

Рекомендована д. фармац. наук, проф. Д. І. Дмитрієвським  
 УДК 615.453.6.014/07  
 DOI 10.11603/2312-0967.2018.2.9005

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

© О. В. Тригубчак<sup>1</sup>, Т. А. Groшовий<sup>2</sup>, Н. С. Бегей<sup>1</sup>, Ю. В. Найда<sup>1</sup>

ПАТ «Фармак»<sup>1</sup>

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського  
 МОЗ України»<sup>2</sup>

tryhubchak@tdmu.edu.ua

**Мета роботи.** Аналіз і систематизація даних літератури щодо технології, методів дослідження і показників якості багатошарових таблеток.

**Матеріали і методи.** У роботі використано методи інформаційного пошуку, аналізу даних літератури щодо лікарської форми – багатошарових таблеток.

**Результати й обговорення.** У роботі зібрано дані літератури щодо отримання багатошарових таблеток, проаналізовано їх склад і технологію. Пояснюються основні принципи створення багатошарових таблеток, які включають переваги, недоліки, методи отримання і типи таблетних машин. На прикладах наведено характеристику складу шарів негайного та тривалого вивільнення, показано особливості методів приготування таблетних мас. Виділено методи оцінки двошарової таблетки і фактори впливу на кінетику вивільнення.

**Висновки.** Багатошарові таблетки – це нові системи доставки лікарських засобів, у яких в одній лікарській формі поєднуються речовини з різними профілями вивільнення. Для поліпшення профілів вивільнення до шару негайного вивільнення додають дезінтегранти. Шар пролонгованого вивільнення включає матричний полімер. Розрізняють різні технології двошарових таблеток. З метою отримання двошарових таблеток готують окремо 2 порошкові суміші з використанням методів прямого пресування та/або грануляції. Формування багатошарових таблеток відбувається за рахунок поступового стиснення окремих порошоків на роторних таблетних пресах. На ринку доступні різні типи багатошарових таблетних машин. Багатошарові таблетки оцінюють за формою і розміром, висотою, стійкістю до роздавлювання, стираністю, однорідністю маси, розчиненням, водопоглинанням, кількісним вмістом тощо.

**Ключові слова:** багатошарові таблетки; сумісність; шар негайного та тривалого вивільнення; дезінтегранти; полімери; кінетика вивільнення.

### Повідомлення 28. Характеристика процесу виробництва і дослідження багатошарових таблеток

**Вступ.** Багатошарові таблетки – це нові системи доставки лікарських засобів, у яких в одній лікарській формі поєднуються речовини з різними профілями вивільнення [1–3]. Це підвищує комплаєнс пацієнта і покращує біодоступність препарату(ів) [4–8].

Багатошарові таблетки підходять для послідовного вивільнення двох і більше активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), відокремлення несумісних речовин, а також для таблеток з тривалим вивільненням. Найчастіше їх використовують для отримання антигіпертензивних, діабетичних, протизапальних та анальгетичних препаратів, де часто застосовують комбіновану терапію [1–3, 9, 10].

**Переваги:** 1. Нижча вартість порівняно з іншими пероральними лікарськими формами.

2. За рахунок розділення компонентів покращується стабільність і мікробна чистота.

3. Неприємний запах і гіркий смак можуть бути замасковані методом нанесення покриття.

4. Вони є стандартною лікарською формою, що забезпечує найбільшу точність дози.

5. Підходять для масштабного виробництва [3, 8–10].

**Недоліки:** 1. Тенденція до розділення шарів та низька міцність.

2. Зниження точності контролю маси окремих шарів, що вимагає зниження продуктивності виготовлення продукції.

3. Більший розмір лікарської форми порівняно зі звичайними таблетками забезпечує труднощі при ковтанні у дітей та людей похилого віку.

4. Складність формування таблеток для АФІ з поганою змочуваністю і розчинністю [3, 8–10].

Найчастіше двошарові таблетки складаються з одного шару АФІ негайного вивільнення та другого шару, призначеного для відкладеного вивільнення лікарського засобу, або у формі пролонгованого ви-

вільнення [4, 7, 11]. Зустрічаються двошарові таблетки з обома шарами пролонгованого вивільнення.

Тришарові таблетки готують з одним шаром АФІ для негайного вивільнення, тоді як другий та третій шари, призначені для відкладеного вивільнення лікарського засобу або у формі пролонгованого вивільнення. Ці багатошарові таблетки придатні для послідовного вивільнення двох або більше лікарських засобів у комбінації, несумісних речовин, а також для таблеток із тривалим вивільненням, у яких один шар є негайним вивільненням початкової дози, а другий – підтримуючою дозою. Так, у формі багатошарової таблетки запропоновано фармацевтичну композицію, яка містить налоксон, що сповільнює вивільнення АФІ [12]. На основі комбінації трьох препаратів зидовудину, ламівудину і тенофовіру, що часто використовуються при лікуванні інфікування вірусом імунодефіциту людини була створена багатошарова таблетка [4]. Розроблені тришарові та двошарові таблетки демонструють хороше початкове вивільнення невірапіну та тривале вивільнення зидовудину та ламівудину [5].

**Мета роботи** – аналіз і систематизація даних літератури щодо технології, методів дослідження і показників якості багатошарових таблеток.

**Матеріали і методи.** У роботі використано методи інформаційного пошуку, аналізу даних літератури щодо лікарської форми – багатошарових таблеток.

**Результати й обговорення.** Незважаючи на те, що загальні принципи виготовлення таблеток залишаються незмінними, їх слід розглянути детальніше, оскільки виготовлення багатошарових таблеток передбачає використання кількох несумісних продуктів, додаткового обладнання та багатьох проблем із формуляцією та технологічним процесом [13, 1]. З метою одержання двошарової таблетки було вивчено сумісність аторвастатину кальцію та телмісартану з допоміжними речовинами. Встановлено перетворення форми солі при ізотермічному стрес-тестуванні в подвійних сумішах [14].

Для поліпшення профілів вивільнення до кожного шару додавали суміш дезінтегрантів, зокрема натрію крохмальгліколяту, кросповідону та натрію кроскармелози. Це приводило до отримання кращих результатів розчинення *in vitro*. Найбільш ефективним виявилось використання полівінілпіролідону (ПВП) К-30 [14]. Оптимізований склад шару ІR (негайного вивільнення) містив натрій крохмальгліколят і забезпечував вивільнення АФІ за 30 хв [15]. Натрій крохмальгліколят забезпечував негайне вивільнення шару лорноксикаму за 30 хв [16]. Негайне вивільнення протягом 30 хв гідрохлортиазиду, який є добре розчинним у воді, досягнуто шляхом додавання натрій крохмальгліколяту в якості супердезінтегранту [17]. Вивільнення АФІ через 25 хв досягнуто при додаванні в ІR шар супердезінтегранта натрію кармелози [18]. Експерименти дозволили зробити висновок, що

збільшення кількості натрію кроскармелози в шарі амлодипіну до 20 % забезпечує повне вивільнення АФІ через 45 хв [19]. З шару негайного вивільнення, що включав кросповідон, вивільнялося 99,6 % препарату впродовж 30 хвилин [20]. Шар негайного вивільнення вілдагліптину включав в якості розпушувача 10 % кросповідону. Дослідження *in vitro* в 0,1 N HCl кислотному буфері і фосфатному буфері з рН 6,8 показали вивільнення більше 80 % препарату протягом 30 хв [21].

Шар негайного вивільнення хлорфалідону формували за допомогою натрію крохмальгліколяту та кросповідону. Для поліпшення біодоступності та розчинності був приготований комплекс хлорфалідону з гідроксипропіл- $\beta$ -циклодекстрином [22]. В шарі негайного вивільнення для підвищення розчинення застосовувався аморфний комплекс, що складається із аторвастатину та  $\beta$ -циклодекстрину в молярному співвідношенні 1:3 [23]. Шар негайного вивільнення формували за допомогою натрію крохмальгліколяту та лактози [24] або крохмалю та лактози [25].

Для швидкого розпаду використовували природні супердезінтегранти (банановий порошок) в поєднанні з мікрокристалічною целюлозою (Avice1-102), розпадання було протягом 15 с, вивільнення 91,70 % АФІ протягом 30 хв [26]. У шар негайного вивільнення піоглітазону гідрохлориду вводили як супердезінтегрант полакрилін калію під торговою маркою KYRON T-314, що показало максимальний рівень вивільнення 97,72 % препарату за 60 хв [27]. Для створення шару негайного вивільнення глімепіриду використовували *mangifera indica gum* [28].

Для зниження частоти прийому препаратів отримують таблетки з використанням гідрофільної матриці, яка контролює вивільнення АФІ.

Шар пролонгованого вивільнення глімепіриду у вигляді двошарової таблетки включає матричний полімер [29]. Як матрицеутворюючі агенти використовували карбопол, натрію карбоксиметилцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу (ГПМЦ), Kollidon®. За рахунок гідратації полімерів у травній рідині на поверхні таблеток під час процесу ерозії утворюється гель, що контролює вивільнення АФІ з таблеток. Дослідження розчинення *in vitro* одержаних двошарових таблеток показало контрольоване вивільнення АФІ протягом 10 годин [30]. Для формування матриці використовували ГПМЦ К100, гідроксипропілцелюлозу та ГПМЦ К4 для пролонгованого вивільнення [25]. Результат показав, що шар із полімеру ГПМЦ К4 контролював вивільнення 96,8 % препарату до 12 год [20]. Шар пролонгованого вивільнення, виготовлений з ГПМЦ К100М, акації та їх комбінації показав, що метопрололу сукцинат вивільняється протягом 16–20 год. Збільшення кількості ГПМЦ К100М і ПВП К-30 в шарі сповільнює виділення метопрололу [19]. Для отримання шару телмісартану у вигляді пролонгованого вивільнення використовували ГПМЦ. Роз-

чинність телмісартану вивчалась шляхом вибору різних типів ГПМЦ у поєднанні з ПВП. Дослідження показали, що низька в'язкість ГПМЦ K100 дозволила забезпечити її стійку ерозію і може бути використана у дозованих формах із пролонгованим вивільненням. Подовжене вивільнення телмісартану одержували шляхом змішування його з таким гідрофільним полімерним матеріалом, як ГПМЦ та карбопол 71G у різних співвідношеннях. Було відзначено, що застосування карбополу поряд з ГПМЦ покращує властивості таблетки та забезпечує вивільнення телмісартану протягом 20 год [17]. Шар із тривалим вивільненням метформіну розроблено на основі полімерів ГПМЦ [28]. При формулюванні таблеток із тривалим вивільнення метформіну гідрохлориду та матриці негайного вивільнення глімеприду вивчали ГПМЦ, повідон, лактози моногідрат, етилцелюлоза, мікрокристалічну целюлозу [31]. Використовуючи різні типи ГПМЦ, створено матрицю з контрольованим вивільненням, що забезпечує 98,21 % вивільнення ліків протягом 24 год із розроблених систем доставки [32].

Результати дослідження показали, що затримку вивільнення з двошарової таблетки проводили з різними полімерами, а саме: клею акації, ксантанової камеді, гуарової камеді, Acipol-971, ГПМЦ K100M, Eudragit-RSPO [33]. Шар пролонгованого вивільнення метформіну містив 30 % гаурової камеді, що здатний підтримувати дію препарату до 12 год [21]. Були розроблені двошарові таблетки на основі парацетамолу в матричному шарі зі сповільненим вивільненням. Для розробки матриці додавали такі полімери: ГПМЦ K100 і K4, гуарову камедь. Матричні та двошарові таблетки, що містять ГПМЦ K4M, демонструють профіль вивільнення *in vitro* більше 90 % [24]. Шар із сповільненим виділенням формувалася за допомогою таких полімерів та смол, як ГПМЦ E15, етилцелюлоза, гуаранова та ксантанова камеді. Оптимізований пролонгований шар містив ГПМЦ та ксантанову камедь, з якого АФІ вивільнявся протягом 12 год [15]. Шар тривалого вивільнення тіоколікозиду утворювали за допомогою матриксотворювального агента ксантанової смоли з додаванням ПВП K-30M [16]. Тривале вивільнення таблетки метопрололу формували за допомогою синтетичного (ГПМЦ E15) та натурального (*moringa oliefera gum*) полімерів у різних концентраціях. Таблетки, що містили високу концентрацію полімерів, показала вивільнення 12 год [22]. Ксантанова камедь і гуарова камедь забезпечували пролонговане вивільнення атенололу протягом 12 год [23].

Комбінації ГПМЦ K100M і ксантанової камеді у співвідношенні 4:1 з додаванням ПВП дозволяли сповільнити вивільнення амоксициліну до 12 год. Таблетки езомепразолу по 20 мг в формі гранул з ентросолубільним покриттям одержували з пролонгованим вивільненням, використовуючи матричний шар у вигляді гідрофільних полімерів Eudragit, незалежно

від pH (E-RL100 та E-RSPM). Оптимальна формула складалася з 20 % Eudragit E-RS + 7,5 % етилцелюлози [34]. З метою оцінки впливу полімерів (ГПМЦ, етилцелюлози) було отримано шар модифікованого вивільнення гліклазиду. Профіль вивільнення гліклазиду з композицій показує, що нижчий вміст ГПМЦ K15M та лактози демонструє більш високі показники вивільнення порівняно з препаратами з окремими ГПМЦ K15M, ГПМЦ K100M, етилцелюлозою і вищим вмістом лактози [27]. Результати показують, що профіль вивільнення дуже залежить від співвідношення препарату та полімеру, незалежно від поділу шару. Експериментальні дані підтверджують, що зидовудин та ГПМЦ у співвідношенні 1:1, ламівудин і етилцелюлоза в співвідношенні 1:1 ефективно контролюють вивільнення до 12 год [5].

При розробці двошарових таблеток можливе формування обох шарів із тривалим вивільненням (SR), наприклад піоглітазону гідрохлориду та метформіну гідрохлориду. SR шар, що складається з поліетиленоксиду-303, розпадався до 2 год, а інший SR шар, що включає карбопол 971P, підтримує вивільнення препарату протягом 12 год. Результати профілю вивільнення двошарових таблеток *in vitro* свідчать, що при збільшенні концентрації полімеру спостерігається збільшення затримки вивільнення лікарського засобу з шару повільного вивільнення [35].

Плаваючий шар клопідогрелю бісульфату було виготовлено з використанням полімеру ГПМЦ K100, що контролює швидкість набухання, бікарбонату натрію та карбополу, що забезпечило 95,89 % розчинення АФІ протягом 12 год [26].

Різну концентрацію ГПМЦ K4M використовували для формування композиції, яка підтримувала вивільнення натрію диклофенаку протягом 10 годин. Причиною вибору полімеру ГПМЦ K4M була його гідроколоїдна система низької щільності, яка при контакті з водою утворює гель для системи доставки. ГПМЦ K4M має декілька переваг, наприклад, здатність до стабільного вивільнення, хорошу стійкість при різних значеннях pH та вологості. Було визначено оптимізований склад із вивільненням препарату до 82,11 % [36]. З двошарових гідрогелевих таблеток парацетамолу та диклофенаку натрію вивільнення двох АФІ проходило до 12 год і відмічено їх однорідний розподіл у складі [37].

Розділення шарів у тришаровій таблетці були сформульовані з використанням гідрофобного набухаючого полімеру Polyox WSR 303, ксантанової смоли та етилцелюлози [32].

Дослідження показало, що включення лаурилсульфату натрію до складу таблетки підвищувало вивільнення препарату з обох шарів [15].

Розрізняють різні технології двошарових таблеток: L-OROSTM, OROS® push pulls, EN SO TROL, DUREDAS™, DUROS, PRODAS, GEMINEX, MADOPAR DR [3, 6, 38, 39, 8-10].

З метою отримання двошарових таблеток готують окремо 2 порошкові суміші. При цьому використовують загальноприйняті методи прямого пресування і грануляції. У багатьох випадках для формування двошарових таблеток використовують метод прямого пресування [30, 26, 19–22, 32].

Також двошарові таблетки одержують методом вологої грануляції [17]. Для мінімізації критичних параметрів процесу обрано метод волого гранулювання для формування глімепіридного шару тривалого вивільнення [29]. При розробці двошарових дозованих форм негайного вивільнення для лікування гіпертонії було окремо приготовано грануляти олмесартану медоксомілу та гідрохлоротіазиду в високошвидкісних змішувачах [40].

Враховуючи технологічні особливості порошкових сумішей, часто використовують поєднання обох методів. Для шару аторвастатину кальцію використовували метод прямого пресування, а для шару телмісартану АФІ обробляли лужним агентом (гідроксидом натрію) та проводили грануляцію [14]. З метою формування двошарових таблеток готували окремо шар глімепіриду пролонгованого вивільнення методом вологої грануляції і шар лізиноприлу негайного вивільнення методом прямого пресування [41]. Шар IR виготовлено методом прямого пресування, а шар SR – методом вологої грануляції [15]. Шар негайного вивільнення глімепіриду готували методом вологої грануляції, і шар пролонгованого вивільнення метформіну приготували, використовуючи технологію сухого гранулювання [28]. Двошарові таблетки піоглітазону гідрохлориду та метформіну гідрохлориду були сформовані методом прямого пресування та методом вологої грануляції [35]. Для отримання двошарових таблеток використовували метод прямого пресування для глімепіриду, метод вологої грануляції для метформіну [31]. Пролонгований шар із 500 мг амоксициліну готували методом вологої грануляції, а шар на основі гранул з ентросолюбильним покриттям 20 мг езомепразолу одержували за допомогою методу прямого пресування [34].

Формування багатошарових таблеток відбувається за рахунок поступового стиснення окремих порошків на роторних таблетних пресах. Найбільш популярним є отримання двошарових таблеток, оскільки при збільшенні кількості шарів дизайн обладнання стає дуже проблемним і збільшується ризик побічних ефектів [3].

На даний час на ринку доступні різні типи багатошарових таблетних машин: односторонній прес, двосторонній прес, двосторонній прес із моніторингом переміщення і багатошаровий прес [9, 3, 38, 39, 10]. Застосування різних типів пресів для виробництва двошарових таблеток починаючи від простих односторонніх пресів до таких високотехнологічних машин, як Courtoy-R292F, пояснюється особливостями показників якості та стандарту GMP. Для отримання

високоякісних двошарових таблеток на високій швидкості найкращим рішенням є використання «компенсатора повітря» в комбінації з регулюванням переміщення [2, 1, 38]. Для пресування двошарових таблеток використовували машину двоетапного стиснення SEJONG [40].

У фармацевтичній промисловості підготовка лікарської форми потребує процесу масштабування в кілька етапів. Фармацевтичне розмаїття передбачає виробництво лікарського препарату зі збільшенням кількості партій на великому обладнанні. Масштаб виробництва, як правило, відрізняється від масштабу досліджень та розробок залежно від розміру партії. Для успішного розширення процесу масштабування було запропоновано впровадити принципи якості за дизайном (QbD). Стратегія дизайну експерименту (DoE) була застосована під час процесу збільшення кількості будь-якого продукту, щоб зменшити ризик невдалої партії на показники якості. Підхід з використанням дизайну експериментів може бути успішно впроваджено, щоб забезпечити повноцінний і відтворюваний процес, який гарантовано дозволить створити якісний продукт. На підставі літератури було встановлено, що процес гранулювання та процес пресування впливає в основному на форму лікарського засобу. У дослідженні було встановлено, що рівень розчину зв'язуючого матеріалу, час змішування та загальний час висихання мали більший вплив, ніж інші фактори. Аналогічним чином процес таблетування впливав на зусилля та швидкість пресування [42].

Двошарові таблетки оцінюють за допомогою таких параметрів, як форма і розмір, висота, стійкість до роздавлювання, стираність, однорідність маси, розпадання, водопоглинання, кількісний вміст лікарського засобу, дослідження розчинення *in vitro* тощо [6, 10, 8].

Дослідження розчинення *in vitro* показали задовільне вивільнення препарату з усієї композиції. Виявлено, що вивільнення препарату з оптимізованої композиції відповідає кінетиці нульового порядку для тривалого вивільнення та першого порядку для вивільнення препарату з шару негайного вивільнення [29].

Вивільнення глімепіриду здійснюється в кількості 10,5 % за одну годину, але повне вивільнення препарату проходить протягом 24 год. Вивільнення лізиноприлу з препарату становить 99,92 % через 30 хв. За даними кінетичного аналізу композиція показала лінійність нульового порядку, що свідчить про те, що вивільнення лікарського засобу залежить від концентрації, а вивільнення з шару SR проходить за механізмом дифузії Higuchi [41]. Профіль вивільнення тришарової таблетки описується моделлю нульового порядку та Higuchi [32]. Розроблена система доставки ліків забезпечує нульовий порядок або вивільнення близько нульового порядку для IR-шару, а SR-шар

забезпечує модель Higuchi [31]. Вивільнення невірапіну відповідає кінетиці першого порядку (IR), а для зидовудину і ламівудину найкраще підходять модель нульового порядку (SR). На підставі рівняння Корсмейера / моделі Пеппа значення «п» йдуть за механізмом нефікейного вивільнення [5].

Розроблено метод одночасного визначення швидкості розчинення клопідогрелю та аспірину з двошарових таблеток. Розчинники були відібрані для обох препаратів. Оптимізовано різні умови експерименту (тип апарату, швидкість перемішування та об'єм середовища розчинення), а розроблений метод був перевірений відповідно до інструкцій USP та ICH. Аналіз зразків розчинення проводили за допомогою ВЕРХ, використовуючи колонку ODS C-18 (250 x 4,6 мм, 5 мкм) як стаціонарну фазу. Рухома фаза складалася з комбінації ацетонітрилу, метанолу та фосфатного буфера (50: 7: 43, об / об / ваг), що проходила зі швидкістю 2 мл / хв при температурі навколишнього середовища, тоді як довжина хвилі детектора була встановлена на рівні 240 нм. Для порівняння профілів розчинення застосовували незалежний модельний підхід. Найкращі профілі розчинення *in vitro* були отримані з використанням як середовища розчинення з рН 3 при  $(37 \pm 2)$  °C та перемішуванні при 75 об / хв за допомогою пристрою II. Повне розчинення було досягнуто протягом 45 хв для обох АФІ [43].

Дослідження біоеквівалентності досліджуваних двошарових таблеток і таблеток "Глікомат" показали

коефіцієнт подібності 70,120 для IR-шару та 57,689 для SR-шару [28].

Доступність лікарської форми забезпечується не тільки безпекою та ефективністю, але також належним чином виготовлення та упаковки відповідно до встановленого профілю якості цільового продукту протягом його терміну зберігання. Розроблений продукт ефективно вирішує ці проблеми, включивши відповідні стратегії управління та встановлення функціональних зв'язків матеріальних ресурсів та параметрів процесу, важливих для якості двошарової таблетки [10].

**Висновки.** Багатошарові таблетки – це нові системи доставки лікарських засобів, у яких в одній лікарській формі поєднуються речовини з різними профілями вивільнення. Для поліпшення профілів вивільнення до шару негайного вивільнення додають дезінтегранти. Шар пролонгованого вивільнення включає матричний полімер, що контролює вивільнення АФІ. Розрізняють різні технології двошарових таблеток. З метою отримання двошарових таблеток готують окремо 2 порошкові суміші з використанням методів прямого пресування та/або грануляції. Формування багатошарових таблеток відбувається за рахунок поступового стиснення окремих порошоків на роторних таблетних пресах. На ринку доступні різні типи багатошарових таблетних машин. Багатошарові таблетки оцінюють за формою і розміром, висотою, стійкістю до роздавлювання, стираністю, однорідністю маси, розчиненням, водопоглинанням, кількісним вмістом тощо.

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

О. В. Тригубчак<sup>1</sup>, Т. А. Грошовый<sup>2</sup>, Н. С. Бегей<sup>1</sup>, Ю. В. Найда<sup>1</sup>

ОАО «Фармак»<sup>1</sup>

ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МЗ Украины»<sup>2</sup>

tryhubchak@tdmu.edu.ua

**Цель работы.** Анализ и систематизация данных литературы по технологии, методах исследования и показателях качества многослойных таблеток.

**Материалы и методы.** В работе использованы методы информационного поиска, анализа данных литературы о лекарственной форме – многослойные таблетки.

**Результаты и обсуждение.** В работе собраны данные литературы о получении многослойных таблеток, проанализированы их состав и технологию. Объясняются основные положения создания многослойных таблеток, которые включают преимущества, недостатки, методы получения и типы таблетных машин. На примерах приведена характеристика состава слоев немедленного и длительного высвобождения, показаны особенности методов приготовления таблетных масс. Выделены характеристики оценки двухслойной таблетки и факторы влияния на кинетику высвобождения.

**Выводы.** Многослойные таблетки – это новые системы доставки лекарственных средств, в которых в одной лекарственной форме сочетаются вещества с различными профилями высвобождения. Для улучшения профилей высвобождения к слою немедленного высвобождения добавляют дезинтегранты. Слои пролонгированного высвобождения включает матричный полимер. Различают разные технологии двухслойных таблеток. С целью получения двухслойных таблеток готовят отдельно 2 порошковые смеси с использованием методов прямого прессования и/или грануляции. Формирование многослойных таблеток происходит за счет постепенного сжатия отдельных порошков на роторных таблетных пресах. На рынке доступны различные типы многослойных таблетных

машин. Многослойные таблетки оценивают с помощью формы и размера, высоты, устойчивости к раздавливанию, истираемости, однородности массы, растворения, водопоглощения, количественного содержания и т.п.

**Ключевые слова:** многослойные таблетки; совместимость; слой немедленного и длительного высвобождения; дезинтегранты; полимеры; кинетика высвобождения.

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

O. V. Tryhubchak<sup>1</sup>, T. A. Groshovuy<sup>2</sup>, N. S. Begey<sup>1</sup>, Yu. V. Nayda<sup>1</sup>

*PJSC Farmak<sup>1</sup>*

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

*tryhubchak@tdmu.edu.ua*

**The aim of the work.** Analyzing and systematizing the literature on technology, research methods and quality indicators of multi-layer tablets.

**Materials and Methods.** The methods of information retrieval, analysis of the literature on the dosage form – multi-layer tablets, were used in the study.

**Results and Discussion.** In the work data of literature on reception of multi-layer tablets is collected, their composition and technology are analyzed; explained the main provisions for creating multi-layer tablets, which include advantages, disadvantages, different types of technology and tablet machines. The examples give a description of the composition of the layers of immediate and slow release, and the features of the methods for preparing tablet masses are shown. The characteristics of the evaluation of a bilayer tablet and factors influencing the release kinetics are distinguished.

**Conclusions.** Multi-layer tablets are new drug delivery systems in which substances with different release profiles are combined in one dosage form. To improve the release profiles, add disintegrants to the immediate release layer. The slow release layer includes a matrix polymer. There are different technologies for double-layer tablets. In order to obtain two-layer tablets, two powder mixtures are prepared separately using direct compression and/or granulation methods. The formation of multi-layer tablets is due to the progressive compression of individual powders on rotary tablet presses. Different types of multi-layer tablet machines are available on the market. Multi-layer tablets are evaluated by shape and size, height, crushing resistance, abrasion, homogeneity, dissolution, water absorption, quantitative content etc.

**Key words:** multi-layer tablets; compatibility; immediate and slow release layer; disintegrants; polymers; release kinetics.

### Список літератури

1. Bilayered tablet technology: An overview / Rishikesh Ghosh, Md. Anwaru Haque, Tripti Rani Pau [et al.] // *World Journal of Pharmaceutical Research*. – 2014. – Vol. 3, Issue 4. – P. 150–163.
2. A theoretical prospective of bilayer matrix tablets / Niranjana Panda, A. Venkateshwar Reddy, G. V. Subba Reddy [et al.] // *Journal of Global Trends in Pharmaceutical Sciences*. – 2015. – Vol. 6 (2). – P. 2650–2665.
3. An overview on bilayer tablets / Morsu Ashok, P. Vishnu, K. Naveen Babu [et al.] // *International Journal of Research and Reviews in Pharmacy and Applied science*. – 2014. – Vol. 4 (1). – P. 957–974.
4. Patil Sagar N. A review on bilayer tablets of multi drug combination of anti-retroviral drugs / N. Patil Sagar, Shailesh Sharma // *Int. J. of Pharmacy and Analytical Research*. – 2017. – Vol. 6 (1). – P. 93–100.
5. Formulation and evaluation of trilayer and bilayer tablets of nevirapine, zidovudine and Lamivudine / R. Natarajan, T. R. Ramcy, G. Sharadhamani [et al.] // *South Pacific Journal of Pharma and Bio Science*. – 2014. – Vol. 2 (2). – P. 123–125.
6. Patel B. P. Dual release system of solid oral dosage forms / B. P. Patel, D. M. Patel // *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.* – 2015. – Vol. 35 (2), No. 03. – P. 12–15.
7. Vishwakarma A. G. Bi-Layer tablet – a new ways in oral drug delivery system / A. G. Vishwakarma, R. T. Mogal, A. Y. Pawar // *International Journal of PharmTech Research CODEN (USA)*. – 2014. – Vol. 6, No. 5. – P. 1416–1428.
8. An overview on bilayered. A review on bi-layer tablets – an emerging trend / Puneet Mishra, Pramod Kumar Sharma, Rishabha Malviya // *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*. – 2014. – Vol. 4 (4). – P. 110–114.
9. Bilayered tablet technology: a review / Evneet K. Bhatia, Prabhanshu Vaishy, Ashwani Mishra [et al.] // *International Journal of Pharmaceutical & Biological Archives*. – 2014. – Vol. 5 (4). – P. 9–18.
10. Pramod R. Shinde. An overview on bilayered tablet technology / Pramod R. Shinde // *Int. J. Pharm Bio Sci.* – 2014. – Vol. 5 (2). – P. 113–128.
11. Dual release tablet: Clinical outcome and evaluation / C. Rubina Reichal, N. Thirumoorthy, M. Gopal Rao // *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. – 2014. – Vol. 6 (9). – P. 219–229.
12. Pat. WO 2016091805 A3. Naloxone monopreparation and multi-layer tablet / Hélène Rey, Olaf Mundsziinger, Isabelle Golfier, Silvia Jakob, Oliver Rusch. – publ. 15.12.2016.
13. Polytherapeutic approach using bilayer matrix technology / Sanjay Kumar Sharma, Shailender Mohan, Manish

- Jaimini [et al] // *Asian Journal of Pharmaceutics*. – 2014. – Vol. 8. – P. 133–138.
14. Compatibility study of Atorvastatin Calcium and Telmisartan with selected excipients and formulation of a bilayer tablet using box behnken design / Rajiv Bajracharya, Kiroj Rajbanshi, Ashwinee Kumar Shrestha [et al.] // *Am. J. PharmTech Res.* – 2015. – Vol. 5 (3). – P. 259–289.
15. Formulation and in vitro evaluation of Bilayer tablets of Nebivolol Hydrochloride and Nateglinide for the treatment of diabetes and hypertension / Harika Ryakala, S. Dineshmohan, AlluriRamesh [et al.] // *Journal of Drug Delivery*. – 2015. – Vol. 2015, Article ID 827859. – P. 1–14.
16. Formulation, optimization and evaluation of Bilayer matrix tablet of lornoxicam and thiocolchicoside / Anuradha Patel, Mittal Varu, Parixit Prajapati [et al.] // *J. Pharm. Sci. Bioscientific Res.* – 2015. – Vol. 5 (5). – P. 494–503.
17. Formulation and in-vitro evaluation of FDC Bilayer matrix tablets containing Telmisartan as sustained release and hydrochlorothiazide as immediate release / Hamid Khan, Mushir Ali, Alka Ahuja [et al.] // *Research J. Pharm. and Tech.* – 2017. – Vol. 10 (4). – P. 1085–1090.
18. Formulation development and in-vitro evaluation of bilayer tablets containing Dimenhydrinate and Cinnarizine / Kiran Kumar Yada, Dharmajit Pattanayak, Saumya Das [et al.] // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis Letters*. – 2015. – Vol. 3 (2). – P. 284–293.
19. Formulation development and evaluation of Bi-Layer sustained release tablets of amlodipine and metoprolol / P. Sindhu, Madhu Babu Sakshi, M. Trinadha Rao // *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. – 2014. – Vol. 3, Iss. 3. – P. 105–114.
20. Aishwarya J. Formulation and evaluation of bilayer tablets of glimepiride and captopril / J. Aishwarya, N. Srinivas // *Int. J. Pharm Bio Sci.* – 2015. – Vol. 6 (1). – P. 380–394.
21. Formulation and evaluation of bilayer matrix tablets for controlled delivery of metformin hcl & vildagliptin / Perves Khan, Syed Abdul Azeez Basha, Hamid Mudabbir // *International Journal Of Pharmacy Technology*. – 2014. – Vol. 6, No. 2. – P. 6739–6756.
22. Maheshwari C. Date. Formulation and evaluation of Bilayer tablet of metoprolol succinate and chlorthalidone / Maheshwari C. Date, K. B. Erande // *International Journal of Research in Pharmacy and Chemistry*. – 2016. – Vol. 6 (4). – P. 702–716.
23. Formulation and evaluation of fixed-dose combination of Bilayer gastroretentive matrix tablet containing Atorvastatin as fast-release and Atenolol as sustained-release / Sanjay Dey, Sankha Chattopadhyay, Bhaskar Mazumder // *Hindawi Publishing Corporation: BioMed Research International*. – 2014. – Vol. 2014, Article ID 396106. – P. 1–12.
24. Formulation development and evaluation of Bilayer tablets containing Paracetamol SR and Tizanidine / Manoj Kumar Sarangi, K. A. Chowdary, Ankush Sundriya // *Journal of Applied Pharmacy*. – 2014. – Vol. 6, Iss. 4. – P. 347–359.
25. Formulation development and evaluation of metoprolol succinate sustained release and hydrochlorothiazide immediate release bilayer tablet / S. Murugesan, P. Santhiya Rasmi, P. Ramasubramaniyan // *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. – 2014. – Vol. 6 (12). – P. 213–221.
26. Mangesh T. Kapade. Formulation and evaluation of bilayer tablet containing floating Clopidogrel bisulphate layer and immediate release aspirin layer / Mangesh T. Kapade, Manish S. Junagade // *International Journal of Research in Pharmacy and Chemistry*. – 2016. – Vol. 6 (3). – P. 580–594.
27. Formulation and in-vitro evaluation of Bilayer tablets containing Pioglitazone HCl and Gliclazide for type II diabetes / Sanjay K. Sharma, Shailender Mohan, Manish Jaimini [et al.] // *International Journal of PharmTech Research*. – 2014. – Vol. 6, No. 2. – P. 607–622.
28. Hemalatha S. Formulation and evaluation of Bilayered tablets containing immediate release layer of Glimepiride complexed with Mangifera indica gum and sustained release layer containing Metformin HCL by using HPMC as release retardant / S. Hemalatha, P. Srikanth, G. Mounica Sai // *International Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. – 2017. – Vol. 9 (6). – P. 455–461.
29. Rajesh Kumar Desetti. Formulation and evaluation of bilayer matrix tablets of glimepiride and amlodipine besylate / Rajesh Kumar Desetti, K. Anil Kumar // *International Journal of Trends in Pharmacy and Life Sciences*. – 2015. – Vol. 1, Issue 3. – P. 357–372.
30. Formulation and preparation of omeprazol and ketoprofen bi-layer tablets by direct compression method / Carmen Anatolia Gafitanu, Monica Iliuta Stamate, Ileana Cornelia Cojocaru // *Farmacia*. – 2015. – Vol. 63, No. 4. – P. 574–576.
31. Pamu Sandhya. Formulation and evaluation of Bilayer tablets of Glimepiride and Metformin HCL / Pamu Sandhya, Faheem Unnisa Begum, Afreen // *Journal of Pharmacy and Biological Sciences*. – 2014. – Vol. 9, Iss. 1. – P. 38–45.
32. Prabhakar Reddy B. Formulation and evaluation of extended release trilayered matrix tablets of rasagiline mesylate by geomatrix / B. Prabhakar Reddy, D. V. R. N. Bhikshapathi // *Int. J. of Pharmacy and Analytical Research*. – 2017. – Vol. 6 (3). – P. 507–518.
33. Formulation and evaluation of Bilayer tablet by wet granulation / Nishith Patel, Kanu R. Patel, Rakesh Kumar Jat. // *J. Pharm Sci Bioscientific Res.* – 2015. – Vol. 5 (5). – P. 411–417.
34. Saad M. Majeed. Formulation and evaluation of bilayer matrix tablets of amoxicillin and esomeprazole as an oral modified release dosage form for treatment of peptic ulcer / Saad M. Majeed, Yehia I. Khalil // *J. Pharm. Sci.* – 2014. – Vol. 6, Issue 3. – P. 134–142.
35. Jyothsna Devi R. Formulation and release characteristic of a bilayer matrix tablet containing pioglitazone hydrochloride as immediate release component and metformin hydrochloride as sustained release component / R. Jyothsna Devi, N. Srinivas // *International Journal of Trends in Pharmacy and Life Sciences*. – 2017. – Vol. 3, Issue 1. – P. 1–15.
36. Formulation and evaluation of modified release Bilayer tablet of Paracetamol and Diclofenac sodium / Shailendra S. Tomar, Ashwani Mishra, Anupam Pathak // *International Journal of Advances in Pharmaceutics*. – 2016. – Vol. 5, Iss. 4. – P. 101–106.
37. Talukdar A. Design and optimization of hydrogel based bilayer oral controlled drug delivery system containing

paracetamol and diclofenac sodium as a model drug / A. Talukdar, B. K. Dey // *Online International Journal Available*. – 2016. – Vol. 5 (2). – P. 36–47.

38. Bilayer tablet and its technology: An overview / T. Sandhyarani, B. Srinath, C. Surya Prakash Reddy [et al.] // *Int. J. Pharm. Drug Anal.* – 2014. – Vol. 2, Issue 9. – P. 719–726.

39. Bi-layer tablets for various drugs: A review / Verma Rameshwar, Devre Kishor, Gangrade Tushar // *Scholars Academic Journal of Pharmacy*. – 2014. – Vol. 3 (3). – P. 271–279.

40. Govindaswamy R. Formulation and evaluation of bilayer tablets of olmesartan medoxomil and hydrochlorothiazide / R. Govindaswamy, K. Umasankar, P. Jayachandra Reddy // *IJPRES*. – 2014. – Vol. 1 (1). – P. 22–36.

## References

1. Rishikesh Ghosh, Md Anwarul Haque, Tripti Rani Paul, Al-Amin Mohiuddin Ahmed Bhuiyan, Irin Dewan. Bilayered tablet technology: An overview. *World Journal of Pharmaceutical Research*. 2014;3(4): 150-63.

2. Nirranjan Panda, A Venkateshwar Reddy, GV Subba Reddy, Afreen Kauser. A theoretical prospective of bilayer matrix tablets. *Journal of Global Trends in Pharmaceutical Sciences*. 2015;6(2): 2650-65.

3. Morsu Ashok, P Vishnu, K Naveen Babu, V Umamaheshwara Rao, Bollaram Madhu. An overview on bilayer tablets. *International Journal of Research and Reviews in Pharmacy and Applied science*. 2014;4(1): 957-74.

4. Patil Sagar N, Shailesh Sharma. A review on Bilayer tablets of multi drug combination of anti-retro viral drugs. *Int J of Pharmacy and Analytical Research*. 2017;6(1): 93-100.

5. Natarajan R, Ramcy TR, Sharadhamani G, Anusha K, Ananda Thangadurai S. Formulation and evaluation of trilayer and bilayer tablets of nevirapine, zidovudine and Lamivudine. *South pacific Journal of Pharma and Bio Science*. 2014;2(2): 123-5.

6. Patel BP, Patel DM. Dual release system of solid oral dosage forms. *Int J Pharm Sci Rev Res*. 2015;35(2),03: 12-5.

7. Vishwakarma AG, Mogal RT, Pawar AY. Bilayer tablet – a new way in oral drug delivery system. *International Journal of PharmTech Research CODEN (USA)*. 2014;6(5): 1416-28.

8. Puneet Mishra, Pramod Kumar Sharma, Rishabha Malviya. An overview on bilayered. A review on bilayer tablets – an emerging trend. *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*. 2014;4 (4): 110-4.

9. Evneet K Bhatia, Prabhanshu Vaishy, Ashwani Mishra, Pathak AK. Bilayered tablet technology: A review. *International Journal of Pharmaceutical & Biological Archives*. 2014;5(4): 9-18.

10. Pramod R. Shinde. An overview on bilayered tablet technology. *Int J Pharm Bio Sci*. 2014;5(2): 113-28.

11. Rubina Reichal C, Thirumoorthy N, Gopal Rao M. Dual release tablet: Clinical outcome and evaluation. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. 2014;6(9): 219-29.

12. Hélène Rey, Olaf Mundsinger, Isabelle Golfier, Silvia Jakob, Oliver Rusch, inventors; Develco Pharma Schweiz Ag, assignee. Naloxone monopreparation and multi-layer tablet. Patent WO 2016091805 A3. 2016 Dec 15.

13. Sanjay Kumar Sharma, Shailender Mohan, Manish Jaimi-

41. Ansari F. Formulation and evaluation of gastro retentive Bilayer tablets Glimperide as sustained release and Lisinopril as immediate release / Farhat Ansari, S. Shahid Mohammed // *Int. J. of Pharmacy and Analytical Research*. – 2016. – Vol. 5 (4). – P. 658–669.

42. Umesh Khatri. Process optimization and scale-up of anti-hypertensive Bilayer tablet formulation a quick review / Umesh Khatri, Ramesh Pareek // *JPSBR*. – 2014. – Vol. 4, Iss. 5. – P. 330–334.

43. Amjad Khan. Dissolution testing of bilayer tablets: Method development, validation and application in post-marketing quality evaluation / Amjad Khan, Zafar Iqbal // *Dissolution Technologies*. – 2017. – P. 36–45.

ni, Rohit Tiwari. Polytherapeutic approach using bilayer matrix technology. *Asian Journal of Pharmaceutics*. 2014;8: 133-8.

14. Rajiv Bajracharya, Kiroj Rajbanshi, Ashwinee Kumar Shrestha, Shailendra Shakya. Compatibility study of Atorvastatin calcium and Telmisartan with selected excipients and formulation of a bilayer tablet using box behnken design. *Am J PharmTech Res*. 2015;5(3): 259-89.

15. Ryakala H, Dineshmohan S, Ramesh A, Gupta VRM. Formulation and in vitro evaluation of Bilayer tablets of Nebivolol hydrochloride and nateglinide for the treatment of diabetes and hHypertension. *Journal of Drug Delivery*. 2015;2015(827859): 1-14.

16. Anuradha Patel, Mittal Varu, Parixit Prajapati, Anil Jadhav. Formulation, optimization and evaluation of Bilayer matrix tablet of Lornoxicam and Thiocolchicoside. *J Pharm Sci Bioscientific Res*. 2015;5(5): 494-503.

17. Hamid Khan, Mushir Ali, Alka Ahuja, Javed Ali. Formulation and in-vitro evaluation of FDC Bilayer matrix tablets containing Telmisartan as sustained release and hydrochlorothiazide as immediate release. *Research J Pharm and Tech*. 2017;10(4): 1085-90.

18. Kiran Kumar Yada, Dharmajit Pattanayak, Saumya Das, Vagdevi Y. Formulation development and in-vitro evaluation of Bilayer tablets containing dimenhydrinate and cinnarizine. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis Letters*. 2015;3(2): 284-93.

19. Sindhu P, Madhu Babu Sakshi, Trinadha M Rao. Formulation development and evaluation of Bilayer sustained release tablets of Amlodipine and Metoprolol. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2014;3(3): 105-14.

20. Aishwarya J, Srinivas N. Formulation and evaluation of bilayer tablets of glimepiride and captopril. *Int J Pharm Bio Sci*. 2015;6(1): 380-94.

21. Perves Khan, Syed Abdul Azeez Basha, Hamid Mudabbir. Formulation and evaluation of bilayer matrix tablets for controlled delivery of metformin hcl & vildagliptin. *International Journal of Pharmacy Technology*. 2014;6(2): 6739-56.

22. Maheshwari C Date, Erande KB. Formulation and evaluation of Bilayer tablet of Metoprolol succinate and Chlorthalidone. *International Journal of Research in Pharmacy and Chemistry*. 2016;6(4): 702-16.

23. Sanjay Dey, Sankha Chattopadhyay, Bhaskar Mazumder. Formulation and evaluation of fixed-dose



- combination of Bilayer gastroretentive matrix tablet containing Atorvastatin as fast-release and atenolol as sustained-release. Hindawi Publishing Corporation: BioMed Research International. 2014;2014(396106): 1-12.
24. Sarangi MK, Chowdary KA, Sundriya A. Formulation development and evaluation of bilayer tablets containing Paracetamol SR and Tizanidine. *Journal of Applied Pharmacy*. 2014;6(4): 347-59.
25. Murugesan S, Santhiya Rasmi P, Ramasubramaniyan P. Formulation development and evaluation of metoprolol succinate sustained release and hydrochlorothiazide immediate release bilayer tablet. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. 2014;6(12): 213-21.
26. Mangesh T Kapade, Manish S Junagade. Formulation and evaluation of Bilayer tablet containing floating Clopidogrel Bisulfate layer and immediate release aspirin layer. *International Journal of Research in Pharmacy and Chemistry*. 2016;6(3): 580-94.
27. Sanjay K Sharma, Shailender Mohan, Manish Jaimini, Bhupendra Singh Chauhan, Arindam Chatterjee. Formulation and in-vitro evaluation of Bilayer tablets containing Pioglitazone HCl and Gliclazide for type II diabetes. *International Journal of PharmTech Research*. 2014;6(2): 607-22.
28. Hemalatha S, Srikanth P, Mounica Sai G. Formulation and evaluation of Bilayered tablets containing immediate release layer of Glimepiride complexed with *Mangifera indica* gum and sustained release layer containing Metformin HCL by using HPMC as release retardant. *International Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 2017;9(6): 455-61.
29. Rajesh Kumar Desetti, K Anil Kumar. Formulation and evaluation of bilayer matrix tablets of glimepiride and amlodipine besylate. *International Journal of Trends in Pharmacy and Life Sciences*. 2015;1(3): 357-72.
30. Carmen Anatolia Gafitanu, Monica Iliuta Stamate, Ileana Cornelia Cojocar. Formulation and preparation of omeprazol and ketoprofen bi-layer tablets by direct compression method. *Farmacia*. 2015;63(4): 574-6.
31. Pamu Sandhya, Faheem Unnisa Begum, Afreeen. Formulation and Evaluation of Bilayer Tablets of Glimepiride and Metformin HCL. *Journal of Pharmacy and Biological Sciences*. 2014;9(1): 38-45.
32. Prabhakar Reddy B, Bhikshapathi DVRN. Formulation and evaluation of extended release trilayered matrix tablets of rasagiline mesylate by geomatrix. *Int J of Pharmacy and Analytical Research*. 2017;6(3): 507-18.
33. Nishith Patel, Kanu R Patel, Rakesh Kumar Jat. Formulation and evaluation of Bilayer tablet by wet granulation. *J Pharm Sci Bioscientific Res*. 2015;5(5): 411-7.
34. Saad M Majeed, Yehia I Khalil. Formulation and evaluation of bilayer matrix tablets of amoxicillin and esomeprazole as an oral modified release dosage form for treatment of peptic ulcer. *J Pharm Pharm Sci*. 2014;6(3): 134-42.
35. Jyothsna Devi R, Srinivas N. Formulation and release characteristic of a bilayer matrix tablet containing pioglitazone hydrochloride as immediate release component and metformin hydrochloride as sustained release component. *International Journal of Trends in Pharmacy and Life Sciences*. 2017;3(1): 1-15.
36. Shailendra S Tomar, Ashwani Mishra, Anupam Pathak. Formulation and evaluation of modified release Bilayer tablet of Paracetamol and Diclofenac sodium. *International Journal of Advances in Pharmaceutics*. 2016;5(4): 101-6.
37. Talukdar A, Dey BK. Design and Optimization of hydrogel based bilayer oral controlled drug delivery system containing paracetamol and diclofenac sodium as a model drug. *Online International Journal Available*. 2016;5(2): 36-47.
38. Sandhyarani T, Srinath B, Surya Prakash Reddy C, Sowmya DrC. Bilayer tablet and its technology: An overview. *Int J Pharm Drug Anal*. 2014;2(9): 719-26.
39. Verma Rameshwar, Devre Kishor, Gangrade Tushar. Bi-layer tablets for various drugs: A review. *Scholars Academic Journal of Pharmacy*. 2014;3(3): 271-9.
40. Govindaswamy R, Umasankar K, Jayachandra Reddy P. Formulation and evaluation of bilayer tablets of olmesartan medoxomil and hydrochlorothiazide. *IJPRES*. 2014;1(1): 22-36.
41. Farhat Ansari, S. Shahid Mohammed. Formulation and evaluation of gastro retentive Bilayer tablets glimepiride as sustained release and Lisinopril as immediate release. *Int J of Pharmacy and Analytical Research*. 2016;5(4): 658-69.
42. Umesh Khatri, Ramesh Pareek. Process optimization and scale-up of anti-hypertensive Bilayer tablet formulation a quick review. *JPSBR*. 2014;4(5): 330-4.
43. Amjad Khan, Zafar Iqbal. Dissolution testing of bilayer tablets: Method development, validation and application in post-marketing quality evaluation. *Dissolution Technologies*. 2017: 36-45.

Отримано 05.03.2018