

**СУЧАСНИЙ СТАН СТВОРЕННЯ, ВИРОБНИЦТВА ТА ДОСЛІДЖЕННЯ
ТАБЛЕТОВАНИХ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ**© **О. І. Гордієнко¹, Л. В. Вронська², О. А. Мельник³, Т. А. Грошовий²**¹Чортківський державний медичний коледж²Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського³Одеський національний медичний університет

Резюме: у роботі представлено літературні дані щодо методів отримання та дослідження мукоадгезійних таблеток. На прикладах вже впроваджених у фармацевтичне виробництво лікарських засобів наведено композиції діючих речовин з допоміжними. Підбір вибраних допоміжних речовин забезпечує надання таблеткам мукоадгезійних властивостей.

Ключові слова: мукоадгезійні таблетки, полімерні сполуки.

Повідомлення 17. Мукоадгезійні таблетки: характеристика лікарської форми, вимоги, підходи до розробки, дослідження таблеток, підбір допоміжних речовин

Учені в галузі фармації останніх десятиліть у цілому світі намагаються дослідити трансдермальні і трансмукозальні маршрути надходження ліків як альтернативи ін'єкціям. Серед різних місць доставки ліків через слизову оболонку було виявлено, що слизова оболонка порожнини рота є найбільш зручною та легко доступною для місцевої і системної доставки ліків [1]. Переваги даного маршруту – це простота застосування і можливість припинення дії лікарського засобу (ЛЗ) в екстрених станах, а також утримання препарату протягом тривалого часу та застосування його пацієнтами у непритомному стані або з травмами. Введення ліків через слизову оболонку рота дозволяє уникнути їх метаболізму в шлунково-кишковому тракті, а також при першому проходженні через печінку, забезпечити високу біодоступність та швидкість дії. Всмокування препарату відбувається шляхом пасивної дифузії. На відміну від ректальних і трансдермальних систем, об'єм слини в ротовій порожнині забезпечує відносно значну кількість рідини для розчинення ліків [2, 3].

У ротовій порожнині всмоктування ліків може здійснюватися шляхом сублінгвальної (під'язикова), букальної (щічна) або місцевої доставки. Кожна з них відрізняється анатомічною будовою, проникністю та здатністю утримувати певну систему доставки ліків тривалий час [4].

Під'язикова слизова оболонка досить проникна, що забезпечує швидку абсорбцію і біодоступність багатьох препаратів. Вони можуть зас-

тосовуватись у формі таблеток, що швидко розпадаються або м'яких желатинових капсул, заповнених рідким лікарським засобом. Такі лікарські форми створюють дуже високу концентрацію ліків в під'язиковій частині рота, перш ніж вони систематично вивільняться через слизову оболонку [5].

Щічна слизова оболонка є менш проникною, ніж під'язикова і, як правило, не здатна забезпечити швидке поглинання і добру біодоступність препарату. Проте наявність гладких м'язів і відносно нерухомої слизової оболонки для утримання ліків, може використовуватись для стійкої (системної) доставки препарату, тобто сповільненого вивільнення діючої речовини [5].

Місцева доставка до тканин порожнини рота використовується для лікування захворювання пародонту, бактеріальних та грибкових інфекцій, афтозного стоматиту [5].

Отже, для доставки лікарського засобу в порожнині рота потрібен певний тип лікарської форми, щоб вивільнити ліки, які потім будуть дифундувати через слизову оболонку в місцевий кровообіг, а потім – і в системний [4].

«Адгезія» визначається як фіксація двох поверхонь одна до одної. «Біоадгезія» визначається зв'язуванням природного або синтетичного полімеру з біологічним субстратом. Якщо останній являє собою слизовий шар, то використовується термін «мукоадгезія» [1]. Кілька теорій було висунуто, щоб пояснити механізм полімер-слизових взаємодій, які призводять до мукоадгезії. Почнемо з того, що послідовні події, які відбуваються під час біоадгезії, включають тісний контакт між біоадгезивним полімером і біологічною тканиною через гарну змочуваність

біоадгезивної поверхні і біоадгезивний набряк. Після цього відбувається проникнення біоадгезивного матеріалу в щілини тканин, взаємопроникнення мукоадгезивних полімерних ланцюгів у слизі.

Гідратація полімеру відіграє дуже важливу роль в біоадгезії. Існує критичний ступінь гідратації, необхідної для оптимальної біоадгезії. Якщо є неповна гідратація, активні ділянки адгезії неповністю звільнені та доступні для взаємодії. З іншого боку, надмірна кількість води послаблює клейове з'єднання за рахунок зайвих водневих зв'язків. Під час гідратації існує дисоціація водневих зв'язків полімерних ланцюгів. Тому взаємодія полімеру з водою стає більшою, ніж полімер-полімерна взаємодія, як наслідок полімерні ланцюги стають доступними для проникнення слизу. Після гідратації полімеру відбувається змішування ланцюгових сегментів мукоадгезивного полімеру із слизом. Критичними факторами для цієї моделі мукоадгезії є коефіцієнт дифузії полімеру, часу контакту і контактний тиск. Існує декілька теорій мукоадгезії.

1. **Електронна теорія** заснована на припущенні, що відбувається електронна передача при контакті адгезивного полімеру і глікопротеїну слизу через відмінності в їх електронній структурі. Як наслідок, між ними виникає подвійний електричний шар, а потім розвивається мукоадгезія через сили притягання від перенесення електронів [4, 1].

2. **Теорія адсорбції**. Первинний контакт між двома поверхнями утримується через поверхневі сили, що діють між атомами. У процесі адсорбції беруть участь такі два типи хімічних зв'язків, як первинні ковалентні і вторинні хімічні (електростатичні, Ван-дер-Ваальса, водневі, гідрофобні) [6, 7].

3. **Теорія зволоження** використовується переважно до рідких або з малою в'язкістю біоадгезивних систем. Згідно з цією теорією, адгезивний компонент просочує поверхневі нерівності, твердне і закріплює себе в поверхні. Адгезивна продуктивність цих рідин визначається використанням змочуваності і розтікання; критичні параметри визначаються вимірюванням кута контакту, який повинен дорівнювати або бути близьким до нуля [4, 8].

4. **Теорія дифузії** описує взаємне проникнення ланцюгів полімеру і слизу на достатню глибину для створення адгезійного з'єднання. Сила адгезії зростає із збільшенням ступеня проникнення адгезійних ланцюгів. Даний показник проникнення залежить від коефіцієнта дифузії, гнучкості і природи мукоадгезивних ланцюгів, мобільності і часу контакту [7, 8].

5. **Теорія руйнування** пов'язана з аналізом

сили, необхідної для розділення двох поверхонь після адгезії. Дана теорія не бере до уваги взаємопроникнення або дифузії полімерних ланцюгів. Отже, вона використовується в розрахунках для жорстких або напівжорстких біоадгезивних матеріалів, у яких полімерні ланцюги не проникають в шар слизу [7, 8].

6. **Механічна теорія** розглядає адгезію як заповнення нерівностей на шорсткій поверхні мукоадгезивною рідиною. Крім того, така шорсткість збільшує поверхневу площу, доступну для взаємодії, тим самим допомагає розсіювати енергію і може вважатися найбільш важливим явищем у процесі.

Малоймовірно, що процес мукоадгезії є однаковим у всіх випадках, і тому він не може бути описаним однією теорією. Насправді, всі теорії мають відношення до ідентифікації важливих змін процесу [8]. Крім того, на мукоадгезію впливає низка факторів.

Полімерний фактор: а) якщо *молекулярна маса полімеру* низька, тоді він може краще проникати в слиз. Зростання молекулярної маси до 10000 і вище зменшує мукоадгезивну міцність. Для лінійного полімеру біоадгезія покращується зі збільшенням молекулярної маси, яка залежить від взаємопроникнення і переплетення полімерних ланцюгів; б) *максимальна біоадгезія* вимагає оптимальної *концентрації* біоадгезивного полімеру. У висококонцентрованої системі міцність зчеплення знижується, тому що гнучкі молекули відділяються від середовища. При надто низькій концентрації кількість проникаючого полімерного ланцюга на одиницю об'єму слизу також низька. Концентрація в межах 1–2,5 % може мати підвищений потенціал біоадгезії; в) для досягнення кращої адгезії полімерний ланцюг повинен мати значний ступінь *гнучкості*, яка залежить від в'язкості і коефіцієнта дифузії; г) *полімерний набряк* впливає на мукоадгезивну міцність полімерного компонента. Набряк є результатом взаємопроникнення між полімером і слизом за допомогою водневих зв'язків та/або електростатичної взаємодії; д) *ступінь зв'язування*. Встановлено, що збільшення щільності поперечного дифузного зв'язування води в полімерній сітці при дуже низькій швидкості зумовлює недостатній набряк полімеру і, як наслідок, взаємопроникнення полімеру та слизу зменшується [6, 8].

До **фізичних факторів** належать *pH, прикладена сила і час контакту* ЛФ із слизовою оболонкою. Залежно від методу визначення і швидкості потоку слини оптимізоване значення pH знаходиться в діапазоні 6,5–7,5. Максимальна сила відриву збільшується зі збільшенням часу контакту ЛФ [6, 8].

Також існують **фізіологічні фактори** (зах-

ворування слизової оболонки, зміни слизу). Максимальний період часу, протягом якого мукоадгезивна система прилипає до тканини рота, може обмежуватися регенерацією слизу [6–8].

Основними компонентами мукоадгезивної системи доставки лікарського засобу в ротовій порожнині є активний фармацевтичний інгредієнт, біоадгезивні полімери, захисна мембрана і підсилювачі проникності [7]. Разова доза препарату повинна бути малою. Лікарські засоби, що володіють періодом напіввиведення 2–8 годин, є хорошими кандидатами для контрольованої доставки ліків.

Біоадгезивні полімери відіграють важливу роль в доставці ліків у ротовій порожнині. Вони повинні бути інертними та сумісними з навколишнім середовищем, а їхні продукти розкладання нетоксичними. Полімери повинні швидко приєднуватися до вологої поверхні тканини і володіти будь-якою специфічністю. При зберіганні або під час терміну придатності ЛФ полімер не повинен розкладатися, також бути економічним й доступним на ринку.

Вибирати полімер потрібно виходячи з таких вимог: полімер повинен мати високу молекулярну масу і обмежений розподіл; має бути сумісним з біологічною мембраною і формувати

міцний нековалентний зв'язок із слизовою поверхнею [6, 7]. Зазвичай у фармацевтичній промисловості використовуються біоадгезивні полімери, подані в таблиці 1.

Захисна мембрана відіграє велику роль у прикріпленні біоадгезивних ЛФ до слизової оболонки. Матеріали, які використовують як мембрани, повинні бути інертними і непроникними для препарату і підсилювачів проникнення. Така непроникна перегородка, особливо на букальних біоадгезивних плівках, запобігає втраті ліків і допомагає краще утримувати ЛФ пацієнтові. Зазвичай в мембрани включають такі матеріали: карбопол, стеарат магнію, ГПМЦ, ГПЦ, КМЦ, полікарбофіл тощо [7].

Підсилювачі проникності додають для того, щоб збільшити швидкість проникнення через мембрану або швидкість абсорбції введеного препарату. Вони використовуються для підвищення біологічної доступності лікарських засобів з поганими властивостями. Їх ефективність залежить від фізико-хімічних властивостей препарату, місця розподілу і від того, чи використовується підсилювач окремо або в комбінації. До них відносять жовчні кислоти, жирні кислоти, поверхнево-активні речовини, хелати, тіюльовані полімери тощо [4, 1].

Мукоадгезивні лікарські форми для застосу-

Таблиця 1. Класифікація мукоадгезивних полімерів

Критерій	Категорія	Приклад
Джерело одержання	Природне	Агароза, хітозан, желатин, гіалуронова кислота, різні смоли (гуарова і ксантанова камеді, карагенан, пектин і натрій альгінат)
	Синтетичне	<i>Похідні целюлози:</i> карбоксиметилцелюлоза (КМЦ), натрій-КМЦ, гідроксietилцелюлоза (ГЕЦ), гідроксипропілцелюлоза (ГПЦ), гідроксипропілметилцелюлоза (ГПМЦ), метилцелюлоза (МЦ)
		<i>Полімери на основі поліакрилової кислоти:</i> карбопол, полікарбонати, поліакрилова кислота, поліакрилати, полі (2-гідроксietил метакрилат), полі (метакрилат), полі (ізобутилціаноакрилат), співполімер акрилової кислоти і поліетиленгліколь (ПЕГ)
<i>Інші:</i> поліоксietилен, полівініловий спирт (ПВС), полівінілпіролідон (ПВП), тіюльовані полімери		
Розчинність у воді	Водорозчинні	Карбопол, ГЕЦ, ГПЦ, ГПМЦ (у холодній воді), поліакрилова кислота, натрій-КМЦ, натрій альгінат
	Не розчинні у воді	Хітозан (розчинний у розведених водних розчинах кислот), етилцелюлоза, полікарбонати
Заряд молекули	Катіонні	Амінодекстран, хітозан, диметиламіноетил-декстран, триметилхітозан
	Аніонні	Хітозан-ЕДТА, КМЦ, пектин, карбопол, поліакрилова кислота, полікарбонати, альгінат натрію, натрій-КМЦ, ксантанова камедь
	Неіонні	Гідроксietил крохмаль, ГПЦ, поліетиленоксид, ПВС
Зв'язок	Ковалентний	ПВП, склероглюкан
	Водневий	Ціаноакрилат
Сила біоадгезії	Електростатична взаємодія	Акрилати (гідроксietильований метакрилат, поліметакрилова кислота, карбопол, полікарбонати, ПВС, хітозан

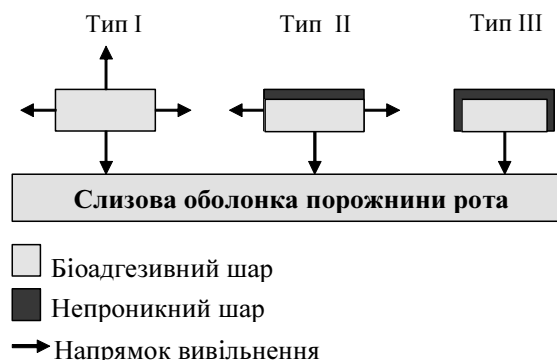
вання в порожнині рота бувають трьох типів:

I тип. Це одношарові лікарські форми, які мають кілька спрямованих вивільнень лікарського засобу. Одним з недоліків цього типу лікарської форми у тому, що значно втрачається препарат через ковтання.

II тип. В цьому випадку на верхню частину лікарської форми накладається біоадгезивний непроникний захисний шар для запобігання втратам від верхньої поверхні ЛФ в порожнині рота.

III тип. Це односпрямована лікарська форма для вивільнення лікарського засобу. Втрата препарату в даному випадку зводиться до мінімуму, оскільки ЛЗ вивільняється тільки з боку, що прилягає до слизової оболонки рота. Це досягається шляхом покриття кожної сторони ЛФ, за винятком тієї, що знаходиться в контакті із слизовою оболонкою рота [6].

Отже, використовуючи наявні технології, можна одержати одно- або двошарові таблетки, від цього залежить напрямленість дії ЛЗ. Тому по-



передньо змішана з допоміжними речовинами таблетована суміш піддається одноразовому або подвійному прямому пресуванню. Також можна використовувати метод вологої грануляції [2, 9–11]. Деякі приклади біоадгезивних таблеток та використовуваних полімерів як допоміжних речовин наведені в таблиці 2.

Жодна технологія досі не була розроблена

Таблиця 2. Приклади застосування допоміжних полімерних речовин у складі мукоадгезивних лікарських засобів

Лікарський засіб 1	Використаний полімер 2	Джерело 3
<i>Антигіпертензивні засоби</i>		
Метопрололу тартрат	Альгінат натрію, карбопол 934Р	12
Атенолол	Карбопол 934Р, ГПМЦ	13
Лабеталол гідрохлорид	Ксантанова камедь, натрій деоксигліколят, етилцелюлоза	14
	Хітозан, ГПМЦ К4М	15
Небіволол	ГПМЦ К15М	16
	Альгінат натрію, Карбопол 974Р	17
Карведилол	Натрій-КМЦ, Methocel К15М	18
	Карбопол 974Р, хітозан	19
Тимолол малеат	Карбопол 934Р і натрій-КМЦ	20, 38
Лізиноприл	Карбопол 934Р, ГПМЦ К4М	21
	Карбопол 934Р, ГПМЦ К4М, етилцелюлоза	22
Периндоприл	Поліетиленоксид (ПЕО), карнаузький	23, 39
Лозартан	ПЕО 303	24
Дилтіазем гідрохлорид	Карбопол-934, ГПМЦ	10
	Карбопол 934Р, натрій-КМЦ, ГПМЦ і натрію альгінат	25
Гідралазину гідрохлорид	Ксантанова камедь, ГПМЦ К4М, Карбопол 974 Р, етилцелюлоза	26
<i>Гіполіпідемічні засоби</i>		
Симвастатин	ГПМЦ, натрій-КМЦ К4М, етилцелюлоза	2, 40
Аторвастатин кальцію	Карбопол, натрій-КМЦ	27
Розувастатин кальцію	Хітозан, мікрокристалічна целюлоза	28
<i>Нестероїдні протизапальні засоби</i>		
Флурбіпрофен	Хітозан, натрій-КМЦ	9
Кеторолак трометамін	Карбопол 934 і натрій-КМЦ	29
Піроксикам	ГПМЦ К4М, карбопол 934	30
<i>Гіпоглікемічні засоби</i>		
Репаглінід	Хітозан, натрій-КМЦ	31
Гліпізид	ГПМЦ К4М, ГПМЦ К100М, карбопол 71 G	32

1	2	3
<i>Інші лікарські засоби</i>		
Тизанідину гідрохлорид	Гуарова камедь, ПВП К30	33
Баклофен	Натрій-КМЦ, Methocel K15M	34
Домперідон	ГПМЦ К100М, Карбопол 934Р, натрій-КМЦ	11
Сальбутамолу сульфат	Карбопол 940, ПЕО	37
Офлоксацин	Карбопол 934Р, натрій-КМЦ	35
Фамотидин	ГПМЦ К4М, трагакант	36
Ітоприд	Карбопол 71G, поліетиленгліколь WSR-303, хітозан (86 % ацетильований)	41
Лідокаїн	Kollidon SR, Carbopol 934Р, ГПМЦ	43
Суматриптан сукцинат	Натрій-КМЦ, Карбопол 974	42

спеціально для аналізу мукоадгезії. Більшість доступних тестів були адаптовані з іншими раніше існуючими методами.

Таблетовані суміші досліджують за такими показниками: насипна густина та густина після усадки порошоків, співвідношення Гауснера, показник стисливості і кут природного укусу [15].

Біоадгезивні системи доставки ліків (таблетки) досліджуються за такими показниками: стійкість таблеток до роздавлювання, однорідність маси, середня маса, товщина, стиранисть, рН поверхні, індекс набухання, тест на розчинення *in vitro*, сила адгезії, час мукоадгезії, дослідження вивільнення препарату *in vitro*, стабільність [2, 9–37, 44–47].

Згідно з Доповненням 2 ДФУ, оромукозні лікарські засоби являють собою тверді, м'які або рідкі лікарські засоби, що містять одну або більше діючих речовин: призначені для застосування в порожнині рота і/або горла для отримання місцевої або системної дії [48]. Сюди ж відносять сублінгвальні та защічні (букальні) таблетки, які являють собою тверді однодозові лікарські засоби для застосування під язиком або в порожнині за щокою, відповідно, для одер-

жання системної дії. Вони приготовані пресуванням суміші порошоків або грануляцією в таблетки відповідної форми залежно від передбачуваного застосування. Сублінгвальні і защічні таблетки відповідають загальному визначенню таблеток.

При виробництві сублінгвальних і защічних таблеток мають бути вжиті відповідні заходи, що забезпечують необхідну механічну міцність і стійкість льодяників до роздавлювання і стирання. Якщо немає інших зазначень в окремій статті, має бути проведено подібне випробування на відповідне вивільнення діючої речовини/речовин [48].

Поряд із перевагами мукоадгезивні системи мають і свої недоліки. Наприклад, деякі ліки нестабільні у рН-середовищі ротової порожнини або мають подразнюючу дію на слизову оболонку рота. Також в даному випадку неможливо використовувати лікарські препарати, що мають гіркий або неприємний смак, запах. Мукоадгезивні ліки повинні містити невеликі дози лікарської речовини. Обмеженим також стає приймання їжі і пиття. Існує завжди можливість ковтання лікарської форми пацієнтом [3].

Література

1. Punitha S. Polymers in mucoadhesive buccal drug delivery system – a review / S. Punitha, Y. Girish // International Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2010. – Vol. 1, Iss. 2. – P. 170–186.
2. Hasanthi D. Formulation and evaluation of sustained release buccal tablets of Simvastatin for unidirectional release / D. Hasanthi, J. N. Suresh Kumar // International Journal of Research in Pharmaceutical and Nano Sciences. – 2013. – Vol. 2, Iss. 6. – P. 704–713.
3. Mucoadhesive drug delivery systems-an unusual maneuver for site specific drug delivery system / Sanket D. Gandhi, Priyanka R. Pandya, Rahul Umbarkar [et al.] // An International Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2011. – Vol. 2, Iss. 3. – P. 132–152.
4. Anay R. Patel. Mucoadhesive buccal drug delivery system / Anay R. Patel, Dhagash A. Patel, Sharad V. Chaudhry // International Journal of Pharmacy & Life Sciences. – 2011. – Vol. 2, Iss. 6. – P. 848–856.
5. Mucosa as a route for systemic drug delivery / S. Sangeetha, D. Nagasamy Venkatesh, P.N. Krishan [et al.] // Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. – 2010. – Vol. 1, Iss. 3. – P. 178–187.
6. Gite Shital Shridhar. Mucoadhesive buccal drug delivery: an overview // Gite Shital Shridhar, Shinkar Dattatraya Manohar, Saudagar Ravindra Bhanudas // Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research. – 2013. – Vol. 3, Iss. 4. – P. 319–332.
7. Raghavendra Rao N. G. Overview on buccal drug delivery systems / N. G. Raghavendra Rao, B. Shrivani, Mettu

- Srikanth Reddy // *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. – 2013. – Vol. 5, Iss. 4. – P. 80–88.
8. Mucoadhesive drug delivery systems / Flavia Chiva Carvalho, Marcos Luciano Bruschi, Raul Cesar Evangelista [et al.] // *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2010. – Vol. 46, No. 1. – P. 1–17.
9. Manal K. Darwish. Buccal mucoadhesive tablets of flurbiprofen: characterization and optimization / Manal K. Darwish, Aliaa N. Elmehad // *Drug Discoveries & Therapeutics*. – 2009. – Vol. 3, Iss. 4. – P. 181–189.
10. Formulation and in-vitro evaluation of mucoadhesive buccal tablets of diltiazem hydrochloride / R. Manivannan 1, A. Balasubramaniam, D. C. Prem Anand [et al.] // *Research Journal of Pharmacy and Technology*. – 2008. – Vol. 1, Iss. 4. – P. 476–480.
11. Formulation and characterization of domperidone buccoadhesive tablet / Vinod M. Thakare, Umesh T. Jadhao, Bharat W. Tekade [et al.] // *International Journal of Pharmacy*. – 2014. – Vol. 4, Iss. 1. – P. 55–60.
12. Design and evaluation of metoprolol tartrate containing buccal tablets / D. Nagendrakumar, S. B. Shirsand, M. S. Para [et al.] // *Dhaka University Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2011. – Vol. 10, Iss. 2. – P. 101–108.
13. Formulation and evaluation of buccoadhesive tablets of atenolol / Prasad B. Kadam, Remeth J. Dias, Kailas K. Mali [et al.] // *Journal of Pharmacy Research*. – 2008. – Vol. 1, Iss. 2. – P. 193–199.
14. Design and development of buccal drug delivery system for labetalol using natural polymer / G. N. K. Ganesh, Manjusha Pallaprola, K. Gowthamarajan [et al.] // *International Journal of Pharmaceutical Research & Development*. – 2011. – Vol. 3, Iss. 3. – P. 37–49.
15. Jasvir Singh. Design and development of mucoadhesive buccal tablet of labetalol Hydrochloride / Jasvir Singh, Kanu Saini // *International Journal of Pharmaceutical and Biomedical Research*. – 2013. – Vol. 4, Iss. 1. – P. 27–33.
16. Formulation and evaluation of nebivolol mucoadhesive buccal tablet / P. Suresh Kumar, B. Srikanth, T. Satyanarayana [et al.] // *Pharmacologyonline*. – 2011. – № 3. – P. 869–885.
17. Design and evaluation of mucoadhesive bilayer buccal tablets of nebivolol / S. B. Shirsand, G. V. Wadageri, S. A. Raju [et al.] // *RGUHS Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2013. – Vol. 3, Iss. 1. – P. 40–47.
18. Vijaya Kumar S. Preformulation study of buccoadhesive monolayered tablets of carvedilol / S. Vijaya Kumar, B. Stephen Rathinaraj, Ganesh Sheshrao Bangale // *International Journal of Pharma and Bio Sciences*. – 2010. – Vol. 1, Iss. 2. – P. 1–10.
19. Swapnil R. Chaudhari. Design and in-vitro evaluation of mucoadhesive buccal tablets of carvedilol / Swapnil R. Chaudhari, Amol A. Harsulkar // *International Journal of Pharmtech Research*. – 2012. – Vol. 4, Iss. 4. – P. 1827–1833.
20. Design and evaluation of timolol maleate mucoadhesive buccal tablets / S. B. Bhanja, P. Ellaiah, S. K. Martha [et al.] // *International Journal of Pharmacy and Health Sciences*. – 2010. – Vol. 1, Iss. 2. – P. 100–108.
21. Design and evaluation of controlled release mucoadhesive buccal tablets of lisinopril / Guda Aditya, Ganesh Kumar Gudas, Manasa Bingi [et al.] // *International Journal of Current Pharmaceutical Research*. – 2010. – Vol. 2, Iss. 4. – P. 24–27.
22. Buccal tablets of lisinopril by direct compression method for buccal drug delivery / Prasanth Vasanth Viswanadhan, Anand Padole, Abin Abraham [et al.] // *International Research Journal of Pharmaceuticals*. – 2012. – Vol. 2, Iss. 2. – P. 30–38.
23. Design and in vitro evaluation of mucoadhesive buccal tablets of perindopril prepared by sintering technique / Bhanja Satyabrata, P. Ellaiah, Mohanty Chandan [et al.] // *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. – 2010. – Vol. 3, Iss. 4. – P. 1–10.
24. Bhaskar J. Formulation and evaluation of losartan potassium buccal tablets / J. Bhaskar, M. Jagadish Naik // *International Journal of Chemical and Pharmaceutical Sciences*. – 2011. – Vol. 2, Iss. 2. – P. 69–73.
25. Formulation and evaluation of controlled-release diltiazem hydrochloride buccoadhesive tablets / Ravikumar, Sachin R. Patil, M. B. Patil [et al.] // *Der Pharmacia Lettre*. – 2010. – Vol. 2, Iss. 1. – P. 48–60.
26. Muthukumaran M. Development and optimization of hydralazine hcl sustained release mucoadhesive buccal tablets using 2³factorial design / M. Muthukumaran, D. Dhachinamoorthi, K. B. Chandra Sekhar // *International Journal of Advanced Pharmaceutical Genuine Research*. – 2013. – Vol. 1, Iss. 2. – P. 20–32.
27. Development and evaluation of buccoadhesive drug delivery system for Atorvastatin calcium / Asha S. John, B. P. R. Sathesh, Goli Divakar [et al.] // *Journal of Current Pharmaceutical Research*. – 2010. – Vol. 1. – P. 31–38.
28. Chemate Satyam Z. Formulation and evaluation of mucoadhesive sublingual tablet of rosuvastatin calcium / Z. Chemate Satyam, S. Kapare Parmeshwar, S. Damale Pallavi // *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. – 2014. – Vol. 6, Iss. 8. – P. 375–383.
29. Marwa Shukr. Development and evaluation of ketorolac tromethamine mucoadhesive buccal tablets // Marwa Shukr, Amal Abdel Reheem // *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. – 2014. – Vol. 6, Iss. 8. – P. 294–298.
30. Formulation and in-vitro evaluation of buccal tablets of piroxicam / S. Velmurugan, B. Deepika, K. Nagaraju [et al.] // *International Journal of PharmTech Research*. – 2010. – Vol. 2, Iss. 3. – P. 1958–1968.
31. Formulation and in-vitro evaluation of microcrystalline chitosan based buccoadhesive bilayered tablets of repaglinide / Manoj K. Singh, S. K. Prajapati, Alok Mahor, [et al.] // *International Journal of Pharmaceutical & Biological Archives*. – 2011. – Vol. 2, Iss. 4. – P. 1282–1290.
32. Design and characterization of sustained release mucoadhesive tablets of glipizide & a comparison with marketed tablet / Rao G. Umamaheswara, K. T. Dhanya, Gunti Gowtham Raj [et al.] // *Novel Science International Journal of Pharmaceutical Science*. – 2012. – Vol. 1, Iss. 8. – P. 621–627.
33. Development and in vitro evaluation of mucoadhesive buccal tablets of tizanidine hydrochloride using natural polymer guar gum / Basawaraj S. Patil, Sandeep S. Tate,

Uendra Kulkarni [et al.] // An International Journal of Advances In Pharmaceutical Sciences. – 2011. – Vol. 2, Iss. 2-3. – P. 189–198.

34. Formulation and evaluation of mucoadhesive tablets of baclofen / B.Gavaskar, E.Venkateswarlu, D.Kumaraswamy [et al.] // International Journal of Pharmacy&Technology. – 2010. – Vol. 2, Iss. 2. – P. 396–409.

35. Ananda Babu J. Novel site specific delivery system containing ofloxacin for the treatment of periodontal infection / J. Ananda Babu, T. Ayyappan, T. Vetrichelvan // Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. – 2011. – Vol. 2, Iss. 1. – P. 590–602.

36. Formulation and evaluation of mucoadhesive tablets of famotidine / Goswami Dhruva Sankar, Goyal Sandeep, Goyal Deepak [et al.] // Journal of Pharmaceutical and Biomedical Sciences. – 2011. – Vol. 12, Iss. 13. – P. 1–3.

37. Design and in-vitro evaluation of muco-adhesive buccal tablets of salbutamol sulphate / B. Srinivas, Chandan Mohanty, Pritosh Pattanaik [et al.] // International Journal of Pharmacy and Biological Sciences. – 2011. – Vol. 1, Iss. 3. – P. 240–245.

38. Formulation and in vitro evaluation of mucoadhesive buccal tablets of timolol maleate / Satyabrata Bhanja, P. Ellaiah, Sujit Kumar Martha [et al.] // International Journal of Pharmaceutical and Biomedical Research. – 2010. – Vol. 1, Iss. 4. – P. 129–134.

39. Design and in vitro evaluation of mucoadhesive buccal tablets of perindopril prepared by sintering technique / Bhanja Satyabrata, P. Ellaiah, Mohanty Chandan [et al.] // International Journal of pharmtech Research. – 2010. – Vol. 2, Iss. 3. – P. 1810–1823.

40. Formulation and evaluation of bioadhesive buccal tablets of simvastatin / B. Agaiah Goud, S. Kumara Swamy, V. Praveen Kumar // Journal of Advanced Pharmaceutical Sciences. – 2011. – Vol. 1, Iss. 1. – P. 29–38.

41. Development and in vitro evaluation of sustained

release mucoadhesive tablets of itopride hydrochloride / Santosh U. Zate, Jaywant N. Pawar, Pramod R. Shinde [et al.] // World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. – 2014. – Vol. 3, Iss. 6. – P. 1181–1200.

42. Shaik Afreen sultana. Formulation and evaluation of mucoadhesive buccaltablets of sumatriptan succinate / Shaik Afreen sultana // International Journal of Pharmacy & Therapeutics. – 2013. – Vol. 4, Iss. 2. – P. 98–110.

43. Preparation and characterization of lidocaine double layer buccal tablet using mucoadhesive Carbopol® polymers / Nahid Sharmin, Md.Elias-Al-Mamun, Md.Saiful Islam [et al.] // Dhaka University Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2011. – Vol. 10, Iss. 1. – P. 29–34.

44. Roychowdhury Santanu. A Review on Buccal Mucoadhesive Drug Delivery Systems / Santanu Roychowdhury, Rajesh Gupta, Sourav Saha // Indo-Global Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2011. – Vol. 1, Iss. 3. – P. 223–233.

45. Buccal bioadhesive drug delivery system: an overview / K. V. Patel, N. D. Patel, H. D. Dodiya [et al.] // International Journal of Pharmaceutical & Biological Archives. – 2011. – Vol. 2, Iss. 2. – P. 600–609.

46. Recent advances in mucoadhesive buccal drug delivery systems and its marketed scope and opportunities / K. P.Sampath Kumar, Debjit Bhowmik, Amitsankar Dutta [et al.] // Critical Review in Pharmaceutical Sciences. – 2012. – Iss. 1. – P. 79–93.

47. H. Shah Viral. Design and evaluation of thiolated chitosan based mucoadhesive and permeation enhancing bilayered buccal drug delivery system / H. Shah Viral, Shelat Pragna, B. Shah Gaurang //African Journal of Pharmacy and Pharmacology. – 2012. –Vol. 6, Iss. 7. – P. 491–501.

48. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Доповнення 2. – Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. – 620 с.

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ СОЗДАНИЯ,

ПРОИЗВОДСТВА И ИССЛЕДОВАНИЯ ТАБЛЕТИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

О. И. Гордиенко¹, Л. В. Вронска², О. А. Мельник³, Т. А. Грошовый²

¹Чертковский государственный медицинский колледж

²Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

³Одесский национальный медицинский университет

Резюме: в работе представлены литературные данные о методах получения и исследования мукоадгезивных таблеток. На примерах уже внедренных в фармацевтическое производство лекарственных средств приведены композиции действующих веществ со вспомогательными. Подбор выбранных вспомогательных веществ обеспечивает таблеткам мукоадгезивные свойства.

Ключевые слова: мукоадгезивные таблетки, полимерные соединения.

MODERN STATE OF CREATION, PRODUCTION AND RESEARCH OF DRUGS

O. I. Gordienko¹, L. V. Vronska², O.A. Melnyk³, T. A. Groshoviy²

¹State Medicine College Chortkiv

²Ternopil State Medical University by I.Ya.Horbachevsky

³Odesa National Medical University

Summary: the literature data about research and methods of mucoadhesive tablets have presented. The examples of compositions of active ingredients with excipients are given for implemented in pharmaceutical manufacturing drugs. Selection of these excipients shall provide tablets mucoadhesive properties.

Key words: mucoadhesive tablet, polymer compound.

Отримано 25.03.2015