

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ
ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА**

МОГИЛЮК ВАЛЕНТИН ВОЛОДИМИРОВИЧ

УДК: 615.45:615.014.21.001

**НАУКОВО-ПРАКТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ
МАТРИЧНИХ ТАБЛЕТОК З ПРОЛОНГОВАНИМ ВИВІЛЬНЕННЯМ НА
ПРИКЛАДІ ТРИМЕТАЗИДИНУ ДИГІДРОХЛОРИДУ**

15.00.01 – Технологія ліків, організація фармацевтичної справи
та судова фармація

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата фармацевтичних наук

Київ – 2016

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі фармацевтичної технології і біофармації Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика Міністерства охорони здоров'я України.

Науковий керівник:

доктор фармацевтичних наук, професор
ДАВТЯН ЛЕНА ЛЕВОНІВНА
Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, завідувач кафедри фармацевтичної технології і біофармації

Офіційні опоненти:

доктор фармацевтичних наук, професор
ШМАТЕНКО ОЛЕКСАНДР ПЕТРОВИЧ
Українська військово-медична академія, начальник кафедри військової фармації

доктор фармацевтичних наук, професор
ГРОШОВИЙ ТАРАС АНДРІЙОВИЧ
ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України», завідувач кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків

Захист відбудеться «_____» _____ 2016 р. об _____ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.613.04 при Національній медичній академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика за адресою: 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика (04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9).

Автореферат розісланий «_____» _____ 2016 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради

А. О. Дроздова

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Активні фармацевтичні інгредієнти (АФІ), що швидко всмоктуються в шлунково-кишковому тракті (ШКТ) та мають короткий період напіввиведення, є потенційними кандидатами для розробки лікарського засобу (ЛЗ) у формі матричних таблеток з уповільненим вивільненням. До таких, наприклад, відносяться деякі препарати для лікування ішемічної хвороби серця (ІХС): метопрололу сукцинат (β -адреноблокатор), ізосорбїду мононітрат та динітрат (нітрати), ніфедипін, верапамілу гідрохлорид (блокатори кальцієвих каналів), триметазидину дигідрохлорид (TMZ•2HCl) (метаболічний препарат). Прийом наведених АФІ у формі тривіальних таблеток та капсул супроводжується швидким досягненням максимальної концентрації АФІ у плазмі крові та її швидким падінням. Для підтримки ефективної концентрації АФІ необхідний регулярний багатократний прийом ЛЗ протягом доби, що спричиняє незручності для пацієнта, є причиною несвоєчасного прийому ЛЗ та зниження ефективності лікування через флуктуацію рівня АФІ у крові. Тому актуальним завданням є розробка більш ефективних лікарських форм (ЛФ) з пролонгованим вивільненням АФІ, що забезпечують підтримання терапевтично ефективного рівня концентрації в біологічній рідині протягом тривалого часу.

Пероральні матричні таблетки є сучасною ЛФ, за допомогою якої можна досягати бажаної кінетики вивільнення 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. TMZ•2HCl – АФІ протиішемічного препарату, є легко розчинною речовиною, що ускладнює досягнення пролонгації його вивільнення з матричної таблетки та робить привабливою модельну субстанцію. До того ж, TMZ•2HCl відноситься до препаратів для лікування ІХС. В Україні 8,5 млн. хворих на ІХС, а захворюваність займає провідну позицію в структурі причин смертності та у 2-3 рази вища ніж у Європі.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана згідно плану науково-дослідних робіт НМАПО імені П. Л. Шупика, МОЗ України (№ державної реєстрації 0112U002360), тема затверджена на проблемній комісії «Фармація» МОЗ та НАМН України (протокол № 64 від 22.06.2011 р.).

Мета та завдання дослідження. Метою роботи є дослідження технологічних і фізико-хімічних факторів впливу на кінетику вивільнення АФІ *in vitro* з матричних таблеток на прикладі модельної субстанції TMZ•2HCl. Для досягнення поставленої мети потрібно було вирішити такі завдання:

- провести аналіз даних літератури щодо існуючих сучасних принципів та підходів створення матричних таблеток з пролонгованим вивільненням АФІ;
- вивчити вплив на кінетику вивільнення *in vitro* TMZ•2HCl з матричних таблеток в залежності від типу розчинного полімеру;
- вивчити вплив на кінетику вивільнення *in vitro* TMZ•2HCl з матричних таблеток в залежності від типу нерозчинного матриксоутворювача;

- вивчити вплив на кінетику вивільнення *in vitro* TMZ•2HCl з матричних таблеток в залежності від типу наповнювачів;
- вивчити вплив на кінетику вивільнення *in vitro* TMZ•2HCl з матричних таблеток в залежності від розміру часток розчинних наповнювачів;
- вивчити вплив на кінетику вивільнення *in vitro* TMZ•2HCl з матричних таблеток в залежності від співвідношення поверхневої площі до об'єму таблетки;
- вивчити вплив на кінетику вивільнення *in vitro* TMZ•2HCl з матричних таблеток в залежності від механічного навантаження, що імітує перистальтику ШКТ.

Об'єкти дослідження – матричні таблетки з пролонгованим вивільненням TMZ•2HCl і технології їх виробництва.

Предмет дослідження – склад і технологія виробництва матричних таблеток TMZ•2HCl з пролонгованим вивільненням в залежності від: типу матриксуотворюючого полімера; типу наповнювача та розміру часток розчинних наповнювачів; співвідношення поверхневої площі до об'єму таблетки; механічного навантаження, що імітує перистальтику ШКТ.

Методи дослідження. Для вирішення поставлених у роботі завдань були використані фармако-технологічні (тест «Розчинення» для твердих дозованих одиниць, визначення однорідності маси для твердих дозованих одиниць, визначення стираності таблеток без оболонки, визначення стійкості таблеток до роздавлювання, визначення розміру часток порошків методом мікроскопії та лазерної дифракції); фізико-хімічні (визначення розчинності АФІ та допоміжних речовин, УФ-спектроскопія) методи аналізу. Обробка експериментальних даних проводилась із застосуванням статистичних методів, як визначення: середньої арифметичної величини, середнього квадратичного (стандартного) відхилення, коефіцієнта детермінації, коефіцієнта подібності (f_2).

Наукова новизна отриманих результатів. На прикладі модельної субстанції TMZ•2HCl з високою розчинністю вперше вивчено та систематизовано основні фактори впливу на кінетику вивільнення АФІ першого та третього класу за біофармацевтичною класифікаційною системою з матричних таблеток *in vitro*. Встановлено залежність кінетики вивільнення АФІ *in vitro* від властивостей АФІ, допоміжних речовин, матриксуотворювачів, співвідношення поверхневої площі до об'єму таблетки. Теоретично та експериментально обґрунтовано вплив кожного з факторів. Досліджено вплив навантаження, що імітує вплив антрального відділу шлунка та пілоричного сфінктера, на кінетику вивільнення АФІ *in vitro* із матричних таблеток. Наукову новизну отриманих результатів підтверджено патентом України на корисну модель «Фармацевтична композиція матричних таблеток з пролонгованим вивільненням триметазидину» (UA 103061 U, від 17.09.2015 р.).

Практичне значення отриманих результатів. Створено та запропоновано для практичної фармації модель розробки, що знизить об'єм необхідних досліджень при розробці складу та технології виробництва матричних таблеток з бажаною кінетикою вивільнення АФІ *in vitro*.

Практичні результати впроваджено на вітчизняних фармацевтичних підприємствах: ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» (акт від 27.08.2015 р.), ТОВ «Гернофарм» (акт від 20.05.2015 р.).

Фрагменти роботи впроваджено до навчального процесу: кафедри промислової фармації Національного фармацевтичного університету (акт від 17.02.2015 р.), кафедри фармацевтичної технології Запорізького державного медичного університету (акт від 17.09.2015 р.), кафедри аптечної та промислової технології ліків НМУ імені О. О. Богомольця (акт від 04.06.2015 р.), кафедри військової фармації Української військово-медичної академії (акт від 18.03.2015 р.), кафедри фармацевтичної технології і біофармації Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика (акт від 16.02.2015 р.), кафедри технології лікарських засобів Одеського національного медичного університету (акт від 26.02.2015 р.), кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського (акт від 21.01.2015 р.), кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка» (акт від 14.05.2015 р.), кафедри технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету імені Данило галицького (акт від 22.01.2015 р.).

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є комплексною, цільною та самостійною науковою працею. Автором особисто здійснено інформаційний пошук, проаналізовано та узагальнено дані літератури з питань щодо створення матричних таблеток з уповільненим вивільненням діючих речовин. Також автором проведено патентний пошук, аналіз даних літератури щодо факторів впливу на кінетику вивільнення АФІ *in vitro*, виконано експериментальну частину. Результати випробувань статистично оброблені, систематизовані, проаналізовані та узагальнені дисертантом.

Особистий внесок у всіх опублікованих із співавторами роботах (Давтян Л. Л., Дашевський А. М.) полягає у плануванні та проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих результатів і підготовці матеріалів до публікації, що наведені за текстом дисертаційної роботи, а також в авторефераті у переліку фахових публікацій.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи викладені та обговорені на: V науково-практичній конференції з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (Тернопіль, 2013 р.); Науково-практичній конференції молодих вчених «Медицина XXI століття», присвяченій 90-річчю ХМАПО (Харків, 2013 р.); IX World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology (Лісабон, 2014 р.).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 21 роботу, з яких 11 наукових статей (в тому числі 6 статей у фахових виданнях, 3 – у закордонних наукометричних виданнях, 2 – в інших виданнях), 1 патент України на корисну модель, 9 тез доповідей.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 153 сторінці машинопису (обсяг основного тексту – 141 сторінка), складається зі вступу, 7 розділів, списку використаних джерел та додатків. Список використаної літератури містить 220 джерела, з них – 203 іноземних авторів. Робота ілюстрована 62 таблицями та 69 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У **вступі** дисертаційної роботи наведено актуальність теми, сформульовано мету та основні завдання досліджень, відзначено наукову новизну і практичне значення отриманих результатів.

В **першому розділі «Сучасний стан досліджень матричних таблеток»** на основі вивчення та аналізу джерел літератури узагальнено інформацію щодо класифікації і механізму вивільнення АФІ з матричних таблеток, їх виробництва та факторів, що впливають на кінетику вивільнення АФІ. З огляду на актуальні напрямки технологічних досліджень матричних таблеток, обрано напрямки експериментального дослідження, до яких належать дослідження наступних факторів впливу на кінетику вивільнення АФІ *in vitro*: типу матриксоутворюючого полімеру; типу наповнювача; розміру часток розчинних наповнювачів; співвідношення поверхневої площі до об'єму таблетки; механічного навантаження, що імітує перистальтику ШКТ.

У **другому розділі «Об'єкти та методи дослідження»** наведена інформація щодо використаних модельних субстанцій: триметазидину дигідрохлорид, кофеїн безводний; допоміжних речовин: лактози моногідрат (Sorbolac 400, Granulac 200, Capsulac 60), сорбітол (Neosorb P100T, P60 W, P30/60), кальцію гідрофосфат дигідрат (Emcompress), мікрокристалічна целюлоза (Avicel PH-101), етилцелюлоза (Ethocel Std. 10 FP, далі за текстом – Ethocel 10), гідроксипропілцелюлоза (Klucel HXF), гідроксипропілметилцелюлоза (ГПМЦ; Methocel K100M, K15M, K4M, K100LV), полівінілпіролідон (ПВП; Kollidon K-17, K-25, K-90), фізична суміш нерозчинного полівінілацетату (ПВА) та ПВП у співвідношенні 8:2 (Kollidon SR), водна дисперсія ПВА та ПВП у співвідношенні 10:1 (Kollicoat SR 30D), поліетиленоксид (Polyox WSR-301), кислота поліакрилова поперечнозшита (ПАК; Carborol 71G), полі-(етилакрилат, метилметакрилат, триметиламіноетилметакрилату хлорид) у співвідношенні 1:2:0,1 (Eudragit RS PO), гліцерил пальмітостеарат (Precirol ATO 5), кремнію діоксид колоїдний (Aerosil 200 Ph.), стеарил фумарат натрію (Pruv). Зазначені в розділі матеріали відповідають обраним напрямкам експериментального дослідження факторів впливу на кінетику вивільнення АФІ *in vitro*, описані у ДФУ або фармакопеї європейській, або фармакопеї США.

Наведена інформація стосовно методів дослідження, в тому числі наведені склади досліджених зразків матричних таблеток отриманих шляхом змішування (Turbula T2F, Willy A. Bachofen AG, Швейцарія) та прямого пресування (Korsch EKO, Korsch AG, Німеччина). Для визначення розміру часток використовували метод розсіювання лазерного світла (Coulter LS 230, Coulter Electronic, Німеччина), морфології та розміру – мікроскопію. Для дослідження набухання Kollidon SR було виготовлено тонкий диск (75 мкм) методом пресування (Specac, Kent, Великобританія) з Kollidon SR та плівку (61 мкм) методом відливання з Kollicoat SR 30D. Для виготовлення таблеток було обрано метод прямого пресування, а для дослідження ерозії таблеток тест «Розпадання таблеток» згідно ДФУ, дослідження кінетики вивільнення АФІ *in vitro* – тест «Розчинення» за ДФУ (приладі II, VanKel 7000, 7010, 7025, Varian Inc., США; УФ-спектрофотометр, UV-2101 PC, Shimadzu

Scientific Instruments Inc., США), в тому числі з одноразовим механічним навантаженням (2 Н протягом 1 хв) таблетки після першої, або другої, або четвертої години тесту (TA.XTplus, Stable Micro Systems Ltd., Великобританія).

У третьому розділі «Вивчення впливу розчинних полімерів на кінетику вивільнення триметазидину дигідрохлориду *in vitro* з матричних таблеток» досліджено, що під час експозиції у воді без впливу гідродинамічних сил час ерозії гідратованого полімерного шару для різних матрикоутворювачів зменшується в послідовності: Carbopol 71G > Klucel HXF \approx Methocel K100M > Methocel K15M > Methocel K100LV > Polyox WSR-301 > Kollidon K-90 та Methocel K100M > Methocel K15M > Methocel K100LV для однакових за хімічною будовою матрикоутворювачів зі зменшенням молекулярної маси (рис. 1).

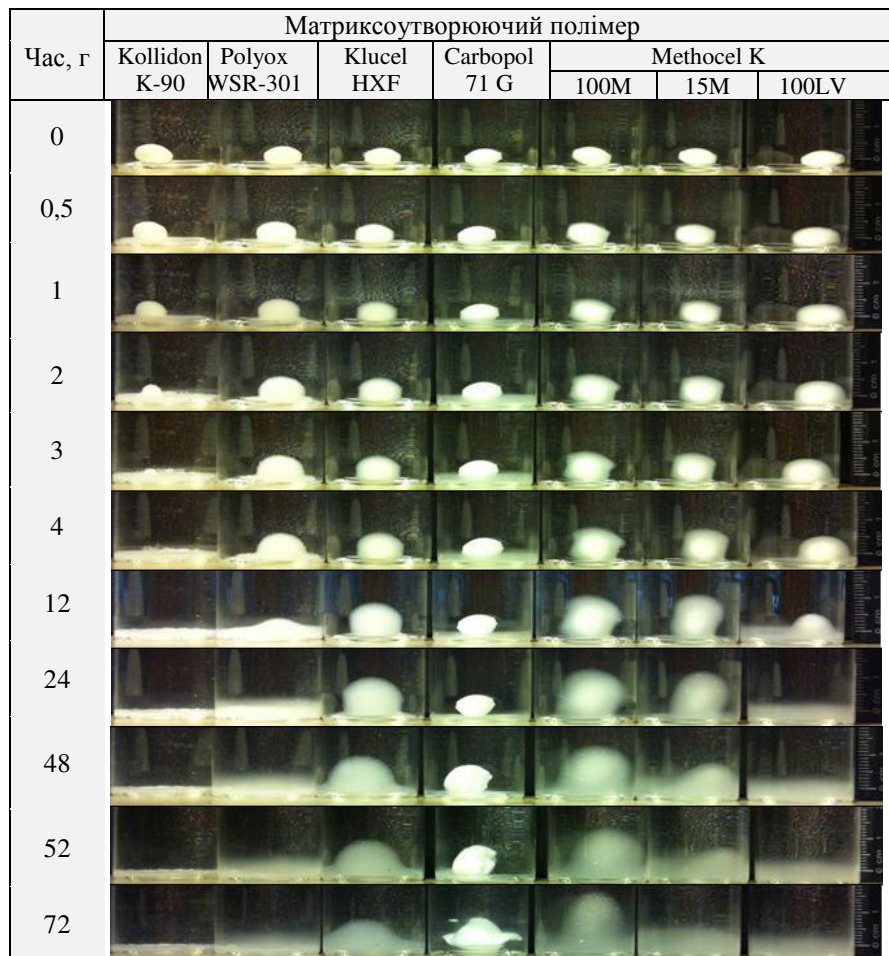
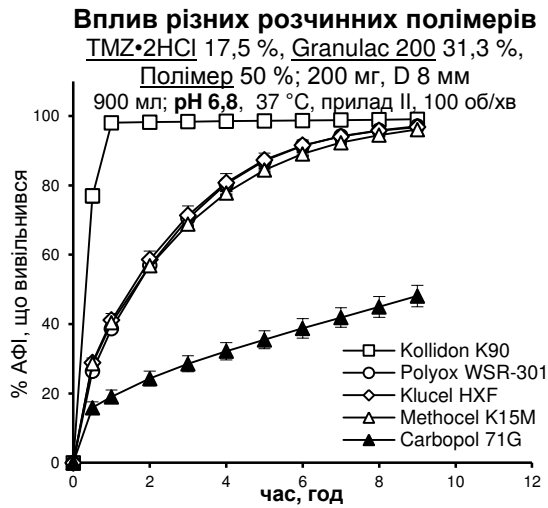


Рис. 1. Ерозія матричних таблеток з розчинними матрикоутворювачами без впливу гідродинамічних сил

Встановлено, що вивільнення $TMZ \cdot 2HCl$ під час тесту «Розчинення» для різних матрикоутворювачів уповільнюється у послідовності: Carbopol 71G > Methocel K15M \approx Klucel HXF > Polyox WSR-301 > Kollidon K-90; для однакових за хімічною будовою матрикоутворювачів зі зменшенням молекулярної маси: Methocel K100M > K15M > K4M > K100LV (рис. 2). Встановлено, що уповільнення вивільнення $TMZ \cdot 2HCl$ відбувається зі збільшенням в'язкості водних розчинів полімерів та, як наслідок, збільшенням здатності до утворення стійкої гідратованої матриці (табл. 1).

А



В

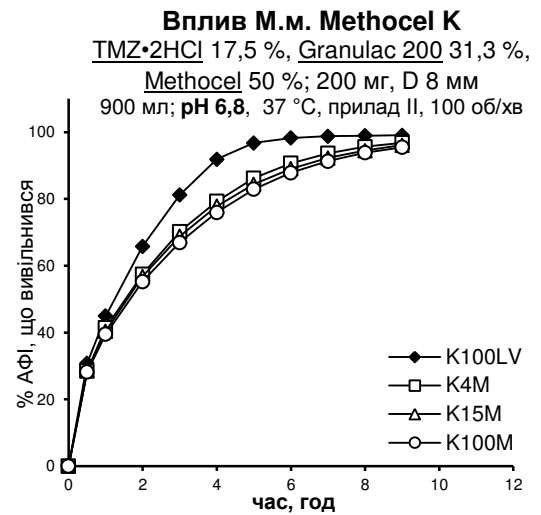


Рис. 2. Вплив різних полімерів (А) та молекулярної маси Methocel К (В) на кінетику вивільнення TMZ•2HCl з матричних таблеток у середовищі з pH 6,8

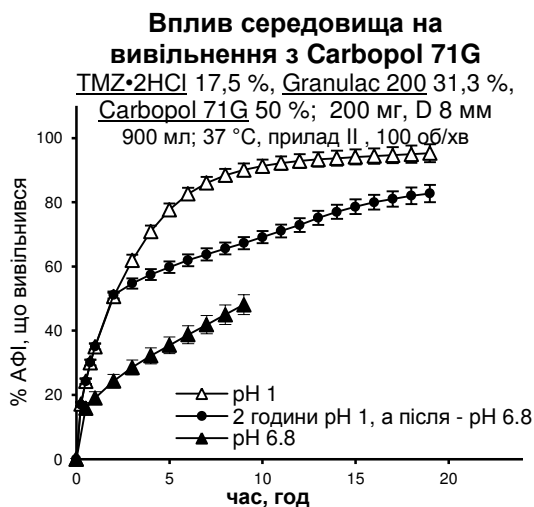
Таблиця 1

В'язкість водних розчинів гідрофільних полімерів

Полімер	Молекулярна маса (а.о.м.)	В'язкість (мПа•с) водних розчинів у певній концентрації
Kollidon K-90	1 250 000	300-700 (10 %)
Klucel HXF	1 150 000	1 500-3 000 (1 %)
Polyox WSR-301	4 000 000	1 650-5 500 (1 %)
Methocel K	100LV	26 000
	4M	86 000
	15M	120 000
	100M	250 000
Carbopol 71G	Немає даних	4 000-11 000 (0,5 %)

Показано, що у середовищі розчинення з pH 6,8 спостерігається катіонно-аніонне взаємодія між іонізованими ПАК та триметазином, що впливає на структуру і механічні властивості таблетки, механізм та кінетику вивільнення триметазину із таблеток з матриксуотворювачем Carbopol 71G (рис. 3).

А



В

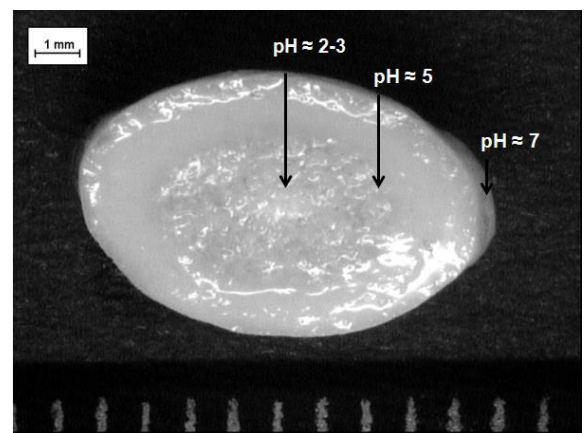


Рис. 3. Вплив pH середовища на вивільнення TMZ•2HCl з матричних таблеток з матриксуотворювачем Carbopol 71G (А) та розріз таблетки з матриксуотворювачем Carbopol 71G після 5 годин тесту «Розчинення» у pH 6,8 (В)

У четвертому розділі «Вивчення впливу нерозчинних полімерів на кінетику вивільнення триметазидину дигідрохлориду *in vitro* з матричних таблеток» встановлено, що при використанні різних нерозчинних матриксоутворювачів здатність до уповільнення вивільнення з матричних таблеток як $\text{TMZ}\cdot 2\text{HCl}$, так і Granulac 200 зменшується у послідовності: Ethocel 10 > Precirol ATO 5 \approx Kollidon SR > Eudragit RSPO (рис. 4).

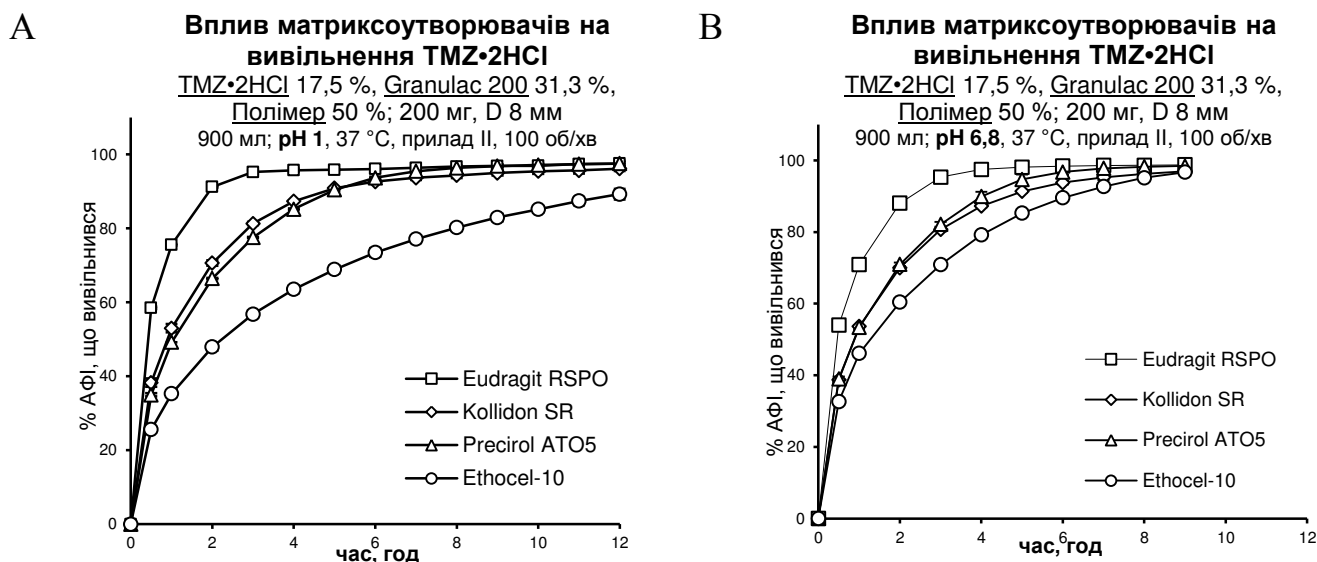


Рис. 4. Вплив різних нерозчинних матриксоутворювачів на вивільнення $\text{TMZ}\cdot 2\text{HCl}$ із матричних таблеток у середовищі: А) з pH 1; Б) з pH 6,8

Встановлено, що здатність до уповільнення вивільнення $\text{TMZ}\cdot 2\text{HCl}$ із матричних таблеток з матриксоутворювачем Ethocel 10 зменшується зі зменшенням молекулярної маси ПВП, використаного в якості наповнювача, в послідовності Kollidon K-90 (≈ 1250000 а.о.м.) > Kollidon K-25 (≈ 31000 а.о.м.) > Kollidon K-17 (≈ 9000 а.о.м.) (рис. 5).

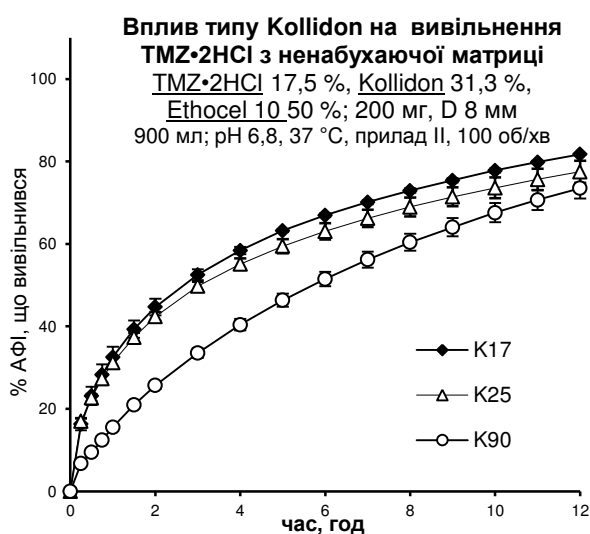


Рис. 5. Вплив типу Kollidon на вивільнення $\text{TMZ}\cdot 2\text{HCl}$ із матричних таблеток з Ethocel 10

Встановлено, що швидкість вивільнення розчинних компонентів з таблетки, що містить $\text{TMZ}\cdot 2\text{HCl}$, Granulac 200 та Kollidon K-30 у складі Kollidon SR, зменшується в послідовності: $\text{TMZ}\cdot 2\text{HCl} > \text{Granulac 200} > \text{Kollidon K-30}$, що узгоджується зі зменшенням розчинності та збільшенням в'язкості розчинів цих речовин.

Досліджено кінетику приросту об'єму та маси вологи в матричних таблетках з нерозчинними матриксоутворювачами та з'ясовано, що вона зменшується в наступній послідовності: $\text{Kollidon SR} > \text{Eudragit RSPO} > \text{Precirol ATO 5} \approx \text{Ethocel 10}$ (рис. 6).

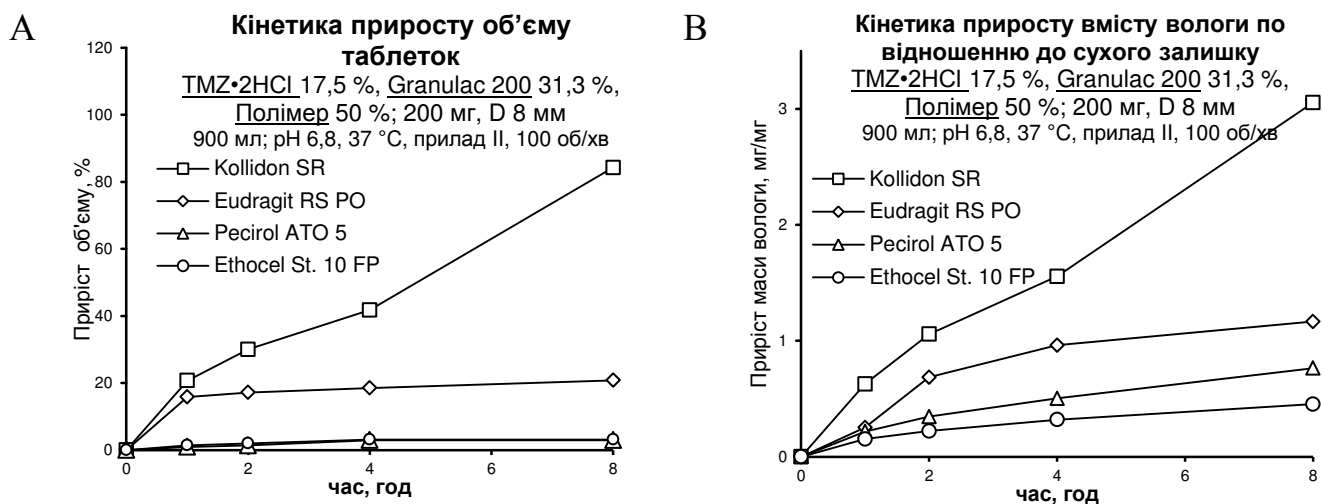


Рис. 6. Кінетика приросту об'єму (А) та маси вологи (В) матричних таблеток з нерозчинними матриксоутворювачами

Шляхом порівняння мікроскопії (рис. 7) та зміни об'єму та маси плівок отриманих методом відливання та пресування доведено, що під час гідратації набухання таблеток з матриксоутворювачем Kollidon SR відбувається за рахунок набухання часток Kollidon SR та асоційованого з цим пружного відновлення сферичної форми часток Kollidon SR.

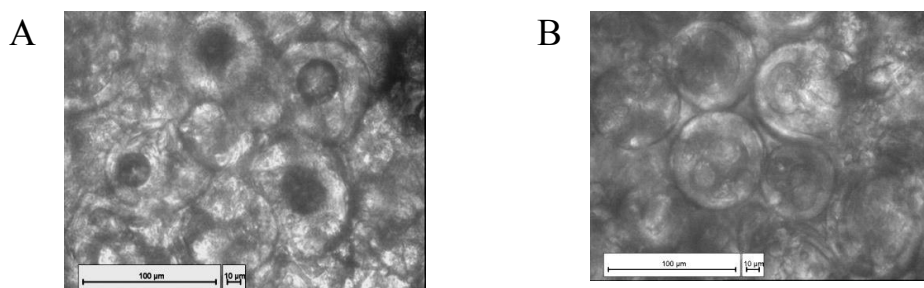


Рис. 7. Мікроскопія тонкого диску Kollidon SR, отриманого методом пресування:
 А) до експозиції у воді; В) після експозиції у воді

У розділі 5 «Вивчення впливу типу наповнювачів та розміру часток розчинних наповнювачів на кінетику вивільнення триметазидину дигідрохлориду *in vitro* з матричних таблеток» встановлено, що вивільнення АФІ з матричних таблеток Ethocel 10, Kollidon SR та Methocel K4M при використанні різних типів наповнювачів була швидшою при використанні сорбітолу, ніж при використанні Emcompress та Avicel PH-101 (рис. 8).

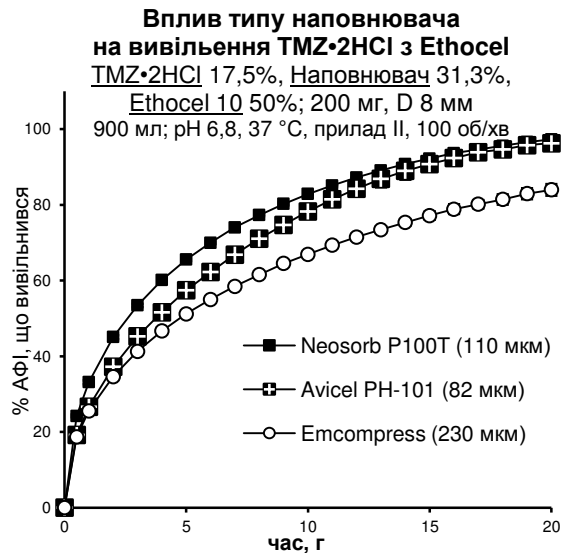


Рис. 8. Вплив типу наповнювача на вивільнення TMZ•2HCl із матричних таблеток з Ethocel 10

Встановлено, що при використанні Emcompress та Avicel PH-101 для визначення їх впливу на вивільнення з різних матричних таблеток, вивільнення було швидшим при використанні: Avicel PH-101 у нерозчинній ненабухаючій матриці Ethocel 10; Emcompress у нерозчинній набухаючій матриці Kollidon SR; Avicel PH-101 у розчинній ненабухаючій матриці Methocel K4M. У випадку з Ethocel 10 це пов'язано з перекриванням за допомогою Emcompress дифузійних шляхів, з Kollidon SR пов'язано з набуханням матриксуотворюючого полімеру та Avicel PH-101, з Methocel K4M – зі зменшенням фронту дифузії.

Встановлено, що вивільнення TMZ•2HCl із таблеток з матриксуотворювачем Ethocel 10, Kollidon SR та Methocel K4M у присутності Emcompress було швидшим в середовищі з pH 1 ніж з pH 6,8 (рис.9), що пояснюється більшою розчинністю Emcompress у кислому середовищі, а швидше вивільнення пояснюється по аналогії до впливу розчинних наповнювачів.

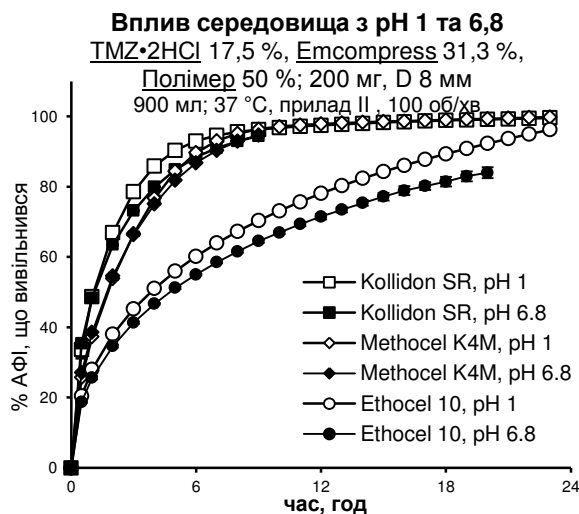


Рис. 9. Вплив середовища розчинення на вивільнення TMZ•2HCl з матричних таблеток, що містили в якості наповнювача Emcompress

Встановлено, що збільшення розміру часток розчинних наповнювачів лактози моногідрату (від 11 до 251 мкм) та сорбітолу (від 110 до 513 мкм): уповільнює вивільнення АФІ з нерозчинних матричних таблеток Ethocel 10 (рис.10) та Kollidon SR (рис. 11); не впливає на вивільнення АФІ з розчинних матричних таблеток Methocel K4М.

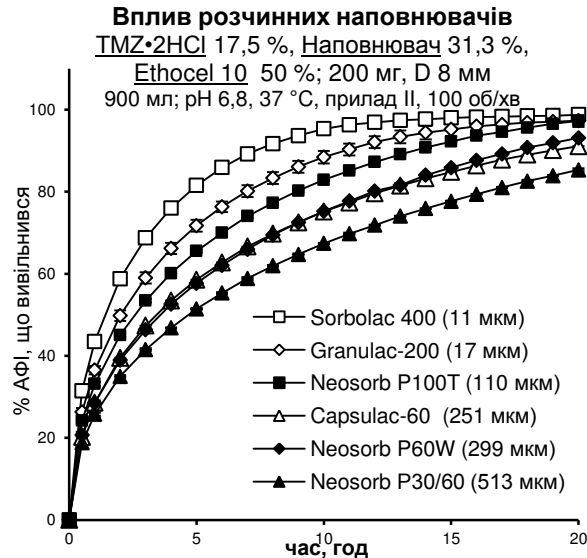


Рис. 10. Вплив розчинних наповнювачів з різним розміром часток на вивільнення TMZ•2HCl із матричних таблеток з Ethocel 10

Встановлено, що вивільнення АФІ із таблеток з матрикоутворювачем Ethocel 10, Kollidon SR та Methocel K4М уповільнюється зі зменшенням розчинності (рис. 10, табл. 2).

Таблиця 2

Розчинність АФІ та наповнювачів матричних таблеток

Компоненти	рН	Розчинність, мг/мл	рН	Розчинність, мг/мл
TMZ•2HCl	0,6	620	6,7	340
Кофеїн безводний	1,0	20	6,9	20
Granulac 200	0,9	210	6,5	210
Neosorb P60W	0,7	> 1000	6,6	> 1000
Emcompress	1,0	200	6,8	0

У розділі 6 «Вивчення впливу діаметру та висоти, маси та розміру таблетки на кінетику вивільнення триметазидину дигідрохлориду *in vitro* з матричних таблеток з різними матрикоутворювачами у порівнянні з кофеїном» встановлено, що збільшення діаметру та зменшення висоти таблетки без зміни її маси супроводжується збільшенням співвідношення поверхневої площі до об'єму таблеток (S/V). Встановлено, що збільшення маси та розміру таблетки супроводжується зменшенням співвідношення (S/V). Дифузійне вивільнення TMZ•2HCl і кофеїну зменшується незалежно від розчинності матрикоутворювачів Kollidon SR та Methocel K4М і розчинності АФІ, разом зі зменшенням початкового співвідношення S/V (рис. 12) та знаходиться у близькій до лінійної залежності від початкового співвідношення S/V (рис. 13).

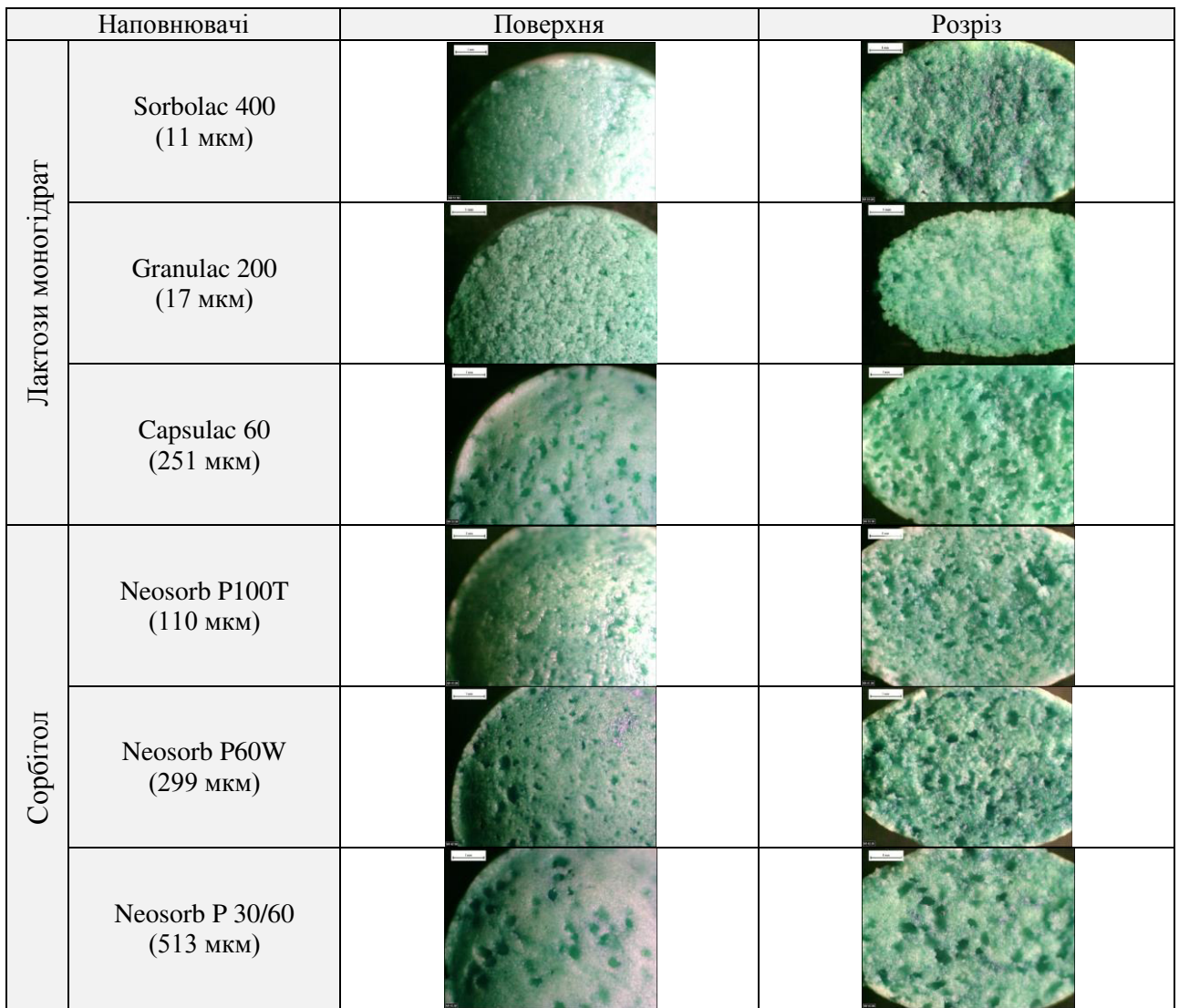


Рис. 11. Мікроскопія матричних таблеток Kollidon SR після тесту «Розчинення», що містили різні типи лактози моногідрату та сорбітолу

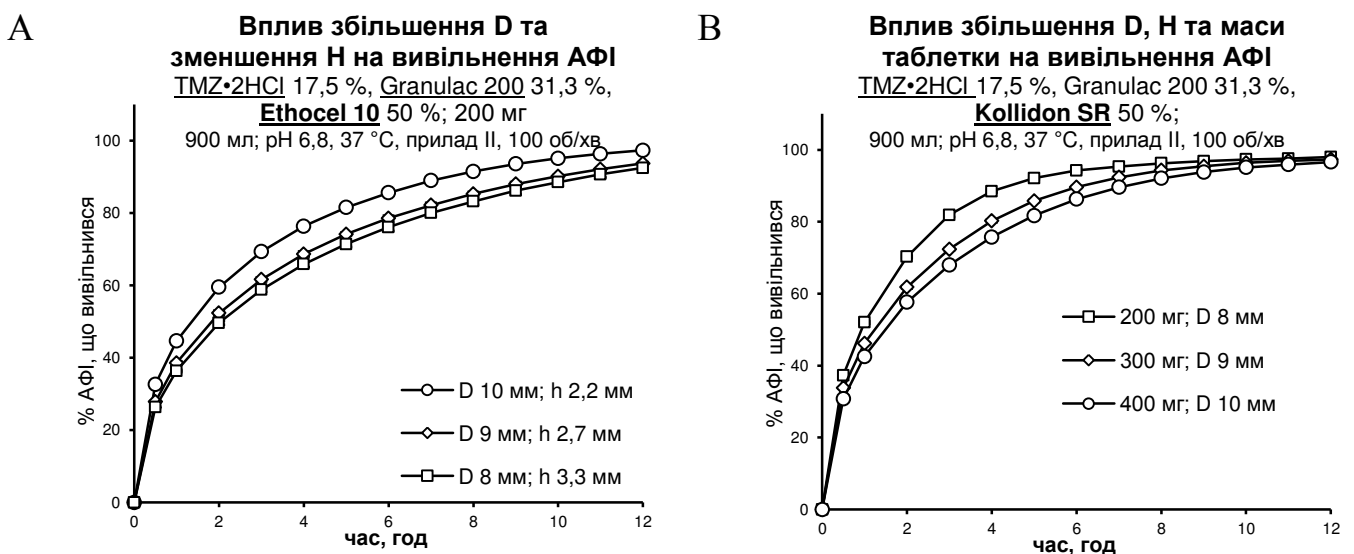


Рис. 12. Вплив зміни діаметра та висоти таблеток з матриксуотворювачем Ethocel 10 без зміни маси таблеток (А) та збільшення маси та розміру таблеток з матриксуотворювачем Kollidon SR (В) на кінетику вивільнення TMZ·2HCl

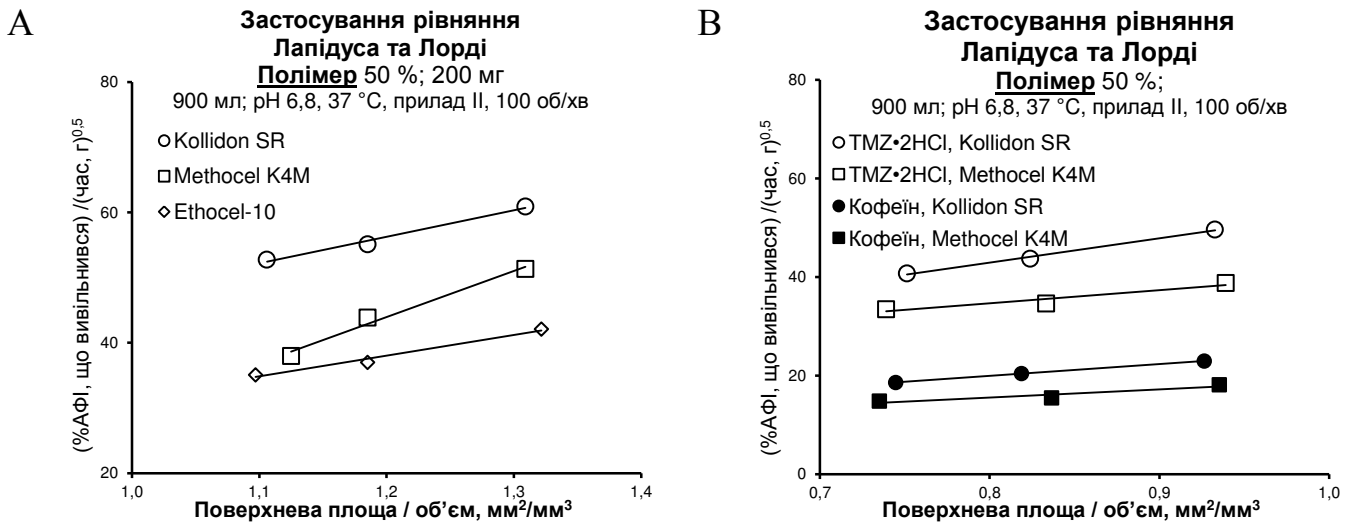


Рис. 13. Залежність кількості АФІ, що вивільнився за 2 г з матричних таблеток ($\% / (\text{час}, \text{г})^{0,5}$) від S/V ($\text{мм}^2/\text{мм}^3$): А) при збільшенні діаметра та зменшенні висоти без зміни маси; В) при збільшенні маси та розміру таблеток

У розділі 7 «Вплив механічного навантаження на кінетику вивільнення триметазидину дигідрохлориду. Обґрунтування складу та технології матричних таблеток триметазидину дигідрохлориду» наведені результати експериментального дослідження впливу механічного навантаження, що імітує механічний вплив антрального відділу шлунка та пілоричного сфінктера, на вивільнення TMZ•2HCl з матричних таблеток.

Встановлено, що час ерозії таблеток з сумішшю Methocel K4M та K100LV в якості матриксоутворювача під впливом механічного навантаження, що імітує вплив антрального відділу шлунка, зменшується зі збільшенням частки менш в'язкого полімеру (K100LV), а в разі використання різних типів наповнювачів та матриксоутворювача Methocel K4M – в послідовності Avicel PH-101 > Emcompress > Granulac 200.

Встановлено, що резистентність кінетики вивільнення АФІ до навантаження, що імітує механічний вплив пілоричного сфінктеру, при використанні різних матриксоутворювачів, зменшується в послідовності: Ethocel 10 > Kollidon SR > Methocel K4M (рис. 14); а при використанні різних наповнювачів, зменшується в послідовності: Emcompress > Avicel PH-101 > Granulac 200; та збільшується від TMZ•2HCl (620 мг/мл) до кофеїну (20 мг/мл) у таблетках з матриксоутворювачем Kollidon SR.

В розділі наведено порівняння кінетики вивільнення TMZ•2HCl *in vitro* з матричних таблеток Preductal MR (Les Laboratoires Servier, Франція) та матричних таблеток з різними матриксоутворювачами та обґрунтовано використання методу прямого пресування для виробництва.

Запропоновану технологію виготовлення матричних таблеток, яка передбачає послідовні стадії просіювання, змішування та пресування таблеток – метод прямого пресування можна відтворити на підприємстві з використанням базового технологічного обладнання. Треба відзначити, що метод прямого пресування забезпечує найбільш передбачуваний зв'язок між структурою вихідних компонентів таблетки та структурою самої таблетки. Це має велике значення для отримання

стабільних очікуваних результатів при виготовленні матричних таблеток, в яких кінетика вивільнення *in vitro* залежить від пористості та звивистості пор.

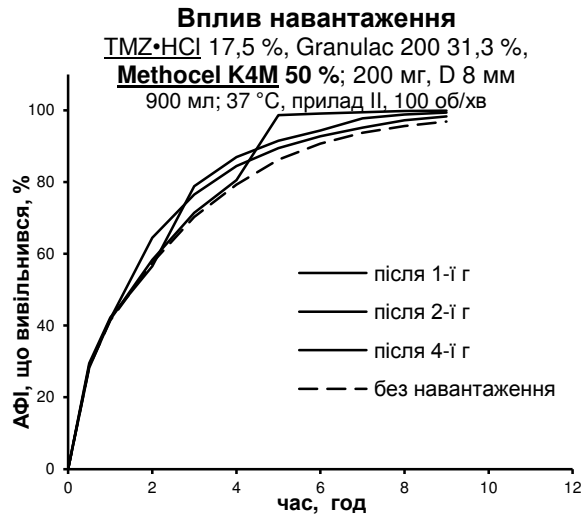


Рис. 14. Вплив механічного навантаження на вивільнення TMZ•2HCl з таблеток з матрицютворювачем Methocel K4M

Результати порівняння кінетики вивільнення (рис. 15) свідчать про подібність профілів вивільнення з досліджуваних матричних таблеток (склади таблеток наведені у табл. 3) до кінетики вивільнення з Preductal MR. Коефіцієнт подібності (f_2) при використанні нерозчинного ненабухаючого матрицютворювача Ethocel 10 становить 70,6 %, з нерозчинним набухаючим Kollidon SR – 73,3 % та з розчинним набухаючим полімером Methocel K4M – 90,5 %.

З огляду на резистентність матричних таблеток до механічного навантаження для промислового впровадження пропонується склад матричних таблеток, що містить матрицютворювач Ethocel 10 (Рис. 15; табл. 3, склад 8.1).

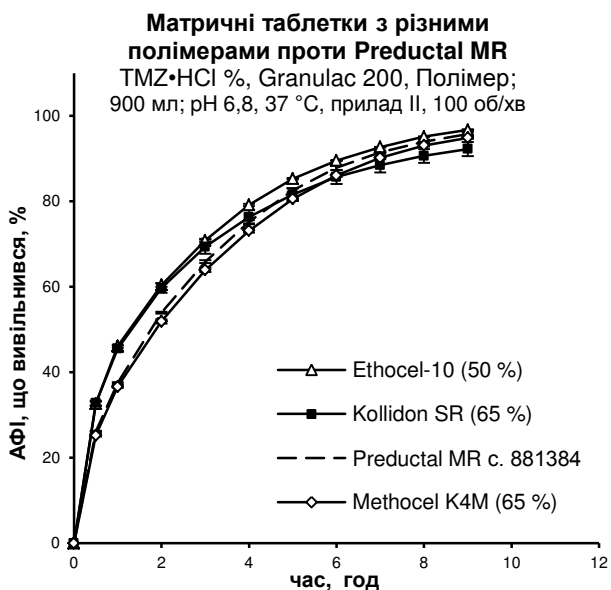


Рис. 15. Порівняння кінетики вивільнення TMZ•2HCl з таблеток Preductal MR та таблеток з різними полімерами

Таблиця 3

Відсотковий склад матричних таблеток (вага таблетки 200 мг)

Інгредієнти	Вміст компонентів, %		
	Р 8.1	Р 8.2	Р 8.3
TMZ•2HCl	17,7	17,7	17,7
Granulac 200	31,1	16,1	16,1
Ethocel 10	50,0	-	-
Kollidon SR	-	65,0	-
Methocel K4M	-	-	65,0
Aerosil 200 Ph	0,2	0,2	0,2
Pruv	1,0	1,0	1,0

Таким чином розроблено та обґрунтовано фармацевтичну композицію з пролонгованим вивільненням $\text{TMZ}\cdot 2\text{HCl}$ в формі матричних таблеток та відповідну технологію виробництва. Запропонований склад, з матриксоутворювачем Ethocel 10, та відповідна технологія забезпечують підвищену резистентність матричних таблеток до механічного впливу, що дозволяє знизити вплив механічного навантаження на вивільнення $\text{TMZ}\cdot 2\text{HCl}$ у порівнянні з таблетками Preductal MR, що містять ГПМЦ в якості матриксоутворювача.

ВИСНОВКИ

Теоретично узагальнено та науково-практично обґрунтовано склад та технологію матричних таблеток з пролонгованим вивільненням на прикладі $\text{TMZ}\cdot 2\text{HCl}$. Досліджено технологічні і фізико-хімічні фактори впливу на кінетику вивільнення $\text{TMZ}\cdot 2\text{HCl}$ *in vitro*.

1. Проведено порівняльне дослідження впливу розчинних матриксоутворювачів на кінетику вивільнення $\text{TMZ}\cdot 2\text{HCl}$.

– експериментально доведено, що для таблеток з розчинними матриксоутворювачами, незалежно від хімічної будови, їх здатність до уповільнення вивільнення $\text{TMZ}\cdot 2\text{HCl}$ збільшується зі збільшенням здатності до утворення в'язких водних розчинів.

– встановлено що у середовищі розчинення з рН 6,8 спостерігається катіонно-аніонна взаємодія між іонізованими ПАК (Carbopol 71G) та триметазидином, що впливає на структуру і механічні властивості таблетки, механізм та кінетику вивільнення.

2. Проведено порівняльне дослідження впливу нерозчинних матриксоутворювачів на кінетику вивільнення $\text{TMZ}\cdot 2\text{HCl}$ та доведено, що набухання таблеток з матриксоутворювачем Kollidon SR відбувається за рахунок набухання часток Kollidon SR та асоційованого з цим пружного відновлення сферичної форми часток Kollidon SR.

3. Проведено порівняльне дослідження впливу різних типів наповнювачів на кінетику вивільнення $\text{TMZ}\cdot 2\text{HCl}$. Встановлено, що вивільнення АФІ із таблеток з матриксоутворювачами Ethocel 10, Kollidon SR та Methocel K4M при використанні сорбітолу була вищою, ніж при застосуванні Emcompress та Avicel PH-101. Пояснено різний механізм впливу наповнювачів, як нерозчинного Emcompress, так і нерозчинного набухаючого Avicel PH-101 в гідрофільних набухаючих і нерозчинних матричних таблетках.

4. Проведено порівняльне дослідження впливу розмірів часток розчинних наповнювачів сорбітолу та лактози моногідрату на кінетику вивільнення $\text{TMZ}\cdot 2\text{HCl}$. Встановлено, що збільшення розміру часток розчинних наповнювачів не впливає на вивільнення АФІ з розчинних матричних таблеток Methocel K4M та уповільнює вивільнення із таблеток з нерозчинними матриксоутворювачами Ethocel 10 і Kollidon SR.

5. Встановлено, що зі збільшенням маси та розміру матричної таблетки, незалежно від здатності до набухання та розчинності матриксоутворювачів Ethocel 10, Kollidon SR, Methocel K4M та розчинності $\text{TMZ}\cdot 2\text{HCl}$ і кофеїну, вивільнення

АФІ зменшується зі зменшенням початкового співвідношення S/V . Встановлено, що вивільнення АФІ ($\% / (\text{час}, \text{г})^{0,5}$) знаходиться у близькій до лінійної залежності від початкового співвідношення S/V . Показано, що зміна форми або маси і розміру матричних таблеток суттєво впливає на кінетику вивільнення АФІ *in vitro* та може використовуватися як важіль впливу для отримання бажаної *in vitro* кінетики вивільнення АФІ.

6. На прикладі комбінації розчинного набухаючого матриксуотворювача Methocel K 100LV та Methocel K 4M встановлено, що зі збільшенням частки полімеру з меншою в'язкістю (Methocel K 100LV) зменшується стійкість матричних таблеток до механічного впливу у тесті «Розпадання таблеток», який імітує механічний вплив у антральному відділі шлунку.

– на прикладі матричних таблеток з матриксуотворювачем Methocel K 4M встановлено, що стійкість таблеток до механічного впливу у тесті «Розпадання таблеток» в середовищі 0,1 Н кислоти хлористоводневої, при використанні наповнювачів, зменшується в послідовності: Avicel PH-101 > Emcompress > Granulac 200.

– проведено порівняльне дослідження впливу типу матриксуотворювача на ступінь зміни кінетики вивільнення $\text{TMZ} \cdot 2\text{HCl}$ після одноразового навантаження (2 Н) продовж тесту «Розчинення», що імітує механічне навантаження з боку пілоричного сфінктера. Встановлено, що при використанні різних матриксуотворювачів ступінь впливу механічного навантаження на вивільнення $\text{TMZ} \cdot 2\text{HCl}$ збільшувався від таблеток з нерозчинним ненабухаючим Ethocel 10 до нерозчинного набухаючого Kollidon SR і до розчинного набухаючого Methocel K4M.

– на прикладі таблеток з матриксуотворювачем Kollidon SR проведено порівняльне дослідження впливу різних типів наповнювачів на кінетику вивільнення $\text{TMZ} \cdot 2\text{HCl}$ після одноразового навантаження продовж тесту «Розчинення». Встановлено, що при використанні різних наповнювачів ступінь впливу механічного навантаження на вивільнення $\text{TMZ} \cdot 2\text{HCl}$ збільшувався від таблеток з нерозчинним набухаючим Avicel PH-101 до розчинного Granulac 200.

– на прикладі АФІ з різною розчинністю – $\text{TMZ} \cdot 2\text{HCl}$ (620 мг/мл) та кофеїну (20 мг/мл) встановлено, що ступінь впливу одноразового навантаження продовж тесту «Розчинення» на вивільнення $\text{TMZ} \cdot 2\text{HCl}$ зменшується зі зменшенням розчинності АФІ.

– запропоновано та обґрунтовано склад та технологію виготовлення матричних таблеток $\text{TMZ} \cdot 2\text{HCl}$.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Статті у фахових виданнях

1. Могилюк В. В. Матриксні таблетки як пероральна система доставки з уповільненим вивільненням активного фармацевтичного інгредієнта / В. В. Могилюк, Л. Л. Давтян // Зб. наук. праць співробітників НМАПО ім. П.Л.

- Шупика. – К., 2011. – Вип. 20, кн. 2. – С. 645 – 652. (*Особистий внесок* – пошук літератури, узагальнення даних, підготовка статті).
2. Могилюк В. В. Вплив геометричної форми таблеток на кінетику вивільнення *in vitro* триметазидину дигідрохлориду та кофеїну з матричних таблеток з різними матриксоутворювачами / В. В. Могилюк, Л. Л. Давтян // Військова Медицина України. – 2013 – № 3. – С. 90 – 96. (*Особистий внесок* – планування експерименту, проведення дослідження, інтерпретація даних, підготовка статті).
 3. Могилюк В. В. Вплив розміру таблеток на кінетику вивільнення *in vitro* триметазидину дигідрохлориду та кофеїну з матричних таблеток з різними матриксоутворювачами / В. В. Могилюк, Л. Л. Давтян // Фармац. журнал. – 2013. – № 5. – С. 68 – 75. (*Особистий внесок* – планування експерименту, проведення дослідження, інтерпретація даних, підготовка статті).
 4. Могилюк В. В. Вплив розчинних наповнювачів з різним розміром часток на кінетику вивільнення триметазидину дигідрохлориду *in vitro* з матричних таблеток / В. В. Могилюк, Л. Л. Давтян // Фармац. часопис. – 2015. – № 2. – С. 40 – 48. (*Особистий внесок* – планування експерименту, проведення дослідження, інтерпретація даних, підготовка статті).
 5. Могилюк В. В. Вивчення впливу нерозчинних матриксоутворювачів на кінетику вивільнення триметазидину дигідрохлориду *in vitro* з матричних таблеток / В. В. Могилюк, Л. Л. Давтян // Фармац. журнал. – 2015. – № 3. – С. 26 – 33. (*Особистий внесок* – планування експерименту, проведення дослідження, інтерпретація даних, підготовка статті).
 6. Могилюк В. В. Вплив типу наповнювача на кінетику вивільнення триметазидину дигідрохлориду *in vitro* з матричних таблеток / В. В. Могилюк, Л. Л. Давтян // Фармац. журнал. – 2015. – № 4. – С. 16 – 22. (*Особистий внесок* – планування експерименту, проведення дослідження, інтерпретація даних, підготовка статті).

Статті у закордонних наукометричних виданнях

7. Могилюк В. В. Влияние молекулярной массы поливинилпирролидона на высвобождение триметазида дигидрохлорида из нерастворимых матричных таблеток на основе этилцеллюлозы / В. В. Могилюк, Л. Л. Давтян // Рецепт. – 2015. – № 5. – С. 94 – 99. (*Особистий внесок* – планування експерименту, проведення дослідження, інтерпретація даних, підготовка статті).
8. Mohylyuk V. V. Effect of diluents type and soluble diluents particle size on dissolution profile of trimetazidine dihydrochloride and caffeine from Kollidon SR matrix tablets / V. V. Mohylyuk, L. L. Davtian // Int. J. PharmTech Res. – 2015. – Vol. 8. – P. 147 – 155. (*Особистий внесок* – планування експерименту, проведення дослідження, інтерпретація даних, підготовка статті).
9. Mohylyuk V. V. Interaction of weak base drug trimetazidine and Carbopol as further retardation in the matrix tablet / V. V. Mohylyuk, L. L. Davtian // Acta Pol. Pharm. – 2015. – Vol. 72 – P. 1259 – 1261. (*Особистий внесок* – планування експерименту, проведення дослідження, інтерпретація даних, підготовка статті).

Патент

10. Пат. на кор. модель 103061 Україна, МПК А61К 31/495 (2006.01), А61Р 9/10 (2006.01). Фармацевтична композиція матричних таблеток з пролонгованим

вивільненням триметазидину / В. В. Могилюк, Л. Л. Давтян. – № 103061 U; заявл. 17.09.2015; опубл. 25.11.2015, Бюл. № 22. (*Особистий внесок* – здійснення патентного пошуку, обробка первинної інформації, розробка складу, технології одержання матричних таблеток і методу порівняння їх стійкості до навантаження, систематизація та інтерпретація отриманих результатів, підготовка матеріалів для оформлення патенту).

Статті у інших виданнях

11. Могилюк В. В. Изучение влияния механической нагрузки на изменение кинетики пролонгированного высвобождения модельных субстанций из матричных таблеток / В. В. Могилюк // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. трудов. – Пятигорск, 2013. – Вып. 68. – С. 267 – 272.
12. Могилюк В. В. Влияние различных гидрофильных полимеров на кинетику высвобождения триметазидина дигидрохлорида *in vitro* из матричных таблеток / В. В. Могилюк // Молодые ученые и фармация XXI века: сб. науч. трудов II науч.-практич. конф. – М., ВИЛАР, 2014. – С. 288 – 296.

Тези

13. Могилюк В. В. Здатність різних типів нерозчинних матриксоутворювачів до пролонгації вивільнення *in vitro* триметазидину дигідрохлориду з матричних таблеток / В. В. Могилюк // Сучасні досягнення фармацевтичної технології: матеріали III наук.-практ. конф. з міжнар. уч., 21-23 листоп. 2012. – Х., НФаУ, 2012. – С. 109 – 110.
14. Могилюк В. В. Порівняльна оцінка розміру часток нерозчинних матриксоутворювачів / В. В. Могилюк // Сучасні досягнення фармацевтичної технології: матеріали III наук.-практ. конф. з міжнар. уч., 21-23 листоп. 2012. – Х., НФаУ, 2012. – С. 111 – 112.
15. Могилюк В. В. Вивчення впливу форми часток Kollidon SR на набухання матричних таблеток триметазидину дигідрохлориду / В. В. Могилюк, А. М. Дашевський, Л. Л. Давтян // Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів: матеріали V наук.-практ. конф. з міжнар. уч., 27-28 вересня 2013. – Тернопіль, 2013. – С. 128 – 131. (*Особистий внесок* – проведення дослідження, інтерпретація даних, підготовка тези).
16. Могилюк В. В. Вплив співвідношення поверхневої площі до об'єму таблетки на вивільнення *in vitro* триметазидину дигідрохлориду з матричних таблеток / В. В. Могилюк, А. М. Дашевський, Л. Л. Давтян // Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів: матеріали V наук.-практ. конф. з міжнар. уч., 27-28 вересня 2013. – Тернопіль, 2013. – С. 131 – 133. (*Особистий внесок* – проведення дослідження, інтерпретація даних, підготовка тези).
17. Могилюк В. В. Вплив типу наповнювача та розміру часток на кінетику вивільнення *in vitro* триметазидину дигідрохлориду з матричних таблеток / В. В. Могилюк, А. М. Дашевський, Л. Л. Давтян // Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів: матеріали

- V наук.-практ. конф. з міжнар. уч., 27-28 вересня 2013. – Тернопіль, 2013. – С. 133 – 135. (*Особистий внесок* – проведення дослідження, інтерпретація даних, підготовка тези).
18. Могилюк В. В. Вплив рН середовища на кінетику вивільнення *in vitro* триметазидину дигідрохлориду з матричних таблеток Carbopol 71G / В. В. Могилюк, А. М. Дашевський, Л. Л. Давтян // Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів: матеріали V наук.-практ. конф. з міжнар. уч., 27-28 вересня 2013. – Тернопіль, 2013. – С. 135 – 137. (*Особистий внесок* – проведення дослідження, інтерпретація даних, підготовка тези).
19. Могилюк В. В. Вплив матриксуотворювача на кінетику вивільнення триметазидину дигідрохлориду при застосуванні імітованого навантаження з боку пілоричного сфінктера / В. В. Могилюк, Л. Л. Давтян, А. М. Дашевський // Медицина ХХІ століття: матеріали наук.-практ. конф. молод. вчених, присвяченої 90-річчю ХМАПО, 27 листоп. 2013.– Х., 2013. – С. 63 – 65. (*Особистий внесок* – проведення дослідження, інтерпретація даних, підготовка тези).
20. Могилюк В. В. Оцінка стійкості матричних таблеток триметазидину дигідрохлориду, виготовлених з використанням комбінації різних типів Methocel К, до впливу імітованого навантаження з боку антрального відділу шлунка / В. В. Могилюк, Л. Л. Давтян // Сучасна медицина – актуальні проблеми, шляхи вирішення та перспективи розвитку: матеріали міжнар. наук.-практ. конф., 11-12 жовтня 2013. – Одеса, 2013. – С. 17 – 19. (*Особистий внесок* – проведення дослідження, інтерпретація даних, підготовка тези).
21. Mohylyuk V. V. Effect of soluble diluents on trimetazidine dihydrochloride sustained release from insoluble ethylcellulose matrix tablet / V. V. Mohylyuk, L. L. Davtian // Actual questions of Development of new drugs: abstracts of XX international scientific and practical conference of young scientists and students, April 22-23, 2014. – Kharkiv, 2014. – P. 105 – 106. (*Особистий внесок* – проведення дослідження, інтерпретація даних, підготовка тези).

АНОТАЦІЯ

Могилюк В. В. Науково-практичне обґрунтування складу та технології матричних таблеток з пролонгованим вивільненням на прикладі триметазидину дигідрохлориду. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 – Технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація. Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України, Київ, 2016.

Дисертація присвячена дослідженню факторів, що впливають на кінетику вивільнення легко розчинного активного фармацевтичного інгредієнта триметазидину дигідрохлориду *in vitro* з матричних таблеток. Досліджено та визначено вплив таких факторів як: тип матриксуотворювача; рН-залежна фізико-хімічна взаємодія між іонізованою поліакриловою кислотою (Carbopol 71G) та

триметазидином; тип наповнювача; розмір часток розчинних наповнювачів; співвідношення поверхневої площі до об'єму таблетки; механічне навантаження, що імітує вплив перистальтики в антральному відділі шлунка та механічний вплив пілоричного сфінктера.

Ключові слова: матричні таблетки, триметазидину дигідрохлорид, матриксоутворювач, наповнювач, кінетика вивільнення, механічне навантаження.

АНОТАЦІЯ

Могилюк В. В. Научно-практическое обоснование состава и технологии матричных таблеток с пролонгированным высвобождением на примере триметазидина дигидрохлорида. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.01 – Технология лекарств, организация фармацевтического дела и судебная фармация. Национальная медицинская академия последипломного образования им. П. Л. Шупика МЗУ, Киев, 2016.

Диссертация посвящена изучению факторов, которые влияют на кинетику высвобождения легкорастворимого активного фармацевтического ингредиента триметазидина дигидрохлорида *in vitro* из матричных таблеток. Изучено и определено влияние таких факторов как: тип матрицеобразователя; рН-зависимое физико-химическое взаимодействие между ионизированной полиакриловой кислотой (Carborol 71G) и триметазидина дигидрохлоридом; тип наполнителя; размер частиц растворимых наполнителей; соотношение поверхностной площади к объему таблетки; механическая нагрузка, которая имитирует влияние перистальтики в антральном отделе желудка и механическое воздействие пилорического сфинктера.

Ключевые слова: матричные таблетки, триметазидина дигидрохлорид, матрицеобразователь, наполнитель, кинетика высвобождения, механическая нагрузка.

ANNOTATION

Mohylyuk V.V. Scientific and practical substantiation of formulation and technology of sustained release matrix tablets. Case study: Trimetazidine dihydrochloride. – Manuscript.

A thesis for the Candidate of Pharmacy Degree in specialty 15.00.01. – Technology of drugs, organization of pharmaceutical business and forensic pharmacy. – Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, 2016.

Dissertation is dedicated to the study of factors affecting the release kinetics of freely soluble active pharmaceutical ingredient trimetazidine dihydrochloride (TMZ•2HCl) *in vitro* from matrix tablets produced using direct compression method.

Effect of soluble matrix formers on TMZ•2HCl release profile from matrix tablets was conducted. It was experimentally established that matrix former release prolongation possibility increased with increasing of possibility to form viscous solutions in water: Klucel HXF > Methocel K15M > Polyox WSR-301 > Kollidon K-90 for different polymers and Methocel K100M > K15M > K100LV for same polymers with different

molecular weight. Slowdown of release in the release medium with pH 6.8 was due to the interaction of TMZ•2HCl and Carbopol 71G with rubber-like layer formation.

It was experimentally established that effect of insoluble matrix formers on TMZ•2HCl release profile from matrix tablets was in sequence: Ethocel 10 > Precirol ATO 5 \approx Kollidon SR > Eudragit RSPO. Swelling of Kollidon SR matrix was due to elastic recovery of spherical shape of polymer particles and polyvinyl acetate swelling upon hydration.

Diluents type effect on TMZ•2HCl dissolution profile was investigated. Soluble (sorbitol), insoluble (calcium hydrogen phosphate dihydrate), insoluble and swellable (cellulose microcrystalline) diluents were used. Faster TMZ•2HCl 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 TMZ•2HCl 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.

Soluble diluents particle size effect on TMZ•2HCl dissolution profile was also investigated. Decreasing of TMZ•2HCl dissolution kinetics from Ethocel 10 matrix tablets with lactose and sorbitol particle size increasing was established. The dissolution kinetics from Kollidon SR matrix tablets was decreased with increasing of soluble diluent particle size from 17 to 110 μm , but increasing of sorbitol particle size from 110 to 513 μm had no effect on dissolution profile. Particle size of soluble diluents had no significant effect on dissolution kinetics from Methocel K4M matrix tablets. The dissolution kinetics from tablets with Ethocel 10, Kollidon SR and Methocel K4 as matrix formers was decreased with diluent solubility decreasing.

Effect of tablet diameter increasing and height decreasing without tablet mass changing and tablet size increasing with simultaneous tablet mass increasing on in vitro release of TMZ•2HCl and caffeine from matrix tablets was investigated. It was found that drug release from Ethocel-10, Kollidon SR and Methocel K4M matrix tablets was increased with tablet surface area to volume ratio increasing.

Time of total matrix tablet erosion in disintegration test which mimic influence of peristaltic movement in stomach antrum increased with increasing of higher molecular weight portion of soluble polymer Methocel K. Using different diluents in Methocel K4M matrix tablet the time of total matrix tablet erosion decreased in sequence Avicel PH-101 > Emcompress > Granulac 200. Mechanical loading (2 N during 1 min) of tablets after predetermined time points (1, 2 and 4 h) was used to mimic pyloric sphincter mechanical influence on tablet's release profiles. Resistance of matrix tablets dissolution profile to mechanical loading decreased in sequence: Ethocel 10 > Kollidon SR > Methocel K4M for matrix formers; Avicel PH-> Granulac 200 for diluents in Kollidon SR matrix tablets; caffeine (20 mg/ml) > TMZ•2HCl (620 mg/ml) for model drugs with different solubility.

Key words: matrix tablets, trimetazidine dihydrochloride, matrix former, diluent, drug release, mechanical loading.