

Рекомендована д. фармац. наук, проф. Д. І. Дмитрієвським
УДК 615.453.6.014/07
DOI 10.11603/2312-0967.2015.3.4935

СУЧАСНИЙ СТАН СТВОРЕННЯ, ВИРОБНИЦТВА ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ТАБЛЕТОВАНИХ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

©М. Б. Демчук, С. М. Гурєва¹, Т. А. Грошовий

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

¹ПАТ «Фармак»

Резюме: узагальнено літературні джерела щодо технологічних аспектів одержання пелет, особливостей пресування пелет з метою отримання мультипартикулярних систем.

Ключові слова: пелети, методи отримання пелет, пресування пелет, мультипартикулярні системи.

Повідомлення 19. Сучасний стан розробки та дослідження мультипартикулярних пелетних систем.

В останні роки у фармацевтичній галузі зріс інтерес до створення оральних систем доставки з модифікованим вивільненням лікарської речовини. Характерною ознакою таких систем є забезпечення терапевтичного рівня діючої речовини протягом тривалого терміну або у певному місці (біологічне середовище). Перевагою таких систем є низькі флуктуації рівня діючої речовини у крові. Завдяки поліпшенню біодоступності лікарської речовини, зниженню частоти її прийому і дози відкриваються можливості підвищення ефективності та зменшення негативних проявів фармакотерапії [1].

Серед сучасних лікарських форм з модифікованим вивільненням активної субстанції є як монопартикулярні лікарські форми (матриксні та покриті таблетки, м'які та тверді желатинові капсули), так і мультипартикулярні лікарські форми (пелети) [2].

Мультипартикулярні пелетні системи (MUPS – multiple unit pellet system) є новою технологією оральних мультичастотних систем доставки ліків, що складаються з багатьох частинок (пелет) та призначаються у вигляді таблеток. Мультипартикулярні пелетні системи характеризуються більш відтворюваними фармакокінетичними параметрами порівняно з звичайними лікарськими формами. MUPS – системи проявляють значну перевагу при цільовій доставці лікарських засобів, стабільності, комплаєнсі та є економічно вигіднішою формою порівняно з іншими лікарськими формами [3].

Кожна окрема частинка в MUPS – системі проявляє свої власні характеристики вивільнення і додатково сприяє терапевтичній активності продукту. Стиснення цих субодиноць, не торкаючись їх індивідуальних профілів вивільнення, є серйозною проблемою тех-

нології, оскільки ущільнення субодиноці може призвести до структурних змін в покритті і, отже, змінити вивільнення АФІ. Зміни в структурі частинок, індуковані стисненням, залежать від багатьох факторів, наприклад, від типу і кількості покриття, властивостей і структури підкладки пелет і включення частинок наповнювача.

Іншими проблемами при виготовленні таблеток з пелет є зміна маси, низька стійкість до роздавлювання та стирання. Для запобігання змінам частинок розробники включають у склад наповнювач із захисними властивостями [3].

Пелети застосовують у розробці ородисперсних та кишковорозчинних таблеток, а також ліків, які забезпечують модифіковане та контрольоване вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) [1].

Пелети – тверда лікарська форма, яка представляє собою окремі сферичні або напівсферичні гранули з діаметром 500 – 1500 мкм. Історія їх створення пов'язана із двома важливими тенденціями розвитку фармацевтичної технології: розробкою твердих желатинових капсул як альтернативи таблеткам, а також становленням біофармації та концепцій модифікованого вивільнення [4].

У 1949 р. науковцями Smith Kline & French запропоновано використання пелет, що містили АФІ для заповнення капсул. Сферичні частинки забезпечують оптимальне змішування і плинність, що робить їх ідеальними для заповнення твердих капсул [5].

З 1950 року сформовано концепції щодо оптимального контролю за вивільненням АФІ в шлунково-кишковому тракті, з врахуванням локалізації та часу вивільнення. Зокрема, необхідність забезпечення уповільненого вивільнення протягом доби привела до розробки сумішей, компоненти яких були задані в різній кількості для утворення пролонгованого покриття, а також, щоб активні речовини вивільнялися

відповідно в різні періоди часу. Пелети з їх відтворюваною, гладкою поверхнею були оптимальним вибором. Ці дві причини стали основою для розробки численних лікарських препаратів на основі пелет [6].

Фармацевтичні виробники проявляють значну зацікавленість у розробці пелет через низку причин:

- запобігання сегрегації агломерованих компонентів, що дозволяє покращити однорідність вмісту;
- запобігання пилоутворенню, в результаті чого покращується безпека виробництва;
- підвищення насипної густини та зменшення насипного об'єму;
- задана форма та маса покращують зовнішній вигляд продукту;
- хороша плинність дозволяє покращити технологічні властивості продукту;
- краща міцність та стираність пелет;
- співвідношення між площею поверхні та об'ємом забезпечує ідеальну форму для нанесення покриття та застосування контрольованого вивільнення ЛЗ із пелет [5].

Проте часто пелети не можуть бути спресовані у таблетки, тому що вони занадто жорсткі (міцні). У цьому випадку гранули інкапсулюють. Виробництво пелет є вартісним процесом та вимагає вузькоспеціалізованого обладнання. Контроль процесу виробництва є доволі складним (наприклад, кількість води, що додається відіграє вирішальне значення для якості гранул і дуже легко може відбутися їх перезволоження).

Існують численні процедури для пелетизації з двома принципово конкуруючими концепціями. З одного боку, використовують цукрові сфери, які потім покривають активною речовиною, а з іншого, проводять гранулювання АФІ/наповнювач. Виробники отримують системи з модифікованим вивільненням двома основними шляхами – нанесення оболонки на непокриту пелети або внесення АФІ в полімерну матричну систему, отримані пелети таблетують. Виділяють наступні методи отримання пелет: екструзії/сфероїдизації.

Метод екструзії-сферонізації виконується в декілька стадій. Спочатку порошкову суміш з лікарських речовин і наповнювачів зволожують розчином зв'язуючої речовини, перемішують і вологу масу продавлюють через сито екструдера. Утворюються циліндричні екструдати, які згодом розбиваються на дрібні циліндричні частинки і округляються в сферичні гранули за допомогою швидкообертаючих фрикційних дисків (сферонізація), сушать. Процес екструзії в поєднанні із сферонізацією працює паралельно або послідовно. Не кожний зволожений порошок або суміш порошоків можна успішно екстрадувати і сферонізувати. Зволожена маса повинна бути однорідною, а протягом процесу екструзії володіти плинністю і самозмашувальними властивостями при продавлюванні. Отримані частинки не повинні прилипати одна до однієї, бути достатньо крихкими [5].

Мікрокристалічна целюлоза (МКЦ) є золотим стандартом для виробництва сферичних частинок методом екструзії/сферонізації. МКЦ має необхідні реологічні властивості, щільність і пластичність, що дозволяє створювати міцні пелети. Тим не менш, використання МКЦ при створенні пелет має низку обмежень: тривале вивільнення погано розчинних лікарських препаратів, хімічна несумісність з деякими речовинами, адсорбція лікарських засобів на волокнах МКЦ [7].

Отримано пористі пелети з МКЦ екструзією-сферонізацією з використанням як зволожувачів води і суміші води із спиртом ізопропіловим і подальшою ліофілізацією при температурах до -30° , -80° і -197° . Встановлено, що пористість пелет збільшується зі зниженням початкової температури заморожування і при обробці зволожуючою рідиною на стадії екструзії. Більш симетричний розподіл пор за розміром у пелетах, які отримані з використанням водного розчину ізопропанолу і модифікованих при -197° [8].

Проведено дослідження із визначення критичних параметрів і типу екструдера, який дає кращі результати з точки зору продуктивності і якості пелет, а також проявляє найменший вплив на ці ж показники і дозволяє коригування змінних сферонізації для поліпшення властивостей пелет. Радіальний екструдер – простий у використанні з високою надійністю та гнучкістю найбільшою мірою відповідає вимогам для розробки та широкого впровадження методу екструзії-сферонізації [9].

Запропоновано технологію кишковорозчинних пелет кислоти ацетилсаліцилової, які виготовляли методом екструзії. Кислоту стеаринову та кислоту пальмітинову використовували як кишковорозчинний матеріал для покриття. Пелети з покриттям показали незначне вивільнення лікарського засобу при кислому рН. При більш високому значенні рН спостерігалось поступове збільшення вивільнення лікарського засобу. При прирості плівки більше 7,5 % отримували кишковорозчинну лікарську форму [10].

Пелети широко використовують для підвищення biodоступності лікарських засобів, що піддаються метаболізму в печінці. Розроблено пелети з ванфлаксаміном гідрохлоридом із метою уникнення швидкого метаболізму та пролонгації дії. Для отримання пелет методом екструзії/сферонізації використовували гідроксипропілметилцелюлозу (ГПМЦ), МКЦ і Eudragit NE 30D як покриття [11].

На прикладі верапамілу гідрохлориду, який належить до слабоосновних речовин, проведені дослідження із створення пелет з пролонгованим вивільненням АФІ. Слабоосновні лікарські препарати мають більш високу розчинність при низькому значенні рН, при більш високому значенні рН в ділянці кишки biodоступність таких препаратів суттєво знижується. Найкращий профіль вивільнення діючої речовини протягом 24 год спостерігається при використанні ЕЦ

та ГПМЦ Е5 у співвідношенні (4:1), Eudragit NE30D як покриття пелет і кислоти фумарової як речовини для створення мікросередовища [12].

Для фуросеміду, який має низьку біодоступність і короткий період напіввиведення, проведені дослідження із створення пролонгованої форми шляхом отримання пелет методом екструзії/сферонізації. Як допоміжні речовини використовували МКЦ та Eudragit L-100 [13].

Отримано кишковорозчинні пелети флурбіпрофену методом екструзії/сферонізації. Як покриття використовували Eudragit L 100-55, який захищав пелети в кислому середовищі та Eudragit RS30D для досягнення пролонгованого вивільнення діючої речовини протягом 12 годин [14].

З метою уникнення місцевого подразнення шлунково-кишкового тракту розроблено ентеросолюбільні пелети піроксикаму, які отримували з використанням кишковорозчинних полімерів Eudragit L 100, ацетилфталілцелюлози (АФЦ) і фталату ГПМЦ методом екструзії/сферонізації. Пелети з використанням Eudragit L100 дали найкращий результат щодо вивільнення у фосфатному буфері [15].

Проведені дослідження із створення мікропористих пелет з дронедароном методом екструзії/сферонізації з метою контрольованого вивільнення АФІ. Як допоміжні речовини використовували суміш МКЦ 101 та натрію хлориду, оптимальне співвідношення яких складає 7:3 [16].

При створенні пелет верапамілу гідрохлориду методом екструзії/сферонізації досліджували вплив органічних кислот на вивільнення лікарської речовини з таблеток. Органічні кислоти були використані як рН-регулятор всередині пелет для створення постійного мікросередовища і збільшення розчинності препарату в слаболужному середовищі. Пелети, що містили кислоту фумаролу, показали краще вивільнення і розчинність препарату порівняно з кислотою яблучною [17].

Метод грануляції розпилювальним висушуванням. Процес проводять безперервно в грануляторі з псевдозрідженим шаром. Він полягає у напилени розчину для гранулювання на попередньо приготовлену суміш АФІ, наповнювачів та розпушувачів, які потім швидко сушать у струмені гарячого повітря.

Якість отриманих гранул залежить від параметрів обладнання: форми камери гранулятора, пластини розподілу повітря, висоти сопла, позитивного або негативного робочого тиску; параметрів продукту: типу і кількості зв'язуючого розчину, концентрації і температури розчину для гранулювання, властивостей вихідних матеріалів (псевдозрідження, гідрофобність); параметрів процесу: швидкості додавання зв'язуючого розчину, температури в псевдозрідженому шарі, витрат псевдозрідженого повітря, температури, обсягу і вологості повітря, типу сопла і кута розпилення, розміру крапель [5].

Метод роторної грануляції. Роторна грануляція є одним з найсучасніших методів виробництва сфероїдів, який може проводитися у відцентровому грануляторі, грануляторі з псевдозрідженим шаром, роторно-рідинному грануляторі, роторному грануляторі. Незалежно від обладнання, всі вони мають обертовий диск, який забезпечує відцентрову силу, яка кидає сфери у напрямку до стінки камери. Повітря через щілину між диском і стінкою камери переміщує частинки у вертикальному напрямку. Із збільшенням відстані від щілини сила зменшується і гранули потрапляють на дно диску. Відцентрова сила залежить від швидкості обертання диска, тоді як вертикаль, по якій рухаються частинки, залежить від швидкості і об'єму повітря. Комбінована дія трьох сил генерує спіральний звивистий рух матеріалу. Після грануляції можна наносити покриття на гранули шляхом псевдозрідженого висушування чи диспергування [6].

Метод рідинного чи суспензійного нашарування. Отримання пелет з використанням нашарування розчину доречне при дозуванні з малою кількістю лікарської речовини. Суть цього методу полягає в отриманні послідовних шарів із розчинів або суспензій лікарських і зв'язувальних речовин на сферичних ядрах, якими можуть бути кристали або гранули лікарських або допоміжних речовин. Нашарування суспензії або розчину препарату на дрібний матеріал (зазвичай, грубий кристал) дозволяє отримати гранули, які є однорідними за розмірами і, як правило, володіють дуже хорошою морфологічною поверхнею. Ці характеристики особливо бажані, коли гранули будуть покриті з метою досягнення контрольованого вивільнення.

Метод порошкового нашарування полягає в нанесенні послідовних шарів сухого порошку лікарської речовини з наповнювачами або без них за допомогою зв'язувального розчину на попередньо сформовані ядра сферичної форми. Для одержання пелет цим способом застосовують звичайні дражувальні котли, відцентрові гранулятори з псевдозрідженим шаром і установки для покриття оболонкою типу Вурстер. Для виробництва пелет методами нашарування лікарська речовина має бути тонко здрібненою, інакше знадобиться значна кількість зв'язувальної речовини, а пелети будуть одержані з низьким вмістом лікарської речовини в «товстому» шарі допоміжних речовин [5, 6].

Проведені дослідження із створення пелет пролонгованої дії з ацеклофенаком шляхом нашарування діючої речовини на цукрові сфери. Як ентеросолюбільного покриття використовували гідрофобні полімери ЕЦ і Kollicoat SR-30D, які наносили в апараті псевдозрідженого шару. Вивчені полімери забезпечували пролонговане вивільнення ацеклофенаку (97,17 %) протягом 10 годин [18].

Отримані пелети домпередону шляхом нашарування порошкоподібної лікарської речовини на цу-

крові ядра. При цьому утворювалось декілька шарів лікарської речовини, які були покриті різними полімерами для досягнення модифікованого вивільнення [19].

Розроблено пелети ніфедипіну методом нашарування порошку з використанням двох полімерів Eudragit E-100 і Eudragit RS-100, які в різних співвідношеннях забезпечували бажаний профіль вивільнення, в двох різних шарах. Кращі результати отримали при використанні комбінації Eudragit E-100 і Eudragit RS-100 разом із PEG 6000 і SLS [20].

Метод розпилювального висушування має обмежене застосування в розробці пелет для фармацевтичного застосування. Під час розпилювального висушування, розчин або суспензія лікарської речовини із/без наповнювачів розпорошується в потік гарячого повітря, утворюючи сухі сферичні частинки. Хоча цей метод придатний для розробки пелет з контрольованим вивільненням, як правило, використовується для поліпшення швидкості розчинення і, отже, біодоступності погано розчинних ліків. Крім того, цей метод застосовується для отримання термочутливих фармацевтичних препаратів: амінокислот, антибіотиків, кислоти аскорбінової, екстрактів печінки, пепсину і ферментів, білкового гідролізату і тіаміну.

Частки порошку висушені розпиленням однорідні, приблизно сферичної форми, майже однакові за розміром. Конструкція та експлуатація розпилювальної сушарки може впливати на велику кількість характеристик кінцевого продукту, наприклад, розмір часток і розподіл за розмірами, щільність, пористість, вміст води, плинність і крихкість [5, 6].

Для зменшення подразнювальної дії езомепразолу магнію проведені дослідження із створення кишковорозчинних пелет з використанням техніки псевдозрідженого шару. Ентеросолюбильні пелети, які забезпечили кращі технологічні показники, кінетику вивільнення та стабільність АФІ отримали при використанні плівкоутворювача на основі співполімеру кислоти метакрилової (тип С) – Eudragit L30 – D55 [21].

Метод охолодження аерозолу (спрею). Ця техніка є дуже схожою до методу розпилювального висушування. АФІ диспергують або розчиняють у гарячих розплавах камеді, восків, жирних кислот та ін. Потім дисперсію розпилюють в потоці повітря чи інших газів з температурою нижче температури плавлення компонентів рецептури, отримуючи сферичні застигли гранули. Пелети, отримані цим методом, можуть бути використані для виготовлення лікарських форм з пролонгованим вивільненням діючих речовин [5, 6].

Процес пресування пелет у таблетки вимагає дослідження багатьох чинників, адже правильно підібрані тип полімеру, допоміжні речовини для покриття, тип та концентрація пластифікаторів є необхідними умовами для збереження бажаного профілю вивільнення після таблетування [3].

Плівки ЕЦ за природою є ламкими та характеризуються слабкими механічними властивостями, навіть при наявності пластифікатора, незалежно від системи нанесення покриття – водної або неводної [22, 23]. Так були виявлені пошкодження покриття та суттєве підвищення вивільнення лікарської речовини при таблетуванні пелет, покритих ЕЦ [24].

Плівкові покриття, нанесені з органічних розчинників, були механічно стабільнішими протягом пресування на відміну від водних дисперсій (Aquacoat® ECD, Surelease®). Пресування пелет, покритих з водної дисперсії Surelease, призводило до формування таблеток, що не розпадалися, і таким чином принцип мультипартикулярності був порушений. З іншого боку, вивільнення було швидшим, порівняно з непресованими пелетами [25].

Важливим при пресуванні пелет є також вибір допоміжних речовин, які повинні відігравати роль буфера та заповнювати порожнини між пелетами, запобігаючи їх руйнуванню. Пелети фенілпропаноламіну гідрохлориду, одержані в роторному грануляторі, покривали розчином Eudragit® RS 100 та пресували з додаванням 30 % МКЦ.

Спроби зменшення механічного тиску на полімерне покриття при пресуванні таблеток були здійснені в разі багат шарового покриття пелет. Спочатку пелети покривали Aquacoat® ECD, а потім наносили шар з манітолом або МКЦ Avicel 101 як буферним агентом. Було встановлено, що нанесення шару з Avicel 101 є ефективним шляхом усунення проблеми розшарування та досягнення найвищої текучості. Однак проблема деформації пелет та часткової деструкції полімерної оболонки залишалася [26]. Нанесення шару водорозчинного полімеру з високою молекулярною масою (наприклад поліетиленоксиду) між покриттям з ЕЦ та шаром з МКЦ попереджає пошкодження покриття. Автори стверджують, що поліетиленоксид після гідратації та формування гелю «герметизує» тріщини у покритті, що утворилися внаслідок пресування [27].

Пошкодження покриття ЕЦ при таблетуванні пелет більшого розміру було інтенсивнішим порівняно з пелетами меншого діаметра. В разі пресування пелет метопрололу сукцинату жодних суттєвих пошкоджень шару покриття не було виявлено і тому вивільнення з пелет було практично незмінним. Кращі результати одержані при пресуванні пелет теофіліну, покритих ЕЦ мембраною, в разі застосування як буферного агента хітозану з невеликим розміром частинок (від 50 до 150 мкм) порівняно з Avicel PH 102 [28].

Розмір частинок допоміжних речовин є одним з найважливіших факторів, які впливають на характеристики розчинення. Використання частинок меншого розміру (до 70 мкм) асоціюють із ефективнішим захистом покритих оболонкою ядер. Менші за розміром частинки всіх інгредієнтів відіграють роль буферних агентів, які попереджають пошкодження покриття

тя [29]. Отримано кращі результати при використанні інгредієнтів з частинками більшого розміру при пресуванні пелет еналаприлу ацетату, вкритих мікропористим ацетобутиратом целюлози. Встановлено, що застосування додаткового покриття з ГПМЦ захищає покриття від пошкоджень. Захист стає ефективнішим із зниженням розміру частинок пелет та кількості м'якого захисного шару [30].

При розробці пелет ібупрофену, вкритих оболонкою Eudragit® RL/RS, таблетування проводили з мінімальним використанням допоміжних речовин. Було встановлено, що найбільш придатними є такі плівки, еластичність яких є подібною до первинних (не покритих оболонкою) пелет. В разі еластичності плівок, вищої за еластичність ядра, одержати таблетку було неможливо, навіть при максимальному зусиллі пресування. Недостатня когезія в разі такого покриття пояснюється надмірною еластичністю при знятті зусилля [31].

Досліджено вплив різних допоміжних речовин на таблетування пелет теофіліну, покритих Eudragit® RS. За ступенем пошкодження мембрани допоміжні речовини, що вивчалися, можна розмістити у такій послідовності: ПЕГ 3350 < МКЦ < кросповідон < лактоза < кальцію фосфат. Однак пошкодження покриття зафіксовано в усіх випадках. Вони були мінімальними при використанні суміші 50 % МКЦ, 25 % ПЕГ 3350 та 25 % кросповідону [32].

Характеристика ядер пелет може мати велике значення для забезпечення цілісності плівки. «Тверді» пелети бісакодилу, покриті плівкою з Eudragit® L 30D, краще витримують зусилля пресування та мають менше розривів покриття, ніж «м'які» пелети [33].

При пресуванні пелет слід розглядати можливість пошкодження не тільки покриття, але і самих гранул. Досліджено використання м'яких пелет як амортизуючого агента для захисту пелет, що містять лікарську речовину, від пошкоджень та для запобігання їх розшарування [34,35]. Було встановлено, що м'які пелети більш крихкі та ламкі при низьких зусиллях пресування і здатні утворювати матрицю з деформованого матеріалу. Тріщини та щілини у твердих пелетах утворюються лише при певному критичному значенні тиску, вище якого зміни у поверхневій та внутрішній структурі пелет призводять до зміни профілів

вивільнення [36]. Вміст м'яких пелет, необхідний для забезпечення контролю за процесом розчинення, становить 40 % [37].

Встановлено, що пелети при пресуванні демонструють пластичну деформацію та ламкість, що призводить до утворення компактів з низькою міцністю. Додавання порошкових інгредієнтів до пелет підвищувало механічну міцність таблеток у присутності МКЦ, тоді як додавання прежелатинізованого крохмалю, соєвих полісахаридів і особливо опудрювання магнію стеаратом у концентрації 0,5 %, призводило до зниження механічної міцності таблеток. Порошкова форма МКЦ мала властивості, відмінні від пелет. Утворення компакту, що характеризувався високою міцністю, відбувалося за рахунок пластичної деформації. При використанні водної дисперсії Surelease® фіксували зниження межі текучості та підвищення межі міцності порівняно з пелетами без оболонки. Це пояснювалося взаємодією між інгредієнтами та покриттям і утворенням додаткових зв'язків за рахунок пластичної деформації покриття. Підвищення масової частки покриття знижує міцність таблеток. Під дією тиску при пресуванні профіль вивільнення пелет змінюється внаслідок утворення тріщин [38,39].

Оптимізація складу та параметрів процесу плівкового покриття є суттєвою проблемою у розробці нових комерційних фармацевтичних продуктів. Таким чином, комерційно доступними є лише кілька мультипартикулярних таблеткових лікарських форм. Лікарський препарат Belok ZOK являє собою таблетку з вмістом пелет метопрололу сукцинату подовженого вивільнення. При вживанні таблетки швидко розпадаються до поодиноких пелет, вивільнення з яких відбувається згідно з кінетикою нульового порядку [40]. За подібним принципом виготовлені таблетки Antra MUPS та Losec MUPS, які містять мікропелети омепразолу магнію. Пелети складаються з цукрового ядра, на яке нанесено шар лікарської речовини і покрито шаром зовнішнього покриття з кишковорозчинного полімеру Eudragit® L [3].

Висновки. Розглянуто основні вимоги і підходи до розробки мультипартикулярних пелетних систем, висвітлено аспекти та наведено приклади отримання пелет та таблеток на їх основі.

Список літератури

1. Gothoskar A. V. Multiunit Particulate Systems: A Current Drug-Delivery Technology / Abhijit V. Gothoskar, Mitesh D. Phale // *Pharmaceutical Technology*. – 2011. – Vol. 35, Iss. 7. Режим доступу: <http://www.pharmtech.com/multiunit-particulate-systems-current-drug-delivery-technology>
2. Дашевський А. М. Технологічні дослідження лікарських форм з модифікованим вивільненням діючої речовини на основі функціональних полімерів: автореф. дис. ... д-ра фармац. наук: спец. 15.00.01 / Дашевський А. М. – Київ, 2009.
3. Sanjay Kumar Panda A Current Technology for Modified Release Drug Delivery System: Multiple-Unit Pellet System (MUPS) / Sanjay Kumar Panda, Kirti Ranjan Parida, Harekrishna Roy // *International Journal of Pharmaceutical Science and Health Care*. – 2013. – Vol. 6, Iss. 3. – P. 51–63.
4. Detlef Werner Sugar spheres: a versatile excipient for oral pellet medications with modified release kinetics / Detlef Werner // *Pharmaceutical technology Europe*. – 2006. – P. 36–41.

5. Pelletization techniques used in pharmaceutical fields / Mircea Hirjau, Anca Cecilia Nicoara, Victoria Hirjau [et al.] // *Practica Farmaceutică*. – 2011. – Vol. 4, № 3–4. – P. 206–211.
6. Supriya P. Pelletization techniques: a literature review / Punia Supriya, Bala Rajni, A. C. Rana // *International research journal of pharmacy*. – 2012. – № 3(3). – P. 43–47.
7. Tripurasundari P. Review on the production of pellets via extrusion- spheronisation exclusive of microcrystalline cellulose / P. Tripurasundari, Bala Prabhakar // *International Journal of Pharmacy Review & Research*. – 2012. – Vol 2., Iss.1 – P. 1–10.
8. Balaxi M. Preparation of porous microcrystalline cellulose pellets by freeze-drying: Effects of wetting liquid and initial freezing conditions / M. Balaxi, I. Nikolakakis, S. Malamataris // *J. Pharm. Sci.* – 2010. – № 4 (99). – P. 2104–2113.
9. A Comparison of Three Extrusion Systems (Part II) / Guy Couarraze, Bruno Paillard, Joel Bougaret [et al.] // *Pharmaceutical Technology*. – 2011. – № 35(6). – P. 56–61.
10. Sudke S. G. Design and characterization of enteric coated pellets of aspirin using hot-melt coating technique / S. G. Sudke, D. M. Sakarakar // *International Journal of Pharma Research & Review*. – 2013. – № 2(3). – P.1–10.
11. Design, Development and Evaluation of Extended Release Multiunit Particulate System of Novel Class-I Antidepressant Drug / Chandira Margret, Mehul, Venkateshwarlu B.S. [et al.] // *Research Journal of Pharmacy and Technology*. – 2010. – Vol.3, Iss.1 – P. 277–286.
12. Design and development of Multiple-Unit, Extended release drug delivery system of Verapamil HCL by Pelletization Technique / Kumud Padhee, K. A.Chowdhary, Satya Narayan Pattnaik [et al.] // *International Journal of Drug Development & Research*. – 2011. – № 3 (3). – P. 118–125.
13. Gurinder Singh Response surface methodology and process optimization of sustained release pellets using Taguchi orthogonal array design and central composite design / Gurinder Singh, Roopa S. Pai, V. Kusum Devi // *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research*. – 2012. – Vol 3, Iss.1. – P. 30–40.
14. Development of a novel enteric coated extended release pellets using model nsaid flurbiprofen / V. Abhinetri, Mohd. Abdul Hadi, A. Srinivasa Rao and Sravani [et al.] // *International Journal of Pharmaceutical Science and Research*. – 2013. – Vol. 4(2). – P. 758–764.
15. Development and in vitro evaluation of enteric-coated multiparticulate drug delivery system of piroxicam / Sonali R. Naikwade, Ashwini M. Pande [et al.] // *Journal of Pharmacy Research*. – 2009. – Vol.2, Iss. 1. – P. 89–93.
16. Veena M. C Preparation and evaluation of porous pellets loaded with anti-arrhythmic drug for controlled release / M. C. Veena, S. K. Senthil Kumar, S. Parthiban // *Indian Journal of Pharmaceutical Science and Research* – 2013. – Vol. 3, Iss.1. – P. 20–31.
17. Padhy Kumar Kumud Influence of organic acids on drug release pattern of verapamil hydrochloride pellets / Kumud Kumar Padhy, Kalpana Swain, K. A. Chowdary // *Journal of Advanced Pharmaceutical Research* – 2010. – № 1. – P. 65–73.
18. Formulation and in vitro characterization of aceclofenac sustained release pellets prepared by suspension layering technique using sugar spheres / Raman Suresh Kumar, Suggula Sai Ratan, Yakkala Anil Raju // *International Journal of Drug Delivery*. – 2014. – № 6. – P. 292–300.
19. Kibria Golam Formulation and evaluation of domperidone pellets prepared by powder layering technology / Golam Kibria, Afsana Akhter, K. M. Ariful Islam // *Asian Journal Pharmaceutical*. – 2010. – Vol. 4, Iss. 1. – P. 41–47.
20. Nifedipine sustained release pellets formulation development and evaluation / Srikanth Baloju, Chandrashekar Vemula, Srinivas B [et al.] // *PharmaScient*. – 2013. – Vol. 2, Iss. 1. – P. 12–17.
21. Formulation and evaluation of esomeprazole magnesium dihydrate multiple unit particulate system (pellets) as a delayed release dosage form / Nagarjuna Naik. R., Laksmano Rao Potti, Rama Kotaiah Mogali [et al.] // *International Journal of Research and Development in Pharmacy and Life Sciences*. – 2014. – Vol. 3, № 2. – P. 935–942.
22. Bodmeier R. Mechanical properties of dry and wet cellulosic polymer films prepared from aqueous colloidal polymer dispersions / R. Bodmeier, O. Paeratakul // *Pharm. Res.* – 1994. – Vol. 11, № 6. – P. 882–888.
23. Hyppölä R. Evaluation of physical properties of plasticized ethyl cellulose films cast from ethanol solution Part I / R. Hyppölä, I. Husson, F. Sundholm // *Int.J.Pharm.* – 1996. – Vol. 133, № 1–2. – P. 161–170.
24. Palmieri G. Evaluation of ethylcellulose-coated pellets optimized using the approach of Taguchi / G. F. Palmieri, P. Wehrle // *Drug Dev.Ind.Pharm.* – 1997. – Vol. 23, № 11. – P. 1069–1077.
25. Miller R. A. The compression of spheres coated with an aqueous ethylcellulose dispersion / R. A. Miller, E. M. K. Leung, R. J. Oates // *Drug Dev.Ind.Pharm.* – 1999. – Vol. 25, № 4. – P. 503–511.
26. Altaf S.A. Bead compacts. I. Effect of compression on maintenance of polymer coat integrity in multilayered bead formulations / S. A. Altaf, S. W. Hoag, J. W. Ayres // *Drug Dev.Ind.Pharm.* – 1998. – Vol. 24, № 8. – P. 737–746.
27. Altaf S. A. Bead compacts. II. Evaluation of rapidly disintegrating non segregating compressed bead formulations / S. A. Altaf, S. W. Hoag, J. W. Ayres // *Drug Dev.Ind.Pharm.* – 1999. – Vol. 25, № 5. – P. 635–642.

28. Tableting of coated particles. I. Small particle size chitosan as an agent protecting coating membrane from mechanical damage of compression force / T. Yao, M. Yamada, H. Yamahara [et al.] // Chem.Pharm.Bull. – 1997. – Vol. 45, № 9. – P. 1510–1514.

29. Tableting of coated particles. II. Influence of particle size of Pharmaceutical additives on protection of coating membrane from mechanical damage during compression process / T. Yao, M. Yamada, H. Yamahara [et al.] // Chem.Pharm. Bull., 1998. – Vol. 46, № 5. – P. 826–830.

30. Tableting of controlled release multiparticulates, the effect of millisphere size and protective overcoating / J. L. Haslam, A. E. Forbes, G. S. Rork [et al.] // Int.J.Pharm. – 1998. – Vol. 173, № 1-2. – P. 233–242.

31. Aulton M.E. The strength and compaction of millispheres / M. E. Aulton, A. M. Dyer, K. A. Khan // Drug Dev.Ind.Pharm. – 1994. – Vol. 20, № 20. – P. 3069–3104.

32. Torrado J. Effect of different excipients on the tableting of coated particles / J. J. Torrado, L. L. Augsburg / Int. J. Pharm. – 1994. – Vol. 106, № 2 – P.149–155.

33. Beckert T. E. Compression of enteric-coated pellets to disintegrating tablets / T. E. Beckert, K. Lehmann, P. C. Schmidt // Int. J. Pharm. – 1996. – Vol. 143, № 1. – P. 13–23.

34. Pinto J. F. Investigations of tablets prepared from pellets produced by extrusion and spheronisation, Part I: The application of canonical analysis to correlate the

properties of the tablets to the factors studied in combination with principal component analysis to select the most relevant factors / J. F. Pinto, F. Podczek, J. M. Newton // Int. J. Pharm. – 1997. – Vol. 147, № 1. – P. 79–93.

35. Pinto J. F. Investigations of tablets prepared from pellets produced by extrusion and spheronisation, Part II: Modeling the properties of the tablets produced using regression analysis / J. F. Pinto, F. Podczek, J. M. Newton // Int. J. Pharm. – 1997. – Vol. 152, № 1. – P. 7–16.

36. Salako M. Investigations into the deformability and tensile strength of pellets / M. Salako, F. Podczek, J. M. Newton // Int. J. Pharm. – 1998. – Vol. 168, № 1. – P. 49–57.

37. Lundqvist A. E. K. Compaction of and drug release from, coated drug pellets mixed with other pellets / A. E. K. Lundqvist, F. Podczek, J. M. Newton // Eur.J.Pharm. BioPharm. – 1998. – Vol. 46, № 3. – P. 369–379.

38. Magnati L. Compaction studies on pellets: I. Uncoated pellets / L. Magnati, M. Celik // Int.J.Pharm. – 1993. – Vol. 95, № 1–3. – P. 29–42.

39. Magnati L. Compaction studies on pellets: II. Coated pellets / L. Magnati, M. Celik // Int.J.Pharm. – 1994. – Vol. 103, № 1. – P. 55–67.

40. Klein S. Comparison of Drug Release From Metoprolol Modified Release Dosage Forms in Single Buffer versus a pH-Gradient Dissolution Test / Sandra Klein, Jennifer B. Dressman // Dissolution Technologies. – 2006. – Режим доступ: http://www.dissolutiontech.com/DTresour/200602Articles/DT200602_A01.pdf

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ СОЗДАНИЯ, ПРОИЗВОДСТВА И ИССЛЕДОВАНИЯ ТАБЛЕТИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

М. Б. Демчук, С. Н. Гуреева¹, Т. А. Грошовый

*Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского
¹ЧАО «Фармак»*

Резюме: обобщены литературные источники о технологических аспектах получения пеллет, особенностей прессования пеллет с целью получения мультипартикулярных систем.

Ключевы слов: пеллеты, методы получения пеллет, прессования пеллет, мультипартикулярные системы.

MODERN STATE OF CREATION, PRODUCTION AND RESEARCH OF DRUGS

M. B. Demchuk, S. M. Hureyeva¹, T. A. Hroshovyi

*Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky
¹JSC "Farmak"*

Summary: the literature on technological aspects of creations of pellets, features of compression pellet to obtain multiple unit pellet systems are summarized.

Key words: pellets, methods of pellets, pellet pressing, multiple unit pellet systems.

Отримано 15.05.2015