

Рекомендована д. фармац. наук, проф. Д. І. Дмитрієвським

УДК 615.453.6.014/07

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

© Н. М. Белей<sup>1</sup>, В. П. Марценюк<sup>1</sup>, С. Я. Белей<sup>2</sup>, Т. А. Грошовий<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

<sup>2</sup>ТОВ «Тернофарм»

**Резюме:** у статті наведено характеристику і класифікацію препаратів сповільненого вивільнення (ПСВ) лікарських речовин. Подано результати літературного огляду особливостей виробництва ПСВ.

**Ключові слова:** препарати сповільненого вивільнення, матричні таблетки.

### Повідомлення 14. Характеристика твердих лікарських форм із сповільненим вивільненням лікарських речовин

Для досягнення терапевтичного ефекту необхідно, щоб лікарська речовина (ЛР) потрапила в певне місце в певний час. Для деяких препаратів цього можна досягнути за допомогою простих розчинів або твердих дозованих форм з миттєвим вивільненням ліків, для інших – змінити вивільнення лікарського засобу.

Згідно з [1] лікарські препарати з модифікованим вивільненням лікарських речовин належать до лікарських засобів, що характеризуються можливістю вибору часу, шляху і місця локалізації для забезпечення терапевтичного ефекту і зручності застосування. До них не відносять звичайні, традиційні лікарські форми.

Є два види препаратів з модифікованим вивільненням: одна група із затриманим вивільненням (наприклад, кишково-розчинні таблетки з оболонкою), з яких лікарська речовина вивільняється не одразу, а через деякий час; інша – із сповільненим вивільненням. Згідно з Фармакопеею США (USP) препарати із сповільненим вивільненням (ПСВ) можуть бути віднесені до лікарських форм, які дозволяють, принаймні, дворазове зниження частоти введення порівняно із звичайними, традиційними формами. Лікарські речовини з'являються в системному кровотоці із затримкою, підтримуючи постійний рівень концентрації в плазмі протягом певного періоду часу [2, 3].

Серед усіх лікарських форм найбільший інтерес було виявлено саме до пероральних форм із сповільненим вивільненням лікарських речовин [4] через зручність застосування, відносно невисоку вартість, більшу гнучкість конструкції і дизайну лікарської форми [5, 6].

Вперше про них згадано 1954 р., коли Яманака та ін. застосували сповільнене вивільнен-

ня для піримідин пеніциліну [7]. В кінці 50-х було встановлено, що збільшення дозування в одиниці лікарської форми або введення спеціальних допоміжних речовин, що утворюють канали в нерозчинній матриці таблеток, збільшує швидкість вивільнення лікарської речовини [8].

Використання ПСВ дозволяє скоротити частоту прийомів лікарського засобу, зменшити побічні ефекти і подразнення шлунково-кишкового тракту і покращити комплаєнс пацієнта [9]. Також їх використання дозволяє мінімізувати коливання концентрації ЛР в плазмі і підвищити ефективність її використання [10]. З економічної сторони – можливість розширити номенклатуру і зменшити виробничі витрати, оскільки необхідна менша кількість пристроїв, щоб отримати такий же ефект [11].

З іншого боку, ПСВ мають деякі недоліки: наприклад, великі відмінності прояву фармакологічної дії у пацієнтів через різні індивідуальні фізіологічні чинники, обмежений час пасажу, проблема стабільності препарату при проходженні шлунково-кишкового тракту і такі тяжкі ускладнення, як синдром демпінгу дози.

При розробці складу і технології ПСВ необхідно враховувати ряд факторів, що мають вплив на фармакокінетику і фармакодинаміку лікарських речовин.

Для забезпечення клінічного ефекту необхідно, щоб ЛР розчинялася і вивільнялася з препарату, транспортувалася через бар'єр слизової оболонки і потрапила в системний кровообіг, не метаболізуючись.

Для ЛР, в яких період напіврозпаду менше 1-2 год, рекомендовано використовувати системи, які безперервно вивільняють ЛР. Якщо період напіврозпаду більше 10 год, форми сповільненого вивільнення не мають жодних переваг перед препаратами з негайним вивільненням. Для ЛР, період напіврозпаду яких

лежить в цих межах, доцільно створити систему із сповільненим вивільненням [12, 13].

Якщо швидкість вивільнення ЛР з препарату є сталою, то її концентрація в плазмі крові теж буде постійною при ідеальних умовах, якщо швидкість вивільнення залежить від часу, то значення концентрації в плазмі буде коливатися [14].

За будовою є декілька видів ПСВ: одношарові монолітні системи і багатоелементні комбіновані, що складаються з багатьох індивідуальних одиниць – пелет, одержаних екструзією чи сферонізацією, або інертних матеріалів, покритих спеціальною оболонкою [15, 16].

Склад і механізм дії багатоелементних систем можуть бути різними: мембранні покриті резервуарні, матричні полімерні чи ліпідні, в яких матриця виготовляється з розчинних чи нерозчинних носіїв [17, 18–21]. Вони мають переваги, оскільки для них характерним є коротший час транзиту через шлунок, менша ймовірність синдрому демпінгу дози, при руйнуванні системи значно менші побічні ефекти, оскільки вивільнення проходить не з усієї системи одразу, а з кожної індивідуальної частинки (пелети або гранули), простішими є регулювання і зміна дозування при розробці і вдосконаленні препарату, а також можливість поєднувати декілька активних інгредієнтів в одній системі з різним профілем вивільнення [22].

До недоліків можна віднести тривалість і складність їх фармацевтичної розробки, спеціально і дороге обладнання для виробництва, а також можлива зміна швидкості вивільнення внаслідок старіння при зберіганні [23].

Залежно від механізму сповільненого вивільнення ЛР є декілька типів пероральних лікарських форм.

**1. Дифузійні системи** характеризуються залежністю швидкості вивільнення ЛР від її здатності дифундувати через мембранний шар інертного полімеру, який, як правило, не розчинний у воді. До них відносять резервуарні і матричні лікарські форми.

Резервуарні складаються із резервуару – ядра, в якому знаходиться активний компонент, оточений полімерною мембраною, характер якої визначає швидкість вивільнення ЛР. Для сповільненого вивільнення ЛР використовуються полімерні покриття [24].

Матричні складаються з дисперсної матриці, по всьому об'єму якої рівномірно розподілена ЛР. Спочатку лікарський засіб вивільняється із зовнішнього шару, що контактує з навколишнім середовищем, а потім дифундує з глибини матриці [25, 26].

**2. У розчинних системах** сповільнене вивільнення досягається зменшенням швидкості роз-

чинення ЛР. З цією метою використовуються деякі солі або їх похідні для покриття суміші ЛР із допоміжними, що мають низьку швидкість розчинення, або одержання таблеток на основі матеріалів, з низькою швидкістю розчинення.

**3. Осмотичні системи** – це лікарські форми, в яких осмотичний тиск є рушійною силою вивільнення ЛР із сталою швидкістю. Вони складаються з напівпроникної мембрани, крізь яку проникає вода за рахунок різниці тиску. Є два типи таких систем: перший містить ЛР у вигляді твердого ядра і електроліт, що розчиняється у воді, яка проникає в систему. Електроліт забезпечує осмотичний тиск, який виштовхує ЛР із системи. Другий тип являє собою розчин ЛР, оточений непроникною мембраною [27].

**4. Іонно-обмінні системи**, до складу яких входять поперечно-зшиті полімери, для яких характерні властивості іонообмінних смол. Вони містять як фрагменти функціональні групи, що можуть утворювати солі. ЛР зв'язується із смолами і при контакті з іонообмінними групами за рахунок обміну відповідно зарядженими іонами вони вивільняються з ЛФ шляхом дифузії. Комплекс ЛР із смолою одержують за рахунок хемосорбції в хроматографічних колонках або при тривалому контакті в розчині [69].

**5. Набрякаючі і розширюючі системи** при контакті із шлунковим соком набрякають з утворенням гідрогелів з розміром пор більше 100 мкм. При цьому вони збільшуються до розмірів, які перешкоджають проходженню препарату через пілорус. Вивільняють ЛР тривалий час, не руйнуючись під дією перистальтики шлунка, оскільки є достатньо міцними [28].

**6. Плаваючі системи.** Якщо лікарська форма має меншу густину, ніж вміст шлунка, вона буде плавати на поверхні шлункового вмісту. Це дозволяє збільшити час вивільнення ЛР із системи, до того як вона перейде в інший відділ ШКТ. При вживанні таких препаратів необхідною умовою є наявність в шлунку достатньої кількості рідини і їжі. Густина шлункового соку приблизно 1 г/см<sup>3</sup>. Якщо ЛФ має густину більше 2,5 г/см<sup>3</sup>, то вона буде опускатися на дно шлунка і затримуватися в його складках [29, 30].

**7. Біoadгезивні і мукоадгезивні системи.** Для затримки ЛЗ у шлунку використовується поліакриловова кислота і хітозан, які забезпечують фіксацію препарату на слизовій шлунка. Це завдання не є простим, оскільки перистальтика у шлунку є досить інтенсивною, що може перешкоджати утримувannya біoadгезивної системи. Вирішити його можна введенням магнітних частинок у склад препарату, а також використання зовнішнього магніту [31].

З технологічної точки зору серед усіх видів ПСВ виготовлення матричних є найпростішим і

включає в себе стадію пресування попередньо підготовлених сумішей ЛР і допоміжних. Є декілька типів матричних систем: нерозчинні (гідрофобні), ліпідні, мембранні покриті, до яких відносять осмотичні насосні системи, розчинні гідрофільні, біорозчинні і мінеральні [32, 33]. Вивільнення ЛР з усіх видів ПСВ починається з гідратації (змочування) і дифузії води в систему. Якщо до їх складу входить вода, це полегшує процес розчинення. Рушійною силою для вивільнення розчиненої ЛР з препарату є різниця концентрації і хімічних потенціалів, також мають значення довжина шляху, місце локалізації в ШКТ, величина рН, коефіцієнт дифузії і поверхня розділу фаз [34].

Нерозчинні матричні таблетки вперше були розроблені на початку 60-х років. Вони представляють собою таблетки, при виготовленні яких ЛР вводиться в інертний матеріал, який не розчиняється у ШКТ, наприклад, гідрофобні полімери: поліетилен, полівінілхлорид, етилцелюлоза, акрилатні полімери та їх сополімери [35].

Матеріалами-носіями в ліпідних ПСВ можуть бути нерозчинні ліпіди (карнаубський віск, касторова олія, парафін, стеаринова кислота, мінеральні олії, стеариловий і цетиловий спирти) або нерозчинні полімери (етилцелюлоза, полівінілацетат, поліетилен) та кальцій фосфат, основними вимогами до яких є забезпечення стійкості і цілісності матриці при проходженні через ШКТ для продовження шляху дифузії ЛР перед її вивільненням із препарату. ЛР можна диспергувати або розчиняти в матриці [36, 37]. Залежно від складу є різні механізми вивільнення ЛР з таких препаратів:

- дифузія розчиненого препарату з матриці,
- дифузія розчиненого препарату через пори матриці,
- розчинення і дифузія диспергованого препарату з матриці,
- розчинення і дифузія диспергованого препарату через пори матриці.

Для регулювання швидкості вивільнення ЛР з матричних таблеток до їх складу додають допоміжні речовини, що сприяють утворенню пор в системі (хлорид натрію, поліоли). Структура пор залежить від розмірів частинок наповнювачів, пористості гранул, тиску пресування та ін. Метод одержання залежить від властивостей компонентів і вибирається аналогічно традиційним таблеткам (пряме пресування, з попередньою вологою або сухою грануляцією, плавленням) [38–40].

Гідрофільні матричні таблетки ще мають назву «набрякаючі системи контрольованого вивільнення». Вони складаються з активної речовини, гідрофільного полімеру, який забезпечує

модифіковане вивільнення ЛР, змашувальних і ковзних речовин [41]. Технологія розроблена в середині 1960-х років вченими Лапідусом, Лорді [42, 43] та Хубером [44]. Полімери, що використовуються при їх виробництві, поділяють на дві групи: похідні целюлози, напівсинтетичні похідні і модифіковані крохмалі. Механізм вивільнення з даного типу таблеток починається з розчинення гідрофільних полімерних матриць і формування високов'язкого полімерного шару навколо сухого ядра таблетки. ЛР поступово дифундує у водний шар полімеру, де розчиняється і вивільняється з ядра [45, 46].

Процес вивільнення ЛР з матричних гідрофільних таблеток змінюється залежно від параметрів полімеру (в'язкість і гідрофільність), складу препарату і параметрів процесу виробництва [47]. Компоненти з високою розчинністю у воді – лактоза, включені в матрицю, покращують вивільнення [48]. Аналогічно, збільшення кількості розчинної активної речовини також збільшує швидкість вивільнення, ймовірно, за рахунок зменшення відносної кількості гідрофільного полімеру [49–51].

При виробництві гідрофільних матричних таблеток для одержання ядра не використовується волога грануляція, оскільки вода може викликати утворення твердих агломератів. Запропоновано метод пінної грануляції, сухої, використання органічних розчинників, а також прямого пресування при низькій дозі ЛР. Водорозчинні матриці одержують також екструзією з ПЕО, гідроксіетилцелюлозою, ГПМЦ, ізопропіловим спиртом. Як носії для пролонгованого вивільнення використовуються карбопол, пектин, ксантанова камедь [52–55]. Для досягнення різної тривалості вивільнення можна використовувати полімери з різним ступенем в'язкості, комбінувати їх [56].

Біорозчинні матричні препарати містять у своєму складі полімери, які складаються з мономерів, зв'язаних між собою функціональними групами, і мають нестабільний зв'язок в основі ланцюга. Вони руйнуються або піддаються ерозії під дією ферментів і не ферментативних процесів до олігомерів і мономерів, що метаболізуються і виводяться з організму. До них відносять білки і полісахариди, модифіковані природні полімери і синтетичні аліфатичні, поліангідриди [57].

Мінеральні матриці складаються з полімерів, які одержують із різних видів морських водоростей (наприклад, альгінова кислота) [58].

Залежно від пористості є три типи матричних таблеток:

- 1) макропористі (розмір пор, через які дифундує ЛР, 0,1-1 мкм),
- 2) мікропористі (розмір пор 50-200 Å),

3) непористі – не мають пор, дифузія проходить через мережеві сітки.

Ще одним видом ПСВ є препарати монолітні [59, 60] або багатоелементні таблетки чи капсули, покриті мембранною, часто ентросолюбильною, оболонкою, яка контролює вивільнення ЛР [61, 62]. Спочатку вода проникає через мембрану, розчиняє препарат, який починає вивільнятися із системи після встановлення псевдорівноваги між твердим матеріалом і насиченим розчином в середині мембрани, що викликає збільшення осмотичного тиску. Є декілька механізмів вивільнення ЛР:

- дифузія крізь мембрану,
- дифузія крізь пори і тріщини в мембрані,
- осмотичний транспорт через пори, тріщини або отвори, які просвердлені, наприклад, лазером.

При виробництві мембранних ПСВ першим етапом є одержання ядра, що складається з ЛР і допоміжних (наповнювачі, ковзні, солубілізатори, змащувальні), з якого формують ядро –

таблетку або капсулу. Ядро може складися з гранул, одержаних сферонізацією або екструзією, покритих оболонкою. Часто використовують інертні матеріали, покриті оболонкою.

Вибір плівкоутворюючих матеріалів і методів покриття має вирішальне значення для швидкості вивільнення ЛР [63]. З цією метою використовуються такі водонерозчинні заміщені похідні целюлози, як етилцелюлоза [64], а також синтетичні полімери, наприклад, метилакрилати (Eudragit марок NE 30D, RS30D або RL30D, де NE позначення неіонних, а RS/RL – катіонних полімерів) [65].

Отже, розробка препаратів сповільненого вивільнення може проходити за багатьма напрямками із застосуванням спеціальних допоміжних речовин і методів, оскільки їх використання дозволяє вирішити такі завдання, як цільова доставка ЛР, локалізація і послаблення побічних ефектів, зменшення частоти введення препаратів і коливання рівня концентрації ЛР в крові, комплаєнс пацієнтів [66–68].

## Література

1. Malinowski H. J. Encyclopedia of Controlled Drug Delivery, Vol. 1-2, Food and Drug Administration Requirements for Controlled Release Products / H. J. Malinowski, P. J. Marroum // John Wiley & Sons, New York. – 1999. – Vol. 1. – P. 381–395.
2. Gilberts Sustained release dosage forms the theory and practice of industrial pharmacy / Gilberts, R. A. Neil. – 2011. – P. 340–456.
3. A review on: sustained released technology / A. R. Dusane, P. D. Gaikward, V. H. Bankar, S. P. Pawar // IJRAP. – 2011. – № 2 (6). – P. 1701–1708.
4. SCHOLAR, SciFinder, American Chemical Society, Washington, DC. – 2006.
5. Lachman L. The theory and practice of Industrial pharmacy. Verghese publishing house / L. Lachman, H. A. Lieberman, J. L. Kanig. – 1990. – 3rd edition – P. 337–338.
6. Kumar S. Oral extended release drug delivery system: A promising approach / S. Kumar, A. Kumar, V. Gupta, K. Malodia // Asian Journal Pharm. Tech. – 2012. – Vol. 2. – P. 38–43.
7. Pyrimidine pencillin / K. Yamanaka, H. Yamamoto, Y. Kawamura, S. Ito // U.S. Patent – 1954. – P. 681–699.
8. Sjogren J. Duretter. A new type of oral sustained action preparation / J. Sjogren, L. E. Frykluf // Farmaceutisk Revy. – 1960. – № 59. – P. 171–179.
9. Fyhr P. Extended release drug delivery technology/ P. Fyhr, K. Downie // Innovation in Pharmaceutical Technology. – P. 80–86.
10. Sarika Pundir. Sustained release matrix technology and recent advance in matrix drug delivery system: a review / Pundir Sarika, Badola Ashutosh, Sharma Deepak // International Journal of Drug Research and Technology. – 2013. – Vol. 3. – № 1. – P. 12–20.
11. Speers M. Economic aspects of controlled drug delivery. Encyclopedia of Controlled Drug Delivery / M. Speers, C. Bonnano // Wiley, New York. – 1999. – P. 341–347.
12. Sarika P. Sustained release matrix technology and recent advance in matrix drug delivery system: a Review/ P. Sarika, B. Ashutosh, S. Deepak // International Journal of Drug Research and Technology. – 2013. – Vol. 3. – № 1. – P. 12–20.
13. Preparation and evaluation of sustained release matrix tablet of diclofenac sodium using natural polymer / G. N. K. Ganesh, R. Sureshkumar, N. Jawahar [et al.] // Journal. Pharm. Sci. & Res. – 2010. – Vol.2 (6). – P. 360–368.
14. Shalin A. M. Sustained release drug delivery system: A review / A. M. Shalin, P. D. Gaikward, S. P. Bankar // I.J.P.R.D. – 2011. – Vol. 12. – № 2. – 16 p.
15. Aulton M. E. Pharmaceutics: The science of dosage form design / M. E. Aulton // Churchill Livingstone. Hartcourt Publisher, Edinburgh. – 2002.
16. Cole G. Pharm. Coating Technology / G. Cole, J. Hogan, M. Aulton // Taylor & Francis, London. – 1995.
17. Borguist P. A model for the drug release from a polymeric matrix tablets-effect of swelling and dissolution / P. Borguist, A. Korner, A. Larsson // Journal of Controlled Release. – 2006. – № 113. – P. 216–225.
18. Ragnarsson G. Coated drug cores in multiple unit preparations. Influence of particle size / G. Ragnarsson, M. O. Johansson // Drug Dev. Ind. Pharm. – 1988. – №14. – P. 2285–2297.
19. Kojima M. Development of controlled release matrix pellets by annealing with micronized water-insoluble or enteric polymers/ M. Kojima, H. Nakagami // Journal Controlled Release. – 2002. – № 82. – P. 335– 343.
20. Physicochemical characterization and mechanisms of

- release of theophylline from melt - extruded dosage forms based on a methacrylic acid copolymer/ C. R. Young, C. Dietzsch, M. Cerea [et al.] // *Int. Journal Pharm.* – 2005. – № 301. – P. 112–120.
21. Extruded and spheronized beads containing Carbopol 974P to deliver nonelectrolytes and salts of weakly basic drugs / G. S. Bommarreddy, S. Paker-Leggs, K. K. Saripella, S. H. Neau // *Int. Journal Pharm.* – 2006. – № 321. – P. 62–71.
22. Formulation and evaluation of sustained release tablets of aceclofenac using hydrophilic matrix system / K. Subramaniam, M. Rangasamy, G. Kugalur [et al.] // *International Journal of Pharm. Tech. Research.* – 2010. – Vol. 2. – No. 3. – P. 1775–1780.
23. Guidance for industry. «Extended release solid oral dosage forms: Development, evaluation and application of in vitro/in vivo correlations». – 1997. – 24 p.
24. Biopharmaceutics and pharmacokinetics. A treatise / H. A. Brahmankar, S. B. Jaiswal // Vallabh Prakashan. – 2000. – P. 431–465.
25. Tapaswi R.D. review article matrix tablets: An approach towards oral extended release Drug delivery/ R. D. Tapaswi, V. Pankaj // *International Journal of Pharma Research & Review.* – 2013. – № 2 (2). – P. 12–24.
26. Design and evaluation of acebrophylline sustained release matrix tablets/ R. Charulatha, N. Damodharan, R. Sundaramoorthy, G. Abhilash // *Scholars Research Library Der Pharmacia Lettre.* – 2012. – № 4 (2). – P. 530–535.
27. Review: Osmotic drug delivery systems current scenario / R. S. Thakor, F. D. Majmudar, J. K. Patel, J. C. Rajaput // *Journal of pharmacy research.* – 2010. – № 3 (4). – P. 771–775.
28. Pundir Sarika. Sustained release matrix technology and recent advance in matrix drug delivery system: a review / Sarika Pundir, Ashutosh Badola, Deepak Sharma // *International Journal of Drug Research and Technology.* – 2013. – Vol. 3. – № 1. – P. 12–20.
29. Floating drug delivery systems: A review / S. Gopalakrishnan, A. Chenthi Nathan, S. Gopalakrishnan // *Journal of pharmaceutical science and Technology.* – 2011. – Vol. 3. – № 2. – P. 548–554.
30. Oral floating controlled release drug delivery systems / T. K. Mangesh, H. M. Ajim, R. M. Patil, A. M. Akarte. – 2011. – № 8 (2). – P. 106–111.
31. Zur Muhlen Annette. Research paper solid lipid nanoparticles (SLN) for controlled drug delivery – drug release and release mechanism / Annette Zur Muhlen, S. Cora, M. Wolfgang // *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics.* – 1998. – № 45. – P. 149–155.
32. Formulation, evaluation and optimization of Aceclofenac sustained release matrix tablets / K. b. Y. Indranil, P. S. Hari, P. S. Rana // *International Journal of Pharm. Tech. Research.* – 2010. – Vol. 2. – № 1. – P. 592–598.
33. Ofori-kwakye K. Formulation and in-vitro evaluation of sustained release diclofenac sodium matrix tablets using blends of cashew gum, xanthan gum and hydroxypropylmethylcellulose as hydrophilic drug release modifiers / K. Ofori-kwakye, E. Obese, M. E. Boakye-Gyasi // *Indian Journal of Novel Drug Delivery.* – 2013. – № 5(4). – P. 187–197.
34. Santanu G. A comparative study of the pharmacokinetics of conventional and sustained-release tablet formulations of Aceclofenac in healthy male subjects / G. A. Santanu, B. B. Barik // *Tropical Journal of Pharmaceutical Research.* – 2010. – № 9 (4). – P. 395–399.
35. Venkateswarlu B. S. Design and in vitro evaluation of sustained release film coated tablets of verapamil hydrochloride / B. S. Venkateswarlu, B. Jaykar, Pasupathi A. [et al.] // *Indian Journal of Research in Pharmacy and Biotechnology.* – 2004. – Vol. 1. – P. 82–86.
36. Nagaraju R. Design and evaluation of delayed and extended release tablets of mesalamine / R. Nagaraju, Y. Swapna, R. Hari Babu, Rajesh Kaza // *Journal of Pharmaceutical Science and Technology.* – 2010. – Vol. 2 (1). – P. 103–110.
37. Development and validation of a discriminating dissolution method for darifenacin extended-release tablets / Meneghini L. Z., Vinicius Bicca, Cesar A. Junqueira [et al.] // *Dissolution Technologies.* – 2013. – P. 18–25.
38. Sayed I. Preparation and comparative evaluation of sustained release metoclopramide hydrochloride matrix tablets / I. A. R. Sayed, M. M. Gamal, M. El-Badry // *Saudi Pharmaceutical Journal.* – 2009. – № 17. – P. 283–288.
39. Rajesh K. Formulation and evaluation of carbamazepine extended release tablet by controlled erosion technology / K. U. Rajesh, K. Deepak, R. Mahalaxmi // *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences.* – 2012. – Vol. 4 (4). – P. 345–351.
40. Sajid Khan S. Comparative study of domperidone sustained release matrix tablets prepared by wet granulation and solvent evaporation techniques using xanthan gum / Sajid Khan S., Kamran Ahmad C., Rooh Ullah [et al.] // *Middle-East Journal of Scientific Research.* – 2013. – № 15 (9). – P. 1206–1214.
41. Levina M. Application of modeling system in the formulation of extended release hydrophilic matrices / M. Levina, A. Gothoskar, A. Rajabi-Sianboomi // *Colorcon.* – 2006. – 6 p.
42. Lapidus H. Some factors affecting the release of a water - soluble drug from a compressed hydrophilic matrix / H. Lapidus, N. G. Lordi // *Journal Pharm. Sci.* – 1966.
43. Tang E. S. K. Coating of multiparticulates for sustained release / E. S. K. Tang, L. W. Chan, P. W. S. Heng // *Am. Journal Drug Deliv.* – 2005. – № 3. – P. 17–28.
44. Levina M. The influence of excipients on drug release from hydroxypropyl methylcellulose matrices / M. Levina, A. R. Rajabi-Sianboomi // *Journal Pharm. Sci.* – 2004. – № 93. – P. 2746–2754.
45. Martini L. Use of a hydrophobic matrix for the sustained release of a highly water soluble drug / L. Martini, M. Close, K. Gravel // *Drug Dev. Ind. Pharm.* – 2000. – № 26(1). – P. 79–83.
46. Dushant D. G. Influence of technological variables on the release of nevirapine from matrix tablet / D. G. Dushant, Londhe Vaishali // *International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences.* – 2012. – Vol. 3 (3). – P. 1159–1163.
47. Formulation and evaluation of sustained release matrix tablets of cephalixin: effects of hydrophilic and

- hydrophobic matrix on drug release / N. Hingawe, S. Pandey, D. Pardhi, A. Purohit // Mahidol Univ. Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2013. – № 40 (3). – P. 45–56.
48. Design and characterization of diltiazem hydrochloride sustained release matrix tablets / Kale Tukaram, K. Santhi, Sajeeth C. I., C. H. Naveen Kumar // International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences. – 2011. – Vol.2 (2). – P. 714–721.
49. Nishihata T. Overall mechanisms behind matrix sustained release (SR) tablets prepared with hydroxypropyl cellulose 2910 / T. Nishihata, K. Tahara, K. Yamamoto // Journal Controlled Release. – 1995. – № 35. – P. 59–66.
50. Biswas R. Formulation development and polymer optimization for once-daily sustained release matrix tablets of domperidone / R. Biswas, S. C. Basak, Sa. Shaikh // Journal of Pharma. Sci. Tech. – 2011. – № 1(1). – P. 28–34.
51. Formulation and invitro evaluation of sustained release matrix tablets of losartan potassium / Rajesh Gollapudi, Harika Javvaji, T. Rama Rao, V. Arpineni // Pharamanest – An International Journal of Advances In Pharmaceutical Sciences. – 2011. – Vol. 2 (1) – P. 31–36.
52. Formulation and evaluation of sustained release matrix tablets of levofloxacin using natural polymer / D. Krishnarajan, C. Mahesh Reddy, Sasikanth Kanikanti [et al.] // Pharmacophore. – 2013. – Vol. 4. – № 5. – P. 146–157.
53. Formulation and evaluation of sustained release matrix tablets of Nicorandil / Ajaykumar Patil, Ashish Pohane, Ramya Darbar [et al.] // International Journal of Applied Biology and Pharmaceutical Technology. – 2011. – Vol. 2 (3). – P. 242–246.
54. Rangasamy M. Formulation development and evaluation of voriconazole sustained release tablets / M. Rangasamy, V. Krishna R. Palnati, L. Narayana Rao Bandaru. // International Current Pharmaceutical Journal. – 2013. – № 2(10). – P. 165–169.
55. Bhavani Boddeda. Formulation and evaluation of glipizide sustained release tablets / Bhavani Boddeda, P. V. Kamala Kumari // Chowdary International Journal of Pharmaceutical and Biomedical Research. – 2012. – № 3 (1). – P. 44–48.
56. Maderuelo C. Critical factors in the release of drugs from sustained release hydrophilic matrices / C. Maderuelo, A. Zarzuelo, J. M. Lanao // Journal of Controlled Release. – 2011. – P. 2–19.
57. Pranshu T. Formulation and evaluation of atorvastatin loaded extended release tablets / T. Pranshu, N. V. Sathesh Madhav // Scholars Research Library Der Pharmacia Lettre. – 2012. – № 4 (3). – P. 833–839.
58. Saxena Aastha. Formulation and in-vitro evaluation of matrix type sustained release tablets of Paliperidone / Aastha Saxena, N. Srinivas, M. Sravanthi // Innovations in Pharmaceuticals and Pharmacotherapy. – 2013. – Vol. 1 (3). – P. 185–198.
59. Ashish K. Study on various factors affecting sustained release matrix tablet of carbamazepine / K. Ashish, C. P. Jain, A. Saurabh [et al.] // International Journal of Pharmacy and Integrated Life Sciences. – 2013. – Vol. 14. – P. 82–91.
60. Basavaraj Design and characterization of sustained release aceclofenac matrix tablets containing tamarind seed polysaccharide / Basavaraj, B. Someswara Rao, S. V. Kulkarni [et al.] – Asian J. Pharm. Tech. – 2011. – Vol. 1 (1). – P. 17–21.
61. Design and development of sustained release swelling matrix tablets of glipizide for type II diabetes mellitus / Ige Pradum, Swami Bramhanand, Patil Tushar [et al.] // Farmacia. – 2013. – Vol. 61. – № 5, – P. 883–901.
62. Wamorkar V. Formulation and evaluation of naproxen monolithic sustained release matrix tablet / Vinay Wamorkar, Pendota Santhosh, S. Y. Manjunth, M. Rajmohammed // Journal App. Pharm. – 2011. – № 4 (3). – P. 416–430.
63. J. J. Sousa, A. Sousa, M. Moura, F. Podczek The influence of core materials and film coating on the drug release from coated pellets // International Journal Pharm. – 2002. – № 233. – P. 111–122.
64. Formulation and evaluation of matrix type sustained release Nifedipine Tablets / Y. Rajajayarao, P. Divya, K. Divyasree, S. Manohar Babu // International Journal of Research in Pharmacy and Chemistry. – 2014. – № 4 (1). – P. 34–45.
65. Modeling of drug release from pellets coated with an insoluble polymeric membrane / I. Husson, B. Leclerc, G. Spenlehauer [et al.] // Journal Controlled Release. – 1991. – № 17. – P. 163–173.
66. Tapaswi R. D. review article matrix tablets: an approach towards oral extended release drug delivery/ R. D. Tapaswi, V. Pankaj // International Journal of Pharma Research & Review. – 2013. – № 2(2). – P. 12–24.
67. Ashok V. B. Oral novel drug delivery system / V. B. Ashok, V. T. Rahul, D. S. Sanjay // The Eastern Pharmacist. – 2000. – P. 41–43.
68. Hogan J. E. Hydroxypropyl methylcellulose sustained release technology / J. E. Hogan // Drug Dev. Ind. Pharm. – 1989. – № 15(6-7). – P. 975–999.
69. Shayne C. G. Pharmaceutical manufacturing handbook. Production and processes / C. G. Shayne // Wiley-Interscience, 2008. – 1370 p.

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

Н. Н. Белей<sup>1</sup>, В. П. Марценюк<sup>1</sup>, С. Я. Белей<sup>2</sup>, Т. А. Грошовый<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

<sup>2</sup>ООО «Тернофарм»

**Резюме:** в статье приведены характеристика и классификация препаратов с замедленным высвобождением лекарственных веществ. Представлены результаты литературного обзора особенностей производства препаратов с замедленным высвобождением.

**Ключевые слова:** препараты с замедленным высвобождением, матричные таблетки.

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

N. M. Beley<sup>1</sup>, V. P. Martseniuk<sup>1</sup>, S. Ya. Beley<sup>2</sup>, T. A. Hroshovy<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

<sup>2</sup>LLC «Ternopharm»

**Summary:** the characteristic and classification extended - release dosage forms was shown. The results of the literary review of the features of sustained-release preparations production are presented.

**Key words:** extended - release dosage forms, matrix tablets.

Отримано 03.04.14