

**ВПЛИВ ТИПУ НАПОВНЮВАЧА НА КІНЕТИКУ ВИВІЛЬНЕННЯ  
ТРИМЕТАЗИДИНУ ДИГІДРОХЛОРИДУ З МАТРИЧНИХ ТАБЛЕТОК**

**Ключові слова:** матричні таблетки, Ethocel, Kollidon SR, Methocel K, Avicel PH-101, Emcompress, Neosorb P100T

Пероральні матричні таблетки є сучасною лікарською формою, за допомогою якої можна досягати бажаної кінетики вивільнення активного фармацевтичного інгредієнту (АФІ) *in vitro* та відповідного рівня терапевтичної концентрації АФІ *in vivo*. Тому дослідження факторів, що впливають на кінетику вивільнення АФІ *in vitro* є актуальним завданням, а тип наповнювача є таким фактором впливу.

Розрізняють два основних типи матричних систем, що мають відмінний механізм вивільнення розчинних компонентів: розчинні гідрофільні, що утворюють на поверхні матриці шар гелю, нерозчинні гідрофобні.

Основним механізмом вивільнення з нерозчинної матриці є дифузія, тому рівняння Хігучі, яке було виведено зі закону Фіка про дифузію, може бути використано для нерозчинних матричних таблеток [1, 2], а для відображення впливу структури матриці (пористості та звивистості) Лапідусом та Лорді це рівняння було модифіковано [3]:

$$\frac{M_t}{A} = \sqrt{D \frac{\varepsilon}{\tau} C_s (2C_0 - C_s) t} \quad (\text{Рівняння 1})$$

де  $M_t$  – загальна кількість АФІ, що вивільнилася за час  $t$ ;

$A$  – загальна площа таблетки;

$D$  – коефіцієнт дифузії;

$\varepsilon$  – пористість матричної системи;

$\tau$  – звивистість пор;

$C_0$  та  $C_s$  відповідають початковій концентрації АФІ в матриці та розчинності АФІ у матриці.

Згідно з рівнянням Лапідуса і Лорді (рівняння 2), будь-який чинник, який змінює ступінь звивистості гелю, в т. ч. розмір частинок АФІ, може впливати на систему з'єднання полімерних молекул у шарі гідратованого полімеру і, отже, на швидкість вивільнення:

$$D^* = \frac{D}{\tau} \quad (\text{Рівняння 2})$$

де  $\tau$  – відображає звивистість дифузійних шляхів гелю;

$D^*$  – удаваний коефіцієнт дифузії АФІ крізь шар гелю;

$D$  – реальний коефіцієнт дифузії АФІ.

Зі збільшенням звивистості дифузійних шляхів шару гелю кінетика вивільнення АФІ уповільнюється [3, 4].

Було досліджено вплив нерозчинного кальцію фосфату дигідрату (Emcompress) та розчинної лактози у кількості 30% на матричні таблетки із вмістом гідроксипропілметилцелюлози (ГПМЦ, Methocel K4 M) 40% та тетрацикліну гідрохлориду (100–30 мг/мл) 30% [5]. Також було досліджено вплив розчинної лактози, набухаючої мікрокристалічної целюлози (МКЦ, Avicel PH-101) та нерозчинного кальцію фосфату дигідрату в кількості 65% на матричні таблетки зі вмістом ГПМЦ (Methocel K15M) 18% та дилтіазему гідрохлориду (50 мг/мл) 15% [6].

Було встановлено, що у разі використання лактози динаміка гідратації, переміщення фронту набухання та ерозія були швидшими. Швидкість кінетики вивільнення АФІ за використання наповнювачів зменшувалася у послідовності: лактоза моногідрат > МКЦ > кальцію фосфат дигідрат.

Також було досліджено вплив лактози, МКЦ, частково прежелатинизованого крохмалю (Starch 1500) у кількості 50% на вивільнення з матричних таблеток зі вмістом ГПМЦ (Methocel K4M) 20% та хлорфеніраміну малеату (>100 мг/мл) чи теофіліну (8 мг/мл) у кількості 30%. Використання Starch 1500 призвело до значного уповільнення кінетики вивільнення порівняно з лактозою та МКЦ. Швидкість кінетики вивільнення АФІ зменшувалась у послідовності: лактоза моногідрат > МКЦ > Starch 1500 [7].

Таким чином, за допомогою допоміжних речовин, що впливають на механізм набухання та швидкість пересування фронту набухання, дифузії та вивільнення можна впливати на механізм вивільнення та кінетику вивільнення АФІ [5, 6, 11].

**Метою** цієї роботи є вивчення впливу типу наповнювача на кінетику вивільнення модельної субстанції триметазидину дигідрохлориду (TMZ•2HCl) із матричних таблеток. Тому для вивчення впливу типу наповнювача на кінетику вивільнення TMZ•2HCl із матричних таблеток було використано нерозчинну ненабухаючу етилцелюлозу (Ethocel 10), нерозчинну набухаючу фізичну суміш із нерозчинного набухаючого полівінілацетату та розчинного полівінілпіролідону (Kollidon SR), розчинну набухаючу ГПМЦ (Methocel K4M) як матрикоутворювач та різні наповнювачі: розчинний сорбітол (Neosorb P100T), нерозчинний у лужному та розчинний у кислому середовищі кальцію гідрофосфат дигідрат (Emcompress) та нерозчинну набухаючу МКЦ (Avicel PH-101). Для отримання більш передбачуваної структури матричних таблеток використано метод прямого пресування.

#### **Матеріали та методи дослідження**

Як сировину використано: триметазидину дигідрохлорид (TMZ•2HCl; Sochinaz SA, Швейцарія); сорбітол (Neosorb P100T; Roquette, Франція); кальцію гідрофосфат дигідрат (Emcompress; JRS Pharma, Німеччина); мікрокристалічну целюлозу (Avicel PH-101; FMC Corp., США); етилцелюлозу зі ступенем заміщення на  $-CH_2CH_3$ -радикал 48,0–49,5% (Ethocel Std. 10 FP; The Dow Chemical Company, США); гідроксипропілметилцелюлозу зі ступенем заміщення на  $-CH_3$ -радикал 19–24%, та на  $-CH_2CH(OH)CH_3$ -радикал 7–12% (тип 2208 за USP; Methocel K4M; Colorcon, Англія); фізичну суміш нерозчинного полівінілацетату та розчинного повідону у співвідношенні 8:2, отриману методом розпилювальної сушки (Kollidon SR; BASF SE, Німеччина); кремнію диоксид колоїдний (Aerosil 200 Ph., Evonik AG, Німеччина); стеарил фумарат натрію (Pruv; JRS Pharma, Німеччина).

*Визначення розміру частинок.* Визначення здійснювали методом розсіювання лазерного світла (Coulter LS 230, Coulter Electronic, Німеччина). Прилад визначав проекційну площу частинок та відображав її у значенні діаметра проекційної площі (діаметр частинок). У результаті одержано середній розмір частинок, розподілення частинок за розмірами та диференційним об'ємом у відсотках від загального об'єму частинок зразка.

*Виготовлення матричних таблеток.* Використовували однакову процедуру виготовлення таблеток: змішування модельної субстанції, наповнювача та полімеру у міксері (Turbula T2F, Willy A. Bachofen AG, Швейцарія) упродовж 15 хв, просіювання одержаної суміші через сито з розміром отворів 0,7 мм, змішування з глідантом та лубрикантом, попередньо просіяними через сито з розміром отворів 0,5 мм, у тому самому міксері упродовж 5 хв (таблиця). Для виготовлення таблеток двоопуклої форми з діаметром 8 мм, з радіусом кривизни 6 мм та середньою вагою 200 мг було використано метод прямого пресування та застосовано однопозиційний ексцентрикний прес (Korsch EKO, Korsch AG, Німеччина).

## Склад таблеток

Т а б л и ц я

Інгредієнти	Номер рецептури та вміст компонентів, %								
	P 1	P 2	P 3	P 4	P 5	P 6	P 7	P 8	P 9
TMZ•2HCl	17,7	17,7	17,7	17,7	17,7	17,7	17,7	17,7	17,7
<b>Наповнювачі</b>									
Neosorb P100T	31,1	–	–	31,1	–	–	31,1	–	–
Avicel 101	–	31,1	–	–	31,1	–	–	31,1	–
Emcompress	–	–	31,1	–	–	31,1	–	–	31,1
<b>Полімери</b>									
Ethocel St.10 FP	50,0	50,0	50,0	–	–	–	–	–	–
Kollidon SR	–	–	–	50,0	50,0	50,0	–	–	–
Methocel K 4M CR	-	-	-	-	-	-	50,0	50,0	50,0
<b>Глідант і лубрикант</b>									
Aerosil 200	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Pruv	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0

*Тест «Розчинення».* Проводили тест «Розчинення» (ДФУ) у Apparatus II (VanKel 7000, 7010, 7025, Varian Inc., США) за таких умов: 900 мл фосфатного буфера, pH 6,8, з температурою  $37 \pm 0,5$  °C як середовище; швидкість обертання лопаті – 100 об/хв. Зразки відбирали через фільтри 0,35 мкм та після вимірювання оптичної густини повертали до ємності. Оптичну густину вимірювали методом УФ-спектрофотометрії (UV-2101 PC, Shimadzu Scientific Instruments Inc., США) за довжини хвилі 269 нм. Концентрацію TMZ•2HCl розраховували за допомогою попередньо побудованої калібрувальної кривої (pH 1:  $y = 0,0022 x$ ,  $R^2 = 0,9999$ ; pH 6,8:  $y = 0,0022 x + 0,0276$ ,  $R^2 = 0,9993$ ). Вивільнення TMZ•2HCl за певний час розраховували у відсотках відносно загальної кількості TMZ•2HCl, яку приймали за 100%.

*Мікроскопія поверхні таблетки.* Для виконання мікроскопії поверхні таблетки після тесту «Розчинення» виймали зі середовища та обробляли водним розчином метиленового синього. Для отримання мікроскопії зрізу таблетки розрізали скальпелем навпіл, а потім обробляли водним розчином метиленового синього.

### Результати дослідження та обговорення

Зменшення здатності до уповільнення вивільнення TMZ•2HCl з нерозчинної ненабухаючої матриці Ethocel 10 для різних типів наповнювачів у середовищі pH 6,8 зменшується у послідовності: Emcompress > Avicel PH-101 > Neosorb P100T (рис. 1).

TMZ•2HCl 17,5%, Наповнювач 31,3%,  
Ethocel 50%; 200 мг, D 8 мм  
900 мл, pH 6,8, 37 °C, apparatus II, 100 об/хв

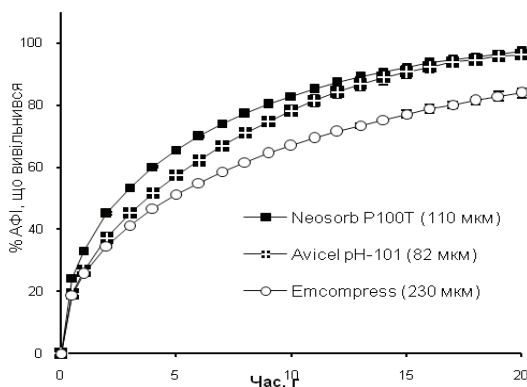
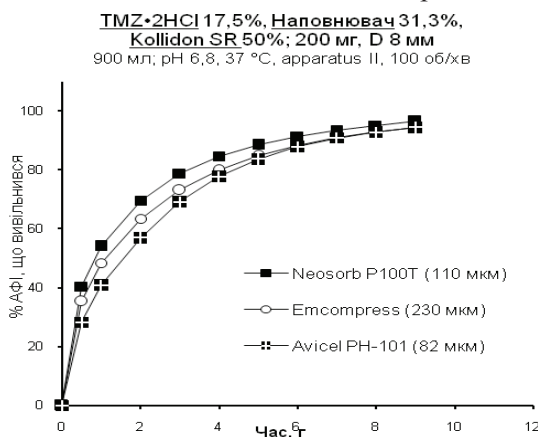


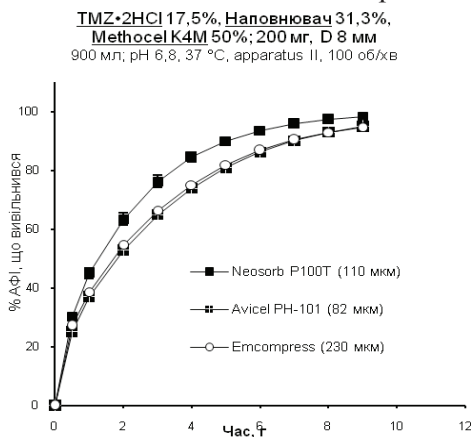
Рис. 1. Вплив типу наповнювача на вивільнення TMZ•2HCl із матричних таблеток Ethocel 10 (P 1, P 2, P 3)

Зменшення здатності до уповільнення вивільнення  $\text{TMZ}\cdot 2\text{HCl}$  із нерозчинної набухаючої матриці Kollidon SR для різних типів наповнювачів у середовищі pH 6,8 зменшується у послідовності: Avicel PH-101 > Emcompress > Neosorb P100T (рис. 2).



**Рис. 2. Вплив типу наповнювача на вивільнення  $\text{TMZ}\cdot 2\text{HCl}$  із матричних таблеток Kollidon SR (P 4, P 5, P 6)**

Зменшення здатності до уповільнення вивільнення  $\text{TMZ}\cdot 2\text{HCl}$  із розчинної набухаючої матриці Methocel K4M для різних типів наповнювачів у середовищі pH 6,8 зменшується у послідовності: Avicel PH-101 > Emcompress > Neosorb P100T (рис. 3).



**Рис. 3. Вплив типу наповнювача на вивільнення  $\text{TMZ}\cdot 2\text{HCl}$  із матричних таблеток Methocel K4M (P 7, P 8, P 9)**

При застосуванні Neosorb P100T кінетика вивільнення  $\text{TMZ}\cdot 2\text{HCl}$  із матричних таблеток Ethocel 10 (рис. 1), Kollidon SR (рис. 2) та Methocel K4M (рис. 3) у середовищі фосфатного буфера, pH 6,8, була вищою, ніж у разі застосування Emcompress та Avicel PH-101. Це пов'язано з тим, що Neosorb P100T є розчинною субстанцією, яка після розчинення не перешкоджає дифузії рідини вглиб таблетки та дифузії  $\text{TMZ}\cdot 2\text{HCl}$  із таблетки у середовище як у гель-шарі розчинної набухаючої матричної таблетки, так і у складі нерозчинних матричних систем. Окрім сприяння дифузії, розчинення Neosorb P100T сприяє релаксації та ерозії гелю.

Щодо порівняння впливу Emcompress та Avicel PH-101 на вивільнення з різних матричних таблеток, то кінетика вивільнення  $\text{TMZ}\cdot 2\text{HCl}$  була швидшою за використання: Avicel PH-101 у нерозчинній ненабухаючій матриці Ethocel 10, Emcompress у нерозчинній набухаючій матриці Kollidon SR, Avicel PH-101 у розчинній набухаючій матриці Methocel K4M.

У разі нерозчинної ненабухаючої матриці Ethocel 10 застосування Neosorb P100T призводить до утворення перколяційних шляхів у структурі нерозчинної матриці, через які АФІ дифундує у середовище. Застосування нерозчинного у середовищі з рН 6,8 наповнювача Emcompress призводить до блокування перколяційних шляхів; таким чином, Emcompress стає компонентом нерозчинного каркасу разом з Ethocel 10, а сумарна кількість нерозчинних компонентів становить 81,3%. На противагу Emcompress, Avicel PH-101 здатен до гідратації, тому можлива дифузія АФІ крізь гідратовані частинки Avicel PH-101 у порах нерозчинних матричних таблеток.

У разі нерозчинної набухаючої матриці Kollidon SR застосування Neosorb P100T призводить до утворення перколяційних шляхів у структурі нерозчинної матриці, через які вода дифундує у таблетку,  $TMZ \cdot 2HCl$  – у середовище, а Kollidon SR швидше набухає. Застосування Emcompress призводить до блокування перколяційних шляхів, але вбачається, що у разі гідратації та набухання Kollidon SR утворюються альтернативні перколяційні шляхи та змінюється геометрія блокованих пор, що призводить до менш ефективного уповільнення вивільнення порівняно з Ethocel 10. На противагу Emcompress, Avicel PH-101 здатен до гідратації та набухання, що у набухаючій матриці призводить до утворення більш щільної структури порівняно з Emcompress та уповільнення дифузії АФІ крізь пори за рахунок Avicel PH-101 як додаткового дифузійного бар'єру у порах матриці, через який має дифундувати  $TMZ \cdot 2HCl$  перш ніж вивільниться з таблетки.

У разі розчинної набухаючої матриці Methocel K4M за застосування розчинного Neosorb P100T швидша кінетика вивільнення АФІ порівняно з нерозчинними Emcompress та Avicel PH-101 відбувається за рахунок полегшення дифузії шляхом прискорення гідратації Methocel K4M, переміщення фронту набухання та ерозії полімеру. Застосування Emcompress призводить до зменшення площі дифузії води у таблетку, як наслідок, до уповільнення гідратації та ерозії полімеру й уповільнення кінетики вивільнення  $TMZ \cdot 2HCl$ . На противагу Emcompress, нерозчинний Avicel PH-101 здатен до гідратації та набухання, тому Avicel PH-101 меншою мірою, ніж Emcompress перешкоджає проникненню води у таблетку та, як наслідок, гідратації полімеру та переміщенню фронту набухання, що прискорює ерозію полімеру та кінетику вивільнення АФІ порівняно з Emcompress.

Загальновідомо, що Emcompress має рН-залежне розчинення, та розчинний в кислому середовищі. Тому було досліджено кінетику вивільнення  $TMZ \cdot 2HCl$  з Emcompress-вмістних матричних таблеток з різними матрикоутворювачами у середовищі з рН, що імітує середовище шлунка та кишечника. Кінетика вивільнення  $TMZ \cdot 2HCl$  з матричних таблеток Ethocel 10, Kollidon SR та Methocel K4M з наповнювачем Emcompress була вищою у середовищі з рН 1, ніж з рН 6,8 (рис. 4). На відміну від поведінки Emcompress у середовищі з рН 6,8, у середовищі рН 1 Emcompress виступає в ролі розчинного наповнювача.

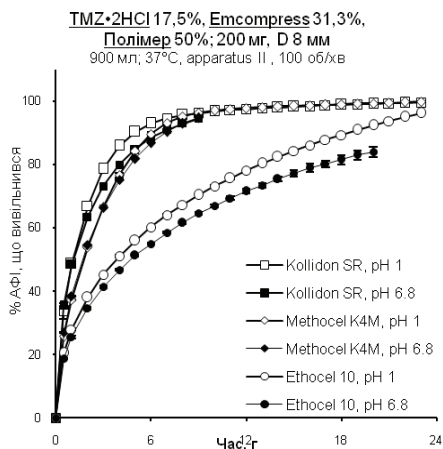


Рис. 4. Вплив середовища розчинення на вивільнення  $TMZ \cdot 2HCl$  із матричних таблеток, що містять як наповнювач Emcompress (Р 3, Р 6, Р 9)



Для ілюстрації ефекту рН-залежної розчинності Emcompress, на мікроскопії поперечного розрізу Kollidon SR можна побачити нерозчинені кристали Emcompress після 10 год тесту «Розчинення» у фосфатному буфері рН 6,8 (рис. 5, *B1*, *B2*), які відсутні після тесту «Розчинення» у 0,1 Н розчині з рН 1 (рис 5, *A*).

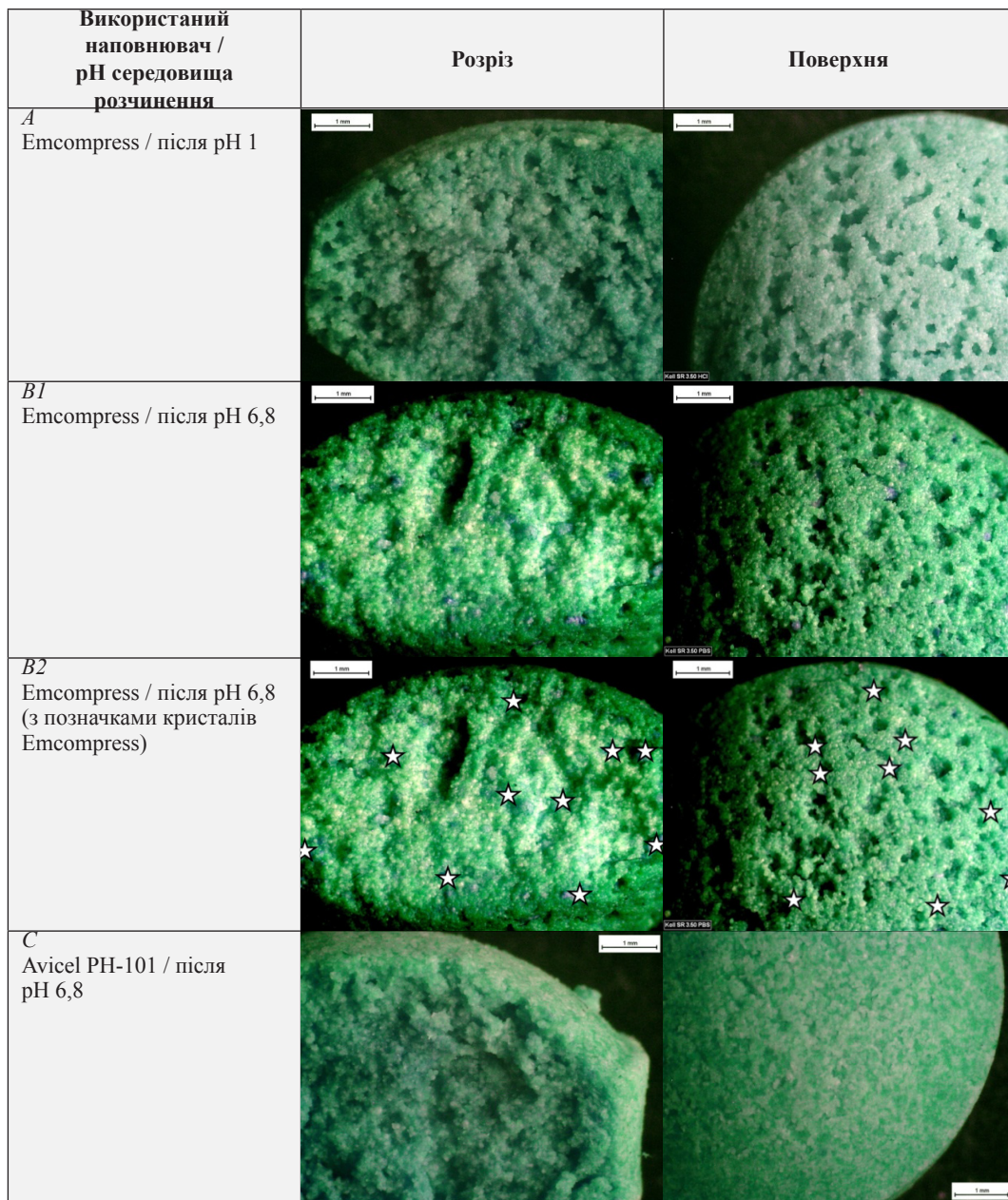


Рис. 5. Мікроскопія матричних таблеток Kollidon SR після тесту «Розчинення»: *A* – у рН 1, що містили Emcompress (P 6); *B1* – у рН 6,8, що містили Emcompress (P 6); *B2* – те саме, що й *B1*, але з позначками (зірочкою) помітних кристалів Emcompress (P 6); *C* – у рН 6,8, що містили Avicel рН-101 (P 5)

Таким чином, у разі застосування Emcompress більш швидка кінетика вивільнення TMZ•2HCl у середовищі рН 1 порівняно з рН 6,8 у нерозчинних матричних таблетках зумовлена утворенням додаткових перколяційних шляхів, через які АФІ дифундує у середовище; а у разі розчинної матриці Methocel K4M зумовлена швидшим

проникненням води у таблетку за рахунок розчинення Emcompress, швидшою гідратацією та ерозією гідрофільної матриці Methocel K4M та швидшою дифузією TMZ•2HCl з таблетки у середовище.

### **В и с н о в к и**

1. Встановлено, що кінетика вивільнення АФІ з матричних таблеток Ethocel 10, Kollidon SR та Methocel K4M із використанням у складі сорбіту була вищою, ніж у разі застосування Emcompress та Avicel PH-101.

2. Встановлено, що за використання Emcompress та Avicel PH-101 для визначення їх впливу на вивільнення з різних матричних таблеток кінетика вивільнення була швидшою у разі використання Avicel PH-101 у нерозчинній ненабухаючій матриці Ethocel 10, Emcompress у нерозчинній набухаючій матриці Kollidon SR, Avicel PH-101 у розчинній набухаючій матриці Methocel K4M.

3. Встановлено, що кінетика вивільнення триметазидину дигідрохлориду з матричних таблеток Ethocel 10, Kollidon SR та Methocel K4M у разі використання наповнювача Emcompress, що має рН-залежне розчинення, була вищою у середовищі з рН 1, ніж з рН 6,8, що узгоджується з розчинністю Emcompress у середовищі з рН 1.

### **Л І Т Е Р А Т У Р А**

1. *Wesselingh J. A.* Controlling diffusion // *J. Controlled Release.* – 1993. – V. 24. – P. 47–60.
2. *Khan G. M., Zhu J.-B.* Evaluation of Ethocel Premium ethylcellulose ether derivatives with different molecular weights as controlled-release matrix forming functional polymer for ibuprofen // *Asian Network for Sci Information.* – 2001. – V. 1, N 6. – P. 361–367.
3. *Lapidus H., Lordi N. G.* Drug Release from Compressed Hydrophilic Matrices // *J. Pharm. Sci.* – 1968. – V. 57, N 8. – P. 1292–1301.
4. *Maderuelo C., Zarzuelo A., J. Lanao M.* Critical factors in the release of drugs from sustained release hydrophilic matrices // *J. Controlled Release.* – 2011. – V. 154. – P. 2–19.
5. *Jamzad S., Tutunji L., Fassihi R.* Analysis of macromolecular changes and drug release from hydrophilic matrix systems // *Int. J. Pharm.* – 2005. – V. 292. – P. 75–85.
6. *Tukaram B. N., Rajagoopalan I. V., Shartchandra P. S. I.* The effects of lactose, microcrystalline cellulose and dicalcium phosphate on swelling and erosion of compressed HPMC matrix tablet: Texture Analyzer // *Iranian J. Pharm. Research.* – 2010. – V. 9, N 4. – P. 349–358.
7. *Levina M., Rajabi-Siahboomi A. R.* The Influence of excipients on drug release from hydroxypropyl methylcellulose matrices // *J. Pharm. Sci.* – 2004. – V. 93, N 11. – P. 2746–2754.
8. *Holgado M. A. et al.* Influence of diluents and manufacturing method on the in vitro dissolution of carteolol hydrochloride matrix tablets // *Int. J. Pharm.* – 1995. – V. 118. – P. 151–160.
9. *Lofipour F. et al.* The effect of hydrophilic and lipophilic polymers and fillers on the release rate of atenolol from HPMC matrices // *Il Farmaco.* – 2004. – V. 59. – P. 819–825.
10. *Espinoza-Ramos R., Villafuerte-Robles L.* Influence of admixed lactose on pelanserin hydrochloride release from hydroxypropyl methylcellulose matrix tablets // *Pharm. Acta Helvetiae.* – 1999. – V. 74. – P. 65–71.
11. *Mamani P. L., Ruiz-Caro R., Veiga M. D.* Matrix tablets: The effect of hydroxypropyl methylcellulose/anhydrous dibasic calcium phosphate ratio on the release rate of a water-soluble drug through the gastrointestinal tract I. In vitro tests // *AAPS Pharm. Sci. Tech.* – 2012. – V. 14, N 4. – P. 1073–1083.

Надійшла до редакції 22. 06. 2015

В. В. Могилюк, Л. Л. Давтян

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, г. Киев  
ВЛИЯНИЕ ТИПА НАПОЛНИТЕЛЯ НА КИНЕТИКУ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ТРИМЕТАЗИДИНА  
ДИГИДРОХЛОРИДА ИЗ МАТРИЧНЫХ ТАБЛЕТОК

**Ключевые слова:** матричные таблетки, Ethocel, Kollidon SR, Methocel K, Avicel PH-101, Emcompress, Neosorb P100T

#### А Н Н О Т А Ц И Я

Пероральные матричные таблетки являются современной лекарственной формой, при помощи которой можно достигать желаемой кинетики высвобождения активного фармацевтического ингредиента *in vitro* и соответствующего уровня концентрации его *in vivo*. Поэтому изучение факторов, которые влияют на кинетику высвобождения активного фармацевтического ингредиента *in vitro* является актуальной задачей, а тип наполнителя относится к таким факторам влияния.

Для осуществления эксперимента были использованы: определение размера частиц методом рассеивания пучка лазерного света, изготовление таблеток методом прямого прессования, тест «Растворение» и оценка структуры матричных таблеток методом оптической микроскопии.

Установлено, что кинетика высвобождения активного фармацевтического ингредиента из матричных таблеток Ethocel 10, Kollidon SR и Methocel K4M при использовании в составе сорбитола была выше, чем при использовании Emcompress и Avicel PH-101. Установлено, что при использовании Emcompress и Avicel PH-101 для определения их влияния на кинетику высвобождения из различных матричных таблеток, кинетика высвобождения была быстрее при использовании Avicel PH-101 в нерастворимой ненабухающей матрице Ethocel 10, Emcompress в нерастворимой набухающей матрице Kollidon SR, Avicel PH-101 в растворимой набухающей матрице Methocel K4M. Установлено, что кинетика высвобождения триметазидина дигидрохлорида из матричных таблеток Ethocel 10, Kollidon SR и Methocel K4M при использовании наполнителя Emcompress, который имеет pH-зависимое растворение, была выше в среде с pH 1, чем с pH 6,8, что согласуется с растворимостью Emcompress в среде с pH 1.

V. V. Mohylyuk, L. L. Davtian

Shupyk National Medical Academy of Post-graduate Education, Kyiv

EFFECT OF DIFFERENT DILUENT'S TYPE ON TRIMETAZIDINE DIHYDROCHLORIDE RELEASE FROM MATRIX TABLETS

**Key words:** matrix tablets, Ethocel, Kollidon SR, Methocel K, Avicel PH-101, Emcompress, Neosorb P100T

#### A B S T R A C T

Oral matrix tablets are the modern dosage forms using which could be achieved desirable *in vitro* release kinetics of active pharmaceutical ingredient (API) and correspondent *in vivo* concentration level. That's why the study of factors that affect *in vitro* dissolution release of API is an actual task and the affect of diluents type is one of these factors.

Particle size distribution measurement by the laser scattering method, tablet manufacturing using direct compression method, dissolution test and matrix tablets structure evaluation by optical microscopy were used for experiment.

Faster API release from Ethocel 10, Kollidon SR and Methocel K4M matrix tablets with sorbitol than Emcompress and Avicel PH-101 was established. During determination of Emcompress and Avicel PH-101 effect on release kinetics from matrix tablets with different matrix formers were established that release was faster using: Avicel PH-101 in insoluble unswellable matrix of Ethocel 10; Emcompress in insoluble swellable matrix of Kollidon SR; Avicel PH-101 in soluble swellable matrix of Methocel K4M. It was established that trimetazidine dihydrochloride release kinetics from matrix tablets with Ethocel 10, Kollidon SR and Methocel K4M and Emcompress diluent was higher in pH 1 medium than in pH 6,8 which is consistent with pH-dependent Emcompress solubility.

Електронна адреса для листування з авторами: [Valentyn.Mohylyuk@gmail.com](mailto:Valentyn.Mohylyuk@gmail.com)