на протилежних сторонах таблетки. Таким чином, ці системи можуть бути придатні для АФІ, які схильні викликати місцеве подразнення слизової оболонки шлунка [3, 4].

Осмотичні системи для доставки ЛР, які погано розчиняються у воді (ліпідні осмотичні системи).

Ядро системи містить ЛР, яка є розчинною у ліпідах або змочується ліпідами, достатню кількість ліпідного носія, який є рідким при температурі використання і розчиняє або суспендує ЛР, а також осмотичну речовину, що забезпечує вивільнення ліпідного носія ЛР з насоса. Спершу ЛР розчиняють у ліпідному носії, осмотичну речовину (натрію хлорид) диспергують у розплавленому ліпідному носії з утворенням грудочок, що формують ядро таблетки. Водонерозчинна стінка системи є мікропористою [4, 21, 22].

Монолітні осмотичні системи.

Ядро таблетки формує полімерна матриця, яка містить дисперсну систему водорозчинних АФІ. Таблетка може бути покрита напівпроникною мембраною або ж мати просвердлені отвори з обох сторін. Коли ця система потрапляє у водне середовище, ядро поглинає воду і формує насичений розчин компонентів, які генерують осмотичний тиск, що призводить до розриву мембрани навколо полімерної матриці, при цьому ЛР вивільняється у навколишнє середовище [4].

Osmat – нові осмотично-керовані матричні системи, що містять гідрофільні полімери, які здатні набухати та утворювати гель у водному середовищі, який виконує роль напівпроникної мембрани у місці вивільнення. Osmat забезпечує контрольоване вивільнення ЛР з адекватними темпами доставки [23].

Новітні технології осмотичних систем доставки ЛР.

Osmodex®-технології представляють собою таблетки, які містять одну або декілька АФІ, та мають отвір, просвердлений лазером, для їх вивільнення. Osmodex®-системи спрощують дозування ліків та покращення комплаєнсу пацієнта [24]. Розрізняють декілька їх видів:

«Osmodex® ID» призначений для доставки нерозчинних ЛР. Ця система забезпечує оптимальні варіанти доставки нерозчинних АФІ із швидкістю доставки нульового чи першого порядку, а також уповільнене вивільнення даних АФІ. Ця технологія була використана при розробці осмотичних таблеток ніфедипіну.

Технологія «Osmodex®SD» може бути використана для доставки розчинних ЛР із низьким рівнем біодоступності або діючих речовин, які вимагають адресної доставки.

Комбінація «Osmodex® IR/CR» забезпечує поєднання негайного і контрольованого вивільнення для однієї або двох ЛР. Цей інноваційний підхід дозволяє забезпечити профіль негайного вивільнення у поєд-

нанні з програмованим вивільненням згідно з фармакокінетичними або фармакодинамічними характеристиками ЛР (наприклад, Allegra-D 224) [25].

«Osmodex® Double CR» – подвійна система з контрольованим вивільненням, яка забезпечує доставку двох речовин з однієї осмотичної таблетки, де профіль вивільнення кожної ЛР може бути незалежним один від одного [25].

Система доставки «Osmodex® Triple» представляє собою систему, у якій навколо осмотичного ядра розміщені кілька шарів ЛР. Ця комбінована система забезпечує негайне і контрольоване вивільнення, при цьому досягаються три різні швидкості вивільнення ЛР із однієї таблетки [24, 25].

Фармацевтичні системи «Duros®» представляють собою мініатюрні осмотичні імплантати, які доставляють ЛР протягом періоду від 3-х місяців до 1 року з кінетикою нульового порядку. Система може забезпечити вивільнення до 500 мг ЛР з одного імплантату при об'ємі його резервуару 1 см³. Технологія дозволяє максимізувати вміст ЛР, хімічно і фізично її стабілізувати впродовж тривалого часу при температурі тіла. Технологія «Duros®» є мініатюрною системою дозування препарату, яка діє як шприц і вивільняє незначні кількості ЛР безперервним потоком протягом декількох місяців або років. Систему, розміром 4 мм x 44 мм або менше, імплантують під шкіру. ЛР у формі водного чи неводного розчину або суспензії міститься в резервуарі. Матеріали, з якими контактують ЛР, повинні бути сумісними з АФІ та наповнювачами. Для стерилізації системи використовують променеву у-обробку. Якщо ЛР не може піддаватися стерилізаційній дозі радіації, то спершу стерилізують складальний вузол Duros, а ЛР додають у асептичних умовах [26].

Система «Chronogesic» побудована на основі технології «Duros» і використовується для купірування больових відчуттів при хронічних захворюваннях.

Система імплантується у верхню частину руки за допомогою спеціального стерильного імплантера, який забезпечує точне підшкірне розміщення імплантату «Chronogesic».

«Duros®»-системи доставки опіоїдів в інтратектальний простір, що оточує спинний мозок, дозволяють при використанні значно менших доз ЛР викликати необхідне знеболення. Ці системи доставки знаходяться на доклінічній стадії вивчення.

«Duros®»-системи цільової або сайт-специфічної доставки хіміотерапевтичних засобів підвищують концентрацію лікарського засобу у мішені-пухлині, зменшують системний вплив і токсичність, а також збільшують тривалість опромінення пухлини. ЛР доставляють за допомогою інфузійних насосів і матриць, які забезпечують контрольоване вивільнення з наступним біорозпадом. Результати клінічних досліджень показали збільшення тривалості життя, пов'язане з локальною терапією пухлин головного мозку [21].

Осмотичні системи з катетерами для цільової доставки ліків.

Катетери різних конструкцій можуть бути приєднані до вихідного отвору осмотичної системи для цільової доставки ЛР. Катетер повинен бути гнучким, сумісним із тканинами цільових органів і не взаємодіяти з ЛР. Найбільш часто використовуваними матеріалами для катетерів є силіконові еластомери і поліолефінові полімери, такі як поліетилен низької щільності. ЛР для цільової доставки повинні бути низькомолекулярними, а також можуть бути пептидами і білками. Найбільш поширеним матеріалом катетера для сайт-специфічної доставки ЛР з використанням Alzet-системи є трубки з поліетилену низької густини [21].

На світовому фармацевтичному ринку доступними є низка лікарських засобів (табл. 1), які забезпечують доставку АФІ з використанням принципу осмотичних систем.

Таблиця 1. Асортимент лікарських засобів у формі осмотичних систем

Торгова назва засобу	Активний фармацевтичний інгредієнт	Принцип механізму дії системи	Фірма-виробник
1	2	3	4
Alpress LP	Празозин	«притягування-відштовхування»	Pfizer Inc.
Acutrim	Фенілпропаноламін	елементарний осмотичний насос	Amerifit, Inc.
Cardura XL	Доксазозин	«притягування-відштовхування»	Pfizer Inc.
Covera HS	Верапаміл	«притягування-відштовхування» з витримкою часу	Pfizer Inc.
Ditropan XL	Оксибутинін хлорид	«притягування-відштовхування»	Janssen Pharmaceuticals, Inc.
Dynacirc CR	Ісрадипін	«притягування-відштовхування»	GlaxoSmithKline
Invega	Паліперидон	«притягування-відштовхування»	Janssen Pharmaceuticals, Inc.

Продовження табл. 1

1	2	3	4
Efidac 24	Хлорфеніраміну малеат	елементарний осмотичний насос	Alza Hogil Pharmaceutical
Glucotrol XL	Гліпізид	«притягування- відштовхування»	Pfizer Inc.
Minipress XL	Празоцин	елементарний осмотичний насос	Pfizer Inc.
Procardia XL	Ніфедипін	“притягування- відштовхування”	Pfizer Inc.
Sudafed 24	Псевдоефедрин	елементарний осмотичний насос	McNeil Consumer Healthcare
Volmax	Сальбутамол	елементарний осмотичний насос	Muro Pharmaceuticals Inc.
Tegretol XR	Карбамазепін	імплантовані осмотичні системи	Novartis
Viadur	Леупроліду ацетат	імплантовані осмотичні системи	Bayer HealthCare Pharmaceuticals
Chronogesic	Суфентаніл	імплантовані осмотичні системи	Durect Corporation
Concerta	Метилфенідат	імплантовані осмотичні системи	Alza Corporation

Висновки. Розглянуто основні характеристики, принципи технології, можливості використання оральних, імплантаційних мініосмотичних та спеці-

альних типів осмотичних систем вивільнення та доставки лікарських речовин.

Список літератури

1. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. Повідомлення 24. Осмотичні системи вивільнення та доставки лікарських речовин: розробка, характеристика та їх класифікація / М. Б. Демчук, М. Б. Чубка, Л. В. Вронська [та ін.] // Фармацевтичний часопис. – 2016. – № 3. – С. 84–88.
2. Osmotically controlled drug delivery system with associated drugs / B. P Gupta, N. Thakur, N. P. Jain [et al.] / J. Pharm. Pharmaceut Sci. – 2010. – Vol. 13 (3). – P. 571–588.
3. Deepak Singla. Osmotic pump drug delivery – a novel approach / Deepak Singla, Sl. Hari Kumar, Nirmala // International Journal of Research in Pharmacy and Chemistry. – 2012. – Vol. 2 (2). – P. 661–670.
4. Farheen F. A review on osmotically regulated systems / F. Farheen, S. Bharadwaj // Pharma. Tutor. – 2014. – Vol. 2(5). – P. 51–64.
5. Osmotic pump drug delivery system: a novel approach / K. Singh, M. K. Walia, Dr. G. Agarwal [et al.] / Journal of Drug Delivery & Therapeutics. – 2013. – Vol. 3 (5). – P. 156–162.
6. Implantable drug delivery system: a review / A. J. Mohammad Zaki, S. K. Patil, D. T. Baviskar [et al.] // International Journal of Pharm. Tech Research. – 2012. – Vol. 4. – №. 1. – P. 280–292.
7. Oral osmotically driven systems, 30 years of development and clinical use / M. Vincent, O. Joerg, L. Nicoletta [et al.] // Eur. J. Pharm. Biopharm. – 2009. – Vol. 73 (3). – P. 311–323.
8. Ramakant G. An overview on osmotically driven systems / G. Ramakant, P. Sanjay / Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res. – 2015. – Vol. 31 (2). – P. 96–106.
9. Development and characterization of elementary osmotic pump tablets for simultaneous release of metformin and glipizide / P. Bharadwaj, P. Upadhyay, V. Agarwal [et al.] // Indian drugs. – 2012. – № 49 (11). – P. 19–29.
10. Kishan Pavani J. Formulation and evaluation of oral elementary osmotic pump tablets of sumatriptan succinate / J. Kishan Pavani, S. Pavani, Y. Shravan Kumar // British Journal of Pharmaceutical Research. – 2014. – № 4 (10). – P. 1163–1173.
11. KhairnarAshwini B. An overview on osmotic drug delivery system / B. KhairnarAshwini, S. B. Gondkar, R. B. Saudagar // International Journal of Universal Pharmacy and Bio Sciences. – 2015. – Vol. 4 (6). – P. 121–135.
12. A review on recent innovation in osmotically controlled drug delivery system / N. R. Gupta, A. Mishal, Yo. Bhosle [et al.] // Indian Journal of Pharmaceutical and Biological Research. – 2014. – Vol. 2 (2). – P. 117–129.
13. A review on controlled porosity osmotic pump tablets and its evaluation / Ch. Keshari Sahoo, N. Kanta Sahoo, S. Ram Mohan Rao [et al.] // Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University. – 2015. – Vol. 53 (2). – P. 195–205.
14. Prajapati H. M. A review on recent innovation in osmotically controlled drug delivery system / H. M. Prajapati, S. T. Prajapati, C. N. Patel // International Journal of Pharmaceutical Research and Bio-science. – 2012. – Vol. 1 (3). – P. 158–194.

15. Formulation and evaluation of controlled porosity osmotic tablets of lornoxicam / A. Uma Maheswari, K. Elango, Daisy Chellakumari [et al.] // International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research. – 2012. – Vol 3 (6). – P. 1625–1631.
16. Gondaliya D. The fabrication and evaluation of the formulation variables of a controlled-porosity osmotic drug delivery system with diltiazem hydrochloride / D. Gondaliya, K. Pundarikakshudu // Pharmaceutical Technology. – 2003. – P. 58–68.
17. Formulation and evaluation of controlled release osmotic tablet of metoprolol succinate / Falguni Sharma, Hitesh Jain, Viral Kanzariya [et al.] // Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research. – 2014. – Vol. 7, Issue 3. – P. 38–43.
18. Patel H. Formulation and evaluation of controlled porosity osmotic drug delivery system of Carvedilol Phosphate / H. Patel, M. M. Patel // Journal of Pharmaceutical science and bioscientific research. – 2012. – Vol. 2, Issue 2. – P. 77–82.
19. Derakhshandeh K. Development and optimization of buspirone oral osmotic pump tablet / K. Derakhshandeh, M. Ghasemnejad Berenji // Research in Pharmaceutical Sciences. – 2014. – № 9 (4). – P. 233–241.
20. Kapoor D. Formulation and evaluation of controlled porosity osmotic pump of valsartan / D. Kapoor, C. S. Chauhan, A. K. Gupta // International Journal of Pharmaceutical & Biological Archives. – 2011. – Vol. 2(3). – P. 967–972.
21. Mathur M. A review on osmotic pump drug delivery system / M. Mathur, R. Mishra // Int. J. Pharm. Sci. Res. – 2016. – Vol. 7 (2). – P. 453–471.
22. Verma R. K. Formulation aspects in the development of osmotically controlled oral drug delivery systems / R. K. Verma, D. M. Krishna, S. Garg // Journal of Controlled Release. – 2002. – № 79. – P. 7–27
23. Tanmoy G. A review on drug delivery through osmotic systems / G. Tanmoy, G. Amitava // J. of applied pharmaceutical science (JAPS). – 2011. – Vol. 1. – P. 38–49.
24. Variables that affect the mechanism of drug release from osmotic pumps coated with acrylate/methacrylate copolymer latexes / J. L. Jensen, L. E. Appel, J. H. Clair [et al.] // Journal of Pharmaceutical Sciences. – 1995. – Vol. (5). – P. 530–533.
25. Reza M. S. Comparative evaluation of plastic, hydrophobic and hydrophilic polymers as matrices for controlled-release drug delivery / M. S. Reza, M. A. Quadir, S. S. Haider // J. Pharm. Pharm. Sci. – 2003. – Vol. 6 (2). – P. 282–291.
26. Wright J. C. Duros® osmotic pharmaceutical systems for parenteral & site-directed therapy / J. C. Wright, R. M. Johnson, S. I. Yum // Drug Dev. Deliv. – 2003. – № 3. – P. 64–73.

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ СОЗДАНИЯ, ПРОИЗВОДСТВА И ИССЛЕДОВАНИЯ ТАБЛЕТИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

М. Б. Демчук, М. Б. Чубка, Л. В. Вронска, Т. А. Грошовый

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

Резюме: проведен обзор литературных источников по характеристиках и возможностях применения имплантационных миниосмотических, оральных и специальных типов осмотических систем высвобождения и доставки лекарственных веществ, приведены примеры зарегистрированных на мировом рынке таких лекарственных средств.

Ключевые слова: осмотические системы, осмотические вещества, лекарственные вещества.

MODERN STATE OF CREATION, PRODUCTION AND RESEARCH OF DRUGS

M. B. Demchuk, M. B. Chubka, L. V. Vronska, T. A. Hroshovyi

I. Horbachevsky Ternopil State Medical University

Summary: the review of literature regarding the characteristics and opportunities of application implantable mini osmotic pump, oral and special types of osmotic release and delivery systems of drugs was conducted, examples of such drugs registered on the world market were represented.

Key words: osmotic systems, osmotic agents, drugs.

Отримано 31.10.2016