

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

На правах рукопису

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

ДИСЕРТАЦІЯ

на здобуття наукового ступеня
кандидата фармацевтичних наук

Науковий керівник:

Давтян Лена Левонівна

доктор фармацевтичних наук, професор

Київ – 2016

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	6
ВСТУП.....	8
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНИЙ СТАН ДОСЛІДЖЕНЬ МАТРИЧНИХ ТАБЛЕТОК (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	13
1.1. Гідрофільні матриці.....	14
1.2. Гідрофобні матриці.....	18
1.3. Фактори, що впливають на вивільнення АФІ з матричних таблеток.....	19
1.4. Виробництво матричних таблеток.....	31
Висновки до розділу 1.....	31
РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	33
2.1. Об'єкти досліджень.....	33
2.2. Методи досліджень.....	41
Висновки до розділу 2.....	51
РОЗДІЛ 3. ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ РОЗЧИННИХ ПОЛІМЕРІВ НА КІНЕТИКУ ВИВІЛЬНЕННЯ ТРИМЕТАЗИДИНУ ДИГІДРОХЛОРИДУ <i>IN VITRO</i> З МАТРИЧНИХ ТАБЛЕТОК.....	52
3.1. Вивчення впливу типу гідрофільного полімеру на ерозію матричних таблеток без впливу гідродинамічних сил.....	52
3.2. Вивчення впливу типу розчинного полімеру на кінетику вивільнення триметазидину дигідрохлориду <i>in vitro</i> з матричних таблеток.....	59
3.3. Вивчення впливу рН середовища на вивільнення ТМЗ•2НСІ з матричних таблеток Carbopol 71 G.....	67
Висновки до розділу 3.....	75
РОЗДІЛ 4. ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ НЕРОЗЧИННИХ ПОЛІМЕРІВ НА КІНЕТИКУ ВИВІЛЬНЕННЯ ТРИМЕТАЗИДИНУ ДИГІДРОХЛОРИДУ	

<i>IN VITRO</i> З МАТРИЧНИХ ТАБЛЕТОК.....	77
4.1. Вивчення впливу типу нерозчинного полімеру на кінетику вивільнення триметазидину дигідрохлориду <i>in vitro</i> з матричних таблеток.....	77
4.2. Вивчення вивільнення допоміжних речовин з матричних таблеток триметазидину дигідрохлориду з матриксоутворювачем Kollidon SR.....	84
4.3. Вивчення впливу типу нерозчинного полімеру на кінетику вивільнення Granulac 200 <i>in vitro</i> з матричних таблеток.....	87
4.4. Вивчення здатності до набухання матричних таблеток з нерозчинними матриксоутворювачами.....	89
4.5. Вивчення здатності до набухання матричних таблеток з нерозчинним матриксоутворювачем Kollidon SR.....	92
Висновки до розділу 4.....	95
РОЗДІЛ 5. ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ТИПУ НАПОВНЮВАЧІВ ТА РОЗМІРУ ЧАСТОК РОЗЧИННИХ НАПОВНЮВАЧІВ НА КІНЕТИКУ ВИВІЛЬНЕННЯ ТРИМЕТАЗИДИНУ ДИГІДРОХЛОРИДУ <i>IN VITRO</i> З МАТРИЧНИХ ТАБЛЕТОК.....	96
5.1. Вивчення впливу типу наповнювачів на кінетику вивільнення триметазидину дигідрохлориду <i>in vitro</i> з матричних таблеток.....	96
5.2. Вивчення впливу розчинних наповнювачів з різним розміром часток на кінетику вивільнення триметазидину дигідрохлориду <i>in vitro</i> з матричних таблеток.....	105
5.3. Вивчення впливу типу наповнювачів та розчинних наповнювачів з різним розміром часток на кінетику вивільнення кофеїну <i>in vitro</i> з матричних таблеток Kollidon SR.....	113
Висновки до розділу 5.....	116
РОЗДІЛ 6. ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ДІАМЕТРУ ТА ВИСОТИ, МАСИ ТА	

РОМІРУ ТАБЛЕТКИ НА КІНЕТИКУ ВИВІЛЬНЕННЯ ТРИМЕТАЗИДИНУ ДИГІДРОХЛОРИДУ <i>IN VITRO</i> З МАТРИЧНИХ ТАБЛЕТОК З РІЗНИМИ МАТРИКСОУТВОРЮВАЧАМИ У ПОРІВНЯННІ З КОФЕЇНОМ.....	117
6.1. Вивчення впливу зміни діаметру таблетки без зміни маси на співвідношення S/V та вивільнення триметазидину дигідрохлориду..	117
6.2. Вивчення впливу зміни діаметру та маси таблеток на співвідношення поверхневої площі таблетки до її об'єму і вивільнення триметазидину дигідрохлориду	126
Висновки до розділу 6.....	133
РОЗДІЛ 7. ВПЛИВ МЕХАНІЧНОГО НАВАНТАЖЕННЯ НА КІНЕТИКУ ВИВІЛЬНЕННЯ ТРИМЕТАЗИДИНУ ДИГІДРОХЛОРИДУ. ОБҐРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ МАТРИЧНИХ ТАБЛЕТОК ТРИМЕТАЗИДИНУ ДИГІДРОХЛОРИДУ	134
7.1. Вивчення впливу комбінації полімерів Methocel K та різних типів наповнювачів на стійкість матричних таблеток триметазидину дигідрохлориду до механічного впливу, що імітує механічне навантаження антрального відділу шлунка.....	134
7.2. Вивчення впливу матриксоутворювача на стійкість матричних таблеток триметазидину дигідрохлориду до механічного навантаження, що імітує механічний вплив пілоричного сфінктера..	137
7.3. Вивчення впливу різних типів наповнювачів на стійкість матричних таблеток триметазидину дигідрохлориду з матриксоутворювачем Kollidon SR до механічного навантаження, що імітує навантаження пілоричного сфінктера, у порівнянні з кофеїном.....	142
7.4. Обґрунтування складу та технології матричних таблеток триметазидину дигідрохлориду.....	146
Висновки до розділу 7.....	149

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ.....	151
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	154
ДОДАТКИ.....	179

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АФІ	– Активний фармацевтичний інгредієнт
ШКТ	– Шлунково-кишковий тракт
ЛЗ	– Лікарський засіб
ІХС	– Ішемічна хвороба серця
TMZ•2HCl	– триметазидину дигідрохлорид
ЛФ	– Лікарська форма
t	– Час вивільнення АФІ
M_t	– Загальна кількість АФІ, що вивільнилась за час t
A	– Загальна площа таблетки
D	– Реальний коефіцієнт дифузії АФІ в матриці
C_0	– Початкова концентрація АФІ в матриці
C_s	– Розчинності АФІ у матриці
K	– Константа системи
M_∞	– Кількість АФІ, що вивільнився при нескінченному часі
n	– Дифузійна константа, що відображає механізм вивільнення
k	– Кінетична константа
ε	– Пористість матричної системи
τ	– Звивистість пор або дифузійних шляхів гелю
D^*	– Удаваний коефіцієнт дифузії АФІ крізь шар гелю
МЦ	– Метилцелюлоза
ГПЦ	– Гідроксипропілцелюлоза
ГПМЦ	– Гідроксипропілметилцелюлоза
ПАК	– Поліакрилова кислота
T_g	– Температури склування
ЕЦ	– Етилцелюлоза
ГЕЦ	– Гідроксиетилцелюлоза
ПЕО	– Поліетиленоксид
ЕЦ	– Етилцелюлоза

МКЦ	– Мікрокристалічна целюлоза
M_0	– Початкова кількість АФІ у матриці
S	– Поверхнева площа матричної таблетки
V	– Об'єм матричної таблетки
S/V	– Співвідношення поверхневої площі до об'єму таблетки
pH_m	– рН мікросередовища
pK_a	– Константа дисоціації
ПВА	– Полівінілацетат
ПВП	– Полівінілпіролідон (повідон)
ПВА	– Полівінілацетат
ГЕЦ	– Гідроксиетилцелюлоза
ПАК	– Поліакрилова кислота
D	– Діаметр таблетки
R^2	– Коефіцієнт детермінації (статистичний показник)
M.V.	– Середнє арифметичне значення (статистичний показник)
S.D.	– Стандартне відхилення (статистичний показник)
$D_{10, 50, 90}$	– Діаметр, менше за який 10, 50 або 90 мас. % часток зразка
f_2	– Коефіцієнт подібності (у відсотках)
n	– кількість точок контролю
R_t	– середнє значення кількісного визначення АФІ, що перейшов у розчин у кожній часовій точці, при дослідженні референтного ЛЗ (у відсотках)
T_t	– середнє значення кількісного визначення АФІ, що перейшов у розчин у кожній часовій точці, при дослідженні випробовуваного ЛЗ (у відсотках).

ВСТУП

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 ($\text{TMZ}\cdot 2\text{HCl}$) (метаболический 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. $\text{TMZ}\cdot 2\text{HCl}$ – АФІ протиішемічного препарату, є легко розчинною речовиною, що ускладнює досягнення пролонгації його вивільнення з матричної таблетки та робить привабливою модельну субстанцію. До того ж, $\text{TMZ}\cdot 2\text{HCl}$ 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 матриксоутворюючого 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 $\text{TMZ} \cdot 2\text{HCl}$ 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, матриксоутворювачів, 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 «Тернофарм» (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.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНИЙ СТАН ДОСЛІДЖЕНЬ МАТРИЧНИХ ТАБЛЕТОК (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Останніми десятиріччями одним з об'єктів пильної уваги вчених, що займаються розробкою складу та технологій, була розробка лікарських засобів (ЛЗ) з уповільненим вивільненням АФІ. В цьому напрямку були досягнуті значні успіхи. Серед причин розробки ЛЗ з уповільненим вивільненням: бажання уможливити використання АФІ з високою розчинністю; досягнення бажаної концентрації АФІ у плазмі крові; зменшення кратності прийому ЛЗ; покращення комплаєнсу; мінімізація побічних ефектів. Як і у випадку ЛЗ з негайним вивільненням, пероральний шлях введення ЛЗ з уповільненим вивільненням є головним, тому що має перелік суттєвих переваг, таких як: легкість застосування, відносно просте коригування дози ЛЗ, краща переносимість пацієнтами [6-9].

Для досягнення запланованого вивільнення АФІ на сьогоднішній день розроблено досить багато різних стратегій та технологій – «систем доставки АФІ» (drug delivery systems). Серед пероральних ЛЗ найширше представлені системи доставки, в яких вивільнення АФІ контролюється за рахунок дифузії та/або розчинності: гідрофільні та гідрофобні матричні системи; системи резервуарного типу; системи з імпульсним вивільненням. Матричні системи доставки АФІ в переважній більшості випадків представлені матричними таблетками. Основним завданням розробки матричних таблеток з уповільненим вивільненням є досягнення бажаної кінетики вивільнення АФІ *in vivo*, що забезпечить бажану концентрацію АФІ у системному кровообігу протягом певного часу – бажану фармакокінетику АФІ: адсорбцію, розподілення, метаболізм та екскрецію [7, 8].

Тому глибоке розуміння різних факторів, що мають вплив на кінетику вивільнення АФІ *in vivo*, є вкрай необхідним для коректної розробки складу та технології виготовлення матричних таблеток.

1.1. Гідрофільні матриці

Гідрофільні матриці являють собою дисперсію, у якій молекули або частки АФІ, разом з іншими допоміжними речовинами, гомогенно розподілені у полімерному скелеті гідрофільного полімеру. У ролі гідрофільного полімеру – матриксоутворювача, який набухає під час контакту з водою, можуть виступати похідні целюлози: метилцелюлоза (МЦ), гідроксипропілцелюлоза (ГПЦ), гідроксипропілметилцелюлоза (ГПМЦ), карбоксиметилцелюлоза натрію (кроскармелоза натрію), альгінат натрію, ксантанова або гуарова камеді, карагінан, хітозан, пектин, поперечнозшитий крохмаль з високим вмістом амілози, поліетиленоксид, поперечнозшита поліакрилова кислота (ПАК) [12-34]. Найбільш поширеними матричними системами є матричні таблетки, а найбільш поширеним матриксоутворювачем – ГПМЦ [6-8].

Механізм вивільнення АФІ з гідрофільних матричних таблеток. Завдяки швидкій гідратації та утворенню гелевого шару на поверхні гідрофільні матричні таблетки після контакту з водою не розпадаються. Вивільнення з розчинних матриць містить наступні стадії: контакт таблетки з водним середовищем, гідратація та утворення на поверхні таблетки шару гелю; дифузія води у таблетку, розчинення АФІ, дифузія АФІ у середовище розчинення. Шар гелю може розглядатися як безперервна фаза, утворена завдяки взаємодії полімерних ланцюгів, переплетених між собою. Звивистість дифузійних шляхів, мікров'язкість, внутрішні взаємодії гідрогелю – характеристики, які впливають на дифузію рідини крізь нього. Гідратація полімеру супроводжується збільшенням розміру полімерних молекул та послабленням міжмолекулярних полімерних зв'язків за рахунок проникнення розчинника. За умов проникнення розчинника у полімерну матрицю при 37 °С відбувається зниження температури склування (T_g) полімеру, що призводить до утворення зони, у якій полімер переходить з аморфного або кристалічного стану в «каучукоподібний» (rubbery state) – так званий шар гелю. Через даний шар гелю розчинник з середовища потрапляє у таблетку, розчиняє розчинні інгредієнти, які крізь нього дифундують у

середовище розчинника. З часом, зі збільшенням кількості розчинника, що проник у шар гелю, з втратою зчеплення між полімерними молекулами, цей шар гелю поступово еродує. З проникненням води в матрицю полімер переходить від кристалічного стану до гідратованого або гелеподібного. Фронт набухання (Рис. 1.1) розділяє матрицю на зони, де полімер знаходиться у кристалічному стані (glassy region) від гідратованого каучукоподібного або гелеподібного стану (rubbery region). Каучукоподібний та гелеподібний стани характеризуються такою концентрацією розчинника, що в нього проник, за якої T_g полімеру стає нижчою за експериментальну температуру ($37\text{ }^\circ\text{C}$). В свою чергу, кристалічний стан відповідає концентрації розчинника, при якій T_g полімеру вища за експериментальну температуру. Фронт вивільнення АФІ або фронт ерозії відділяє зовнішню поверхню шару гелю від середовища розчинника. Фронт дифузії знаходиться між фронтом набухання та ерозії і розділяє гідратовану матрицю, що містить розчинений АФІ, від гідратованої матриці, що містить ще нерозчинений АФІ [35-57].

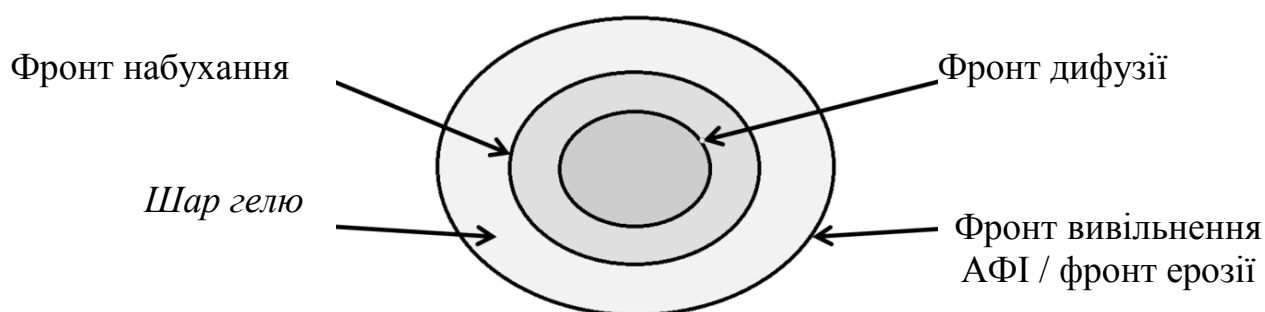


Рис. 1.1. Схема гідрофільної матриці після проникнення в неї води

Таким чином, механізм вивільнення АФІ з гідрофільної матриці є складним та включає різні процеси: проникнення розчинника (водного середовища) в гідрофільну матрицю, набухання матриці, вивільнення АФІ в середовище, дифузія АФІ через шар гелю, ерозія шару гелю матриці. У відповідності до провідного чинника, що впливає на вивільнення АФІ, виділяють матричні системи, в яких вивільнення контролюється набуханням матриці або

ерозією/розчинністю полімерної матриці. Досить часто процеси дифузії та ерозії одночасно впливають на вивільнення АФІ.

В залежності від чинника, що контролює вивільнення АФІ, механізм вивільнення класифіковано на чотири типи транспорту [41, 55]:

- I. Дифузія Фіка («Fickian diffusion»): дифузія контролює вивільнення АФІ. Для матричних систем з даним типом транспорту важливим фактором впливу на кінетику вивільнення АФІ є геометричні розміри матриці.
- II. Набухання полімеру: вивільнення АФІ з гідрофільної матриці залежить від товщини шару гелю та мобільності полімерних ланцюгів у ньому.
- III. Набухання полімеру, вивільнення полімеру та вивільнення АФІ («non-Fickian diffusion», «аномальний» транспорт): вивільнення АФІ одночасно залежить від набухання полімеру, вивільнення полімеру та дифузії АФІ крізь шар гелю. Це найбільш частий випадок для матричних систем, що містять водорозчинний полімер.
- IV. Ерозія матриці («Supra II» тип): спостерігається в матрицях, які після контакту з водним середовищем еродують, а ерозія матриці є рушійною силою вивільнення АФІ. Розрізняють два принципово різних випадки ерозії матриць: поверхнева та об'ємна.

Товщина шару гелю є одним з головних факторів, що впливають на кінетику вивільнення АФІ з гідрофільної матричної таблетки. Проникнення вологи у матрицю є тригером, який зумовлює перехід полімеру зі склоподібного у каучукоподібний стан та його набухання, що, в свою чергу, впливає на товщину шару гелю. Зі збільшенням товщини шару гелю уповільнюється вивільнення, оскільки збільшується шлях, який має пройти розчинник від фронту розчинення до фронту дифузії, а розчинений АФІ – у зворотньому напрямку. Як правило, такий тип транспорту описується залежністю кореня квадратного від часу (Формула 1.1) [58]:

$$M_t = A \sqrt{D C_s (2C_0 - C_s) t} \quad \text{для } C_0 \gg C_s, \quad (1.1)$$

де: M_t – загальна кількість АФІ, що вивільнилась за час t ;

A – загальна площа таблетки;

D – коефіцієнт дифузії АФІ в матриці;

C_0 – початкова концентрації АФІ в матриці;

C_s – розчинність АФІ в матриці.

Хоча набухання матриці супроводжується збільшенням поверхневої площі, що сприяє вивільненню АФІ, разом зі збільшенням площі збільшується і об'єм таблетки, а концентрація в матриці зменшується. Таким чином, шар гелю та дифузійний шлях збільшуються. Механізм і кінетика вивільнення АФІ з гідрофільних матричних систем здебільшого залежить від розчинності АФІ, здатності до набухання та ерозії полімерної матриці. Для водорозчинних АФІ вивільнення буде контролюватися за рахунок дифузії, в той час як кінетика вивільнення нерозчинних компонентів буде залежати від ерозії [35-57].

Математичні моделі є корисним інструментом для прогнозування вивільнення АФІ з матричної системи. Існують як емпіричні, так і механістичні моделі, останні використовуються більш широко завдяки їх кореляції з реальними процесами, що спостерігаються в матриці. У 1961 р. Такеру Хігучі (Takefu Higuchi) оприлюднив своє рівняння (Формула 1.2), в якому описав вивільнення дози АФІ з шару мазі. Після цього з'явилися послідовні публікації, в яких математичні рівняння використовувались для оцінки більшого розуміння процесів і кінетики вивільнення АФІ з матричних систем [58-78]. Хігучі запропонував рівняння для опису вивільнення АФІ з матричної системи з плоскоциліндричною формою, що не може бути використано у реальному житті для матричних таблеток:

$$\frac{M_t}{A} = \sqrt{D C_s (2C_0 - C_s) t} = K \sqrt{t} \quad \text{для } C_0 \gg C_s, \quad (1.2)$$

де: A – поверхнева площа шару, що контактує з середовищем;

K – константа системи.

Пізніше, Корсмеєр (Korsmeyer) і Пеппас (Peppas) розробили широковживану модель для аналізу залежної від дифузії кінетики вивільнення, що складається з простого рівняння (Формула 1.3) [41, 58, 66, 73, 77]:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = kt^n, \quad (1.3)$$

де: M_{∞} – кількість АФІ, що вивільнився при нескінченному часі;

n – дифузійна константа, що відображає механізм вивільнення;

k – кінетична константа.

Для рівняння 3, значення експоненти n відображає тип кінетики та дає інформацію про задіяні типи транспорту, де:

- значення $n=0,5$ і означає дифузю Фіка – I типу транспорту, в якому вивільнення АФІ контролюється дифузією;
- якщо значення n знаходиться між 0,5 та 1, то це відповідає «аномальному» транспорту, що включає кінетику першого порядку, коли вивільнення АФІ залежить одночасно від набухання матриці та дифузії АФІ крізь матрицю;
- якщо значення $n=1$, то це свідчить про відсутність залежності кінетики вивільнення від часу – кінетика нульового порядку – II тип транспорту, в якому вивільнення залежить від набухання полімеру.

1.2. Гідрофобні матриці

Гідрофобні матриці являють собою дисперсію, у якій молекули або частки АФІ, разом з іншими допоміжними речовинами, гомогенно розподілені у скелеті нерозчинного матриксоутворювача. В якості матриксоутворювача в гідрофобних матрицях можуть використовуватись такі речовини, як воски (бджолиний, карнаубський), гліцериди (гліцерил дибегинат, гліцерил моноолеат, гліцерил моностеарат, гліцерил пальмітостеарат), жирні кислоти (стеаринова кислота), гідрогенізована рослинна олія (пальмова, бавовняна, рицинова, соєва), парафіни, цетиловий спирт, стеариновий спирт, нерозчинні полімери, наприклад, етилцелюлоза (ЕЦ), гідроксипропілметилцелюлози ацетату сукцинат, целюлози ацетат, целюлози ацетату пропіонат [79-91].

Механізм вивільнення з гідрофобної матричної таблетки. Вивільнення розчинних речовин з нерозчинних матриць містить наступні стадії: контакт таблетки з водним середовищем; дифузія води у таблетку

крізь капіляри нерозчинної матриці, розчинення АФІ та дифузія АФІ у середовище розчинення. Основним механізмом вивільнення з нерозчинної матриці є дифузія, тому рівняння Хігучі, яке було виведене з закону Фіка про дифузію, може бути використане для нерозчинних матричних таблеток [92-100]. Для відображення впливу структури матриці це рівняння було модифіковано Лапідусом та Лорді (Формула 1.4) [101]:

$$\frac{M_t}{A} = \sqrt{D \frac{\varepsilon}{\tau} C_s (2C_0 - C_s) t}, \quad (1.4)$$

де: ε – пористість матричної системи;

τ – звивистість пор.

З рівняння 4 виходить, що зменшення пористості, збільшення звивистості та зменшення розчинності АФІ мають уповільнювати вивільнення. Вивільнення АФІ з нерозчинних матричних систем, в яких вивільнення контролюється дифузією, описується кінетикою першого порядку [101-104].

1.3. Фактори, що впливають на вивільнення АФІ з матричних таблеток

Вплив розчинності АФІ. Дифузія води у матрицю залежить від властивостей полімеру, а дифузія АФІ з матриці, згідно рівняння Фіка, прямо залежить від градієнта концентрації, який залежить від розчинності АФІ.

Вплив розчинності АФІ у гідрофільних матрицях. Присутність АФІ у шарі гелю є вирішальним фактором, що впливає на кінетику вивільнення з гідрофільної матриці як для водорозчинних, так і для помірно розчинних (0,03-0,01 г/мл) АФІ. З огляду на те, що водорозчинні АФІ вивільняються з матричної системи за рахунок дифузії крізь шар гелю, в той час як нерозчинні – за рахунок ерозії полімерної матриці, зменшення розчинності АФІ призводить до уповільнення вивільнення. Під час дослідження впливу розчинності парацетамолу (20 мг/мл) та ібупрофену (3 мг/мл) на швидкість гідратації і кінетику вивільнення з матричних таблеток ПЕО (Polyox WSR301)

було встановлено, що зі збільшенням розчинності пришвидшується гідратація та вивільнення АФІ [105-107].

Вплив розчинності АФІ у гідрофобних матрицях. Основним механізмом вивільнення з нерозчинної матриці є дифузія, тому нерозчинні матричні системи не придатні для нерозчинних АФІ. Було продемонстровано близьку до лінійної залежність логарифму початкової швидкості вивільнення АФІ від логарифму розчинності АФІ при дослідженні кінетики вивільнення кофеїну (34 мг/мл), парацетамолу (20 мг/мл), пропіомазину малеату (16 мг/мл), теофіліну (9 мг/мл), індометацину (0,7 мг/мл), оксазепаму (0,03 мг/мл), зі сферичних пористих целюлозних матриць у фосфатному буфері рН 6,8 [102, 108].

Під час дослідження впливу розчинності неелектролітів, подібних за структурою похідних ксантину (дифіліну (330 мг/мл), кофеїну (20 мг/мл) та теофіліну (8 мг/мл), на кінетику їх вивільнення з етилцелюлозної матриці у водному середовищі, було встановлено, що зі збільшенням розчинності похідних ксантину кінетика вивільнення пришвидшується. При співвідношенні похідних ксантину до ЕЦ 1:10 спостерігалось дифузійне вивільнення, а при співвідношенні 1:1 – релаксація полімеру була зазначена як додатковий механізм вивільнення [109].

Вплив молекулярної маси АФІ. АФІ з меншою молекулярною масою легше дифундують крізь шар гелю, ніж АФІ з більшою молекулярною масою [110, 111].

Вплив розміру часток АФІ. *Вплив розміру часток АФІ у гідрофільній матриці.* Розмір часток АФІ також може впливати на кінетику вивільнення. Згідно рівняння Лапідуса і Лорді (Формула 1.5), будь-який чинник, що змінює ступінь звивистості гелю, в т. ч. розмір часток АФІ, може впливати на систему з'єднання полімерних молекул у шарі гідратованого полімеру і на швидкість вивільнення [77, 101]:

$$D^* = \frac{D}{\tau}, \quad (1.5)$$

де: τ – 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 вивільнення АФІ уповільнюється. В деяких публікаціях відзначалось, що вплив розміру часток на вивільнення з ГПМЦ-матриць мав місце тільки при низькій концентрації ГПМЦ [112].

У випадку високорозчинних АФІ, розмір часток впливає на кінетику вивільнення, формуючи систему каналів крізь шар гелю, що призводить до утворення пористої системи. Чим більшим є розмір часток, тим більші розміри пор. Чим вища процентна концентрація АФІ, інкорпорованого в матриці, тим вища пористість [113-116].

Якщо АФІ помірно розчинний, то головним механізмом вивільнення буде ерозія, тому в цьому випадку більший розмір часток буде призводити до більш швидкої ерозії [117].

Вплив розміру часток АФІ у гідрофобній матриці. В гідрофобних матрицях розмір, довжина та звивистість дифузійних шляхів, мікрров'язкість у цих шляхах є вирішальними факторами, що впливають на вивільнення АФІ. Цей аспект тісно пов'язаний з впливом розміру часток нерозчинних матриксоутворювачів.

Вплив хімічної структури гідрофільного полімеру. Полімери широко використовуються у рецептурах матричних систем з уповільненим вивільненням. Вони складаються з мономерів, з'єднаних один з одним ковалентним зв'язком. За структурою полімери можуть бути лінійними, розгалуженими та поперечнозшитими. До характеристик, що можуть впливати на кінетику вивільнення АФІ з гідрофільних матриць, можна віднести: молекулярну масу (кількість мономерів у ланцюгу), структуру полімеру (лінійна, розгалужена, поперечнозшита) та бокових ланцюгів кожного мономера полімерного ланцюга. Властивості замісників у бокових ланцюгах полімерів та ступінь заміщення визначають ймовірний ступінь гідратації полімеру. Замісники у бокових

ланцюгах полімеру відіграють важливу роль у процесі гідратації матриці та дифузії АФІ у середовище, оскільки змінюють полярність полімеру, його точку плавлення, впливають на розчинність полімеру у воді. Тип замісника разом з іншими факторами впливає на розчинність полімеру у воді, міцність гелю, набухання та ерозію полімеру [118-121].

Можна сказати, що розчинність полімеру у воді зумовлена здатністю до утворення водневих мостиків між воднем молекули води та киснем у замісниках бокових ланцюгів полімеру. Набухання та розчинність полімерів у воді обумовлені кількістю полярних груп іоногенної та/або неіоногенної природи. У випадку ГПМЦ ступінь набухання залежить від замісників у бокових ланцюгах – чим вища кількість -ОН груп, тим швидше проходить гідратація. Гідрофільні полімери у складі матричної системи при контакті з водою утворюють гель, в якому вода знаходиться у трьох так званих станах: вільна вода (не зв'язана), на межі розділу фаз (слабо зв'язана) та зв'язана вода (зв'язана з полімером водневими мостиками). Вільна вода не взаємодіє з полімером та здатна до розчинення АФІ, утворює головні дифузійні шляхи, якими розчинений АФІ вивільняється з матриці. Пропорції, в яких ці три стани води зустрічаються, залежать від кількості гідрофільних груп у бокових ланцюгах полімерів. Структура та фізико-хімічні властивості полімеру є вирішальними чинниками, від яких залежить механізм вивільнення АФІ. Полімери, що набухають у водному середовищі, можна поділити на дві групи: нерозчинні (гідрогелі, такі як поперечнозшита ПАК) та розчинні у воді (гідрофільні полімери, такі як ГПМЦ) [122-127].

Вплив молекулярної маси гідрофільного полімеру. Від молекулярної маси полімеру залежить в'язкість/міцність гелю, що має великий вплив на кінетику вивільнення АФІ, оскільки визначає проходження води через шар гелю під час набухання. Для гідрофільних матричних систем міцність гелю визначає здатність полімерної матриці до ерозії. Зі збільшенням молекулярної маси збільшується здатність до набухання та зменшується здатність до ерозії.

Молекулярна маса разом з розчинністю АФІ, що включений до гідрофільної матриці, впливають на механізм вивільнення АФІ [128-130].

Зі збільшенням молекулярної маси карбоксиметилцелюлози уповільнюється вивільнення теофіліну з матричних таблеток. Подібні результати було продемонстровано на матричних таблетках теофіліну з полімерами ГПЦ, гідроксиетилцелюлозою (ГЕЦ), ГПМЦ [131].

Швидкість розчинення полімерів зменшується зі збільшенням молекулярної маси, залежить від структури та розміру часток; зі збільшенням кристалічної фракції та/або розміру частки полімеру його розчинення уповільнюється [132].

Поліетиленоксид (ПЕО) з більшою молекулярною масою (Polyox WSRN-301) виявляв кращу здатність до набухання, формував більш стійкий гель та повільніше еродував, ніж ПЕО з меншою молекулярною масою (Polyox WSRN-1105). Краща здатність до уповільнення вивільнення водорозчинного АФІ з використанням Polyox WSRN-301 була пояснена меншою схильністю до ерозії матриці у порівнянні з Polyox WSRN-1105 [45].

Колектив авторів досліджував вплив гідрофільності полімеру, молекулярної маси та розчинності на кінетику вивільнення АФІ, а також набухання матричних таблеток та їх ерозію. Зменшення гідрофільності полімерів було розташовано авторами у наступній послідовності: ГЕЦ (Natrosol 250) > ГПМЦ (тип 2208, Bencel) > ГПЦ (Klucel), базуючись на параметрі розчинності Гільдебранда, рівноважному вмісті води за 70 % відносної вологості повітря та значенні поверхневого натягу. Було з'ясовано, що підвищення розчинності АФІ, підвищення гідрофільності полімеру і зменшення молекулярної маси полімеру пришвидшували вивільнення АФІ та ерозію матриці [133].

Вплив в'язкості гідрофільного полімеру. В'язкість полімерних розчинів залежить від хімічної та просторової будови, гідрофільності і молекулярної маси. Ряд авторів запропонували розглядати гідрогель на поверхні таблетки як усталений баланс, отриманий внаслідок взаємодії гідратованої полімерної матриці із зовнішніми гідродинамічними силами. В результаті цієї взаємодії на поверхні таблетки має утворитися гідрогель із певною прикордонною

в'язкістю, а гідрогель з в'язкістю, меншою за прикордонну, змивається з поверхні [134].

Зі збільшенням в'язкості полімерів збільшується їх механічна стійкість та здатність утримувати воду, тому в матрицях з більш в'язкими полімерами шар гелю товстіший, а шлях дифузії води в матрицю і АФІ з матриці – довший. Чим вища в'язкість шару гелю, сформованого при контакті з водою, тим більша стійкість полімеру до ерозії та повільніше вивільнення АФІ. Таким чином, в'язкість є одним з параметрів, що контролюють кінетику і механізм вивільнення АФІ з гідрофільної матричної системи [134-136].

Вплив концентрації матриксоутворювача. Загалом простежується тенденція, що незалежно від фізико-хімічних властивостей полімеру та АФІ, зі збільшенням концентрації матриксоутворювача (як гідрофільного, так і гідрофобного) в матриці зменшується вивільнення АФІ. Більша концентрація полімеру відповідає нижчій пористості матриці, завдяки якій досягається уповільнення вивільнення [137, 138]. Є дослідження, в яких показана залежність коефіцієнта дифузії АФІ від концентрації ГПМЦ в матричних таблетках [139].

На матричних таблетках з ГПМЦ (Methocel K 100M, 15M, 4M та 100LV) і верапамілу гідрохлоридом (70 мг/мл) з позиції перколяційної теорії було досліджено, що для забезпечення рівномірної гідратації, утворення зв'язків між полімерними частками – утворення гідрогелю, матричної структури та забезпечення пролонгованого вивільнення АФІ, необхідна кількість полімеру має бути більшою за 20 % [140]. В іншому дослідженні, при застосуванні високої дози легко розчинного АФІ, робастна кінетика вивільнення АФІ досягалася при використанні близько 30 % ГПМЦ або ГПЦ [141].

Вплив розміру часток. Вплив розміру часток гідрофільних матриксоутворювачів. Розмір часток також може впливати на кінетику та механізм вивільнення АФІ, але ефект розміру часток зменшується і нівелюється із збільшенням концентрації полімеру в матриці. Більшому розміру часток полімеру відповідає більш високий поріг перколяції та

формування менш однорідного і менш ефективного, уповільнюючого дифузії, шару гелю [142].

Було з'ясовано, що збільшення середнього розміру часток Methocel K 15M понад 113 мкм значно впливає на пришвидшення вивільнення ацетилсаліцилової кислоти з матричних таблеток [143].

Розмір часток полімеру може вплинути на мікроструктуру матричної таблетки та її поверхню, що в результаті може впливати на характер взаємодії гідратованих полімерних фібрил сусідніх часток і утворення мікропористої структури гідрогелю. Було порівняно вивільнення парацетамолу з матричних таблеток поперечношитої ПАК у 0,1 Н розчині кислоти хлористоводневої, що були виготовлені з однакового за хімічною будовою полімеру з різним розміром часток: гранульованого полімеру Carborol 71G та порошку Carborol 971P. Матричні таблетки з Carborol 71G продемонстрували повільніше утворення гелю довкола індивідуальних полімерних гранул, швидке проникнення рідини у матрицю, швидке та повне вивільнення парацетамолу в порівнянні з Carborol 971P [144].

Вплив розміру часток нерозчинних матриксоутворювачів. Колектив авторів, вивчаючи матричні таблетки з нерозчинним матриксоутворювачем Eudragit RS-PM та розчинним компонентом КСІ визначили, що при зменшенні розміру часток матриксоутворювача та/або КСІ вивільнення останнього уповільнювалася. Уповільнення вивільнення КСІ пояснили тим, що при використанні менших часток нерозчинного матриксоутворювача та/або КСІ утворювалися більш дрібні, однорідні й регулярні кластери [145]. Автори також звернули увагу на ділянки кінетики вивільнення нульового порядку (лінійна залежність кількості АФІ, що вивільнилась від часу), що виникають після першого етапу вивільнення КСІ з поверхні таблетки («burst effect»). Встановлення вивільнення з кінетикою нульового порядку було пов'язано із встановленням насиченої концентрації КСІ у порах матриці та зазначено, що таблетки з кластерами, сформованими більшими

частками, швидше виснажуються і мають коротший відрізок вивільнення з кінетикою нульового порядку [146].

Інший колектив авторів експериментально продемонстрував, що в умовах, близьких до перколяційного порогу, рівняння Хігучі не виконується, так як знижується доступність АФІ, за рахунок блокування деяких часток у «закритих» нерозчинним матриксоутворювачем кластерах, і спостерігається неповне його вивільнення [147].

Було показано, що в нерозчинних матрицях, при зменшенні часток, зменшується ймовірність утворення «закритих» кластерів, з яких розчинні компоненти не вивільняються [148].

В іншому дослідженні визначено, що перколяційний поріг NaCl у нерозчинній матриці Eudragit RS 100 знаходиться між 30 % та 40 % NaCl, що відповідало значному зниженню електропровідності матриці та неповному вивільненню NaCl [149]. Після чого, для нерозчинних матричних таблеток було показано лінійну залежність між розміром часток АФІ та відповідним перколяційним порогом [150].

Варіюючи розмірами часток етилцелюлози (ЕЦ) та ніфлумової кислоти було зроблено висновок про те, що на кінетику вивільнення з матриці найбільший ефект виявляють фізичні зв'язки ексципієнт-ексципієнт та АФІ-ексципієнт [151].

Ще іншими науковцями досліджено вплив сили пресування, розміру часток та типу ЕЦ на кінетику вивільнення псевдофедрину гідрохлориду. Встановлено, що зменшення розміру часток, збільшення сили пресування, використання типів ЕЦ з меншою в'язкістю, що мають кращу здатність до пресування, призводило до зменшення пористості та збільшення звивистості матричних таблеток і до уповільнення вивільнення АФІ [152].

Під час пресування на формування певної структури таблеток впливають як розмір часток гідрофобних матриксоутворювачів, так і розмір часток АФІ; отримана структура в подальшому впливає на формування дифузійних каналів, а канали, в свою чергу, – на швидкість проникнення води у матрицю та дифузію АФІ з матриці [153-157].

Вплив наповнювачів на кінетику вивільнення. Було досліджено вплив нерозчинного кальцію фосфату дигідрату (Emcompress) та розчинної лактози у кількості 30 % на матричні таблетки із вмістом ГПМЦ (Methocel K4 M) 40 % та тетрацикліну гідрохлориду (100-30 мг/мл) 30 % [158]. Також було досліджено вплив розчинної лактози, набухаючої МКЦ (Avicel PH-101) та нерозчинного кальцію фосфату дигідрату в кількості 65 % на матричні таблетки з вмістом ГПМЦ (Methocel K15M) 18 % та дилтіазему гідрохлориду (50 мг/мл) 15 % [159]. Встановлено, що при використанні лактози динаміка гідратації, переміщення фронту набухання та ерозія були швидшими. Швидкість вивільнення АФІ зменшувалася в наступній послідовності: лактози моногідрат > МКЦ > кальцію фосфат дигідрат.

Також вивчено вплив лактози, МКЦ, частково прежелатинізованого крохмалю (Starch 1500) у кількості 50 % на матричні таблетки із 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 вивільнення в порівнянні з лактозою та МКЦ. Швидкість вивільнення АФІ зменшувалася у послідовності: лактози моногідрат > МКЦ > Starch 1500 [160].

За допомогою допоміжних речовин, що впливають на механізм набухання та швидкість пересування фронту набухання, дифузії та вивільнення, можна впливати на механізм і кінетику вивільнення АФІ [158-169].

Вплив висоти та діаметру матричних таблеток. Вплив співвідношення поверхневої площі таблетки до її об'єму на кінетику вивільнення. Під час розробки матричних таблеток з уповільненим вивільненням розробники часто стикаються з необхідністю зміни висоти та діаметру матричної таблетки, а саме: зміни розміру та форми пресуючого інструменту, збільшення або зменшення таблетки для пропорційної зміни дози. Тому важливо передбачити, як ці зміни вплинуть на кінетику вивільнення АФІ.

Лapidус та Лорді (Lapidus та Lordi) модифікували константу системи (K) у рівнянні Хігучі (Формула 1.6), інтегрувавши в неї об'єм матриці (V), для застосування рівняння до гідрофільних матричних таблеток [55]:

$$\frac{M_t}{M_0} = 2 \frac{S}{V} \sqrt{\frac{D t}{\pi}}, \quad (1.6)$$

де: M_0 – початкова кількість АФІ в матриці.

Перевагою цього рівняння є можливість оцінки впливу співвідношення поверхневої площі до об'єму матричної таблетки (S/V) на вивільнення з неї АФІ.

Є декілька праць, в яких вивчався вплив початкового співвідношення S/V на вивільнення АФІ з матричних таблеток, утворених набухаючим гідрофільним полімером [170-176]. Так, вивчався вплив S/V на вивільнення гідрохлоридів прометазину (>1 мг/мл), дифенгідраміну (>1 мг/мл) та пропранололу (10 мг/мл) з матричних таблеток, отриманих методом прямого пресування з вмістом 2-30 % АФІ та 20-40 % Methocel K4M (ГПМЦ) у деіонізованій воді [173]. П. Неряне Реджу досліджував вплив S/V на вивільнення АФІ з матричних таблеток, виготовлених методом прямого пресування з вмістом 200 мг (50 %) ламівудину (93 мг/мл у рН 6,8) та 25 % Methocel K100 M (ГПМЦ) у фосфатному буфері рН 6,8 [175]. Також було досліджено вплив S/V на вивільнення АФІ з матричних таблеток, виготовлених методом вологої грануляції, масою 100-1000 мг, із вмістом 25 % гвайфенезину ($\approx 0,2$ мг/мл) та 10 % Carborol 971P у фосфатному буфері рН 6,8 [176]. З'ясовано, що таблетки з більшим співвідношенням S/V мали швидше вивільнення; таблетки з різною формою та/або масою, але однаковим співвідношенням S/V – мали подібну кінетику вивільнення; таблетки з подібною поверхневою площею, але різним початковим співвідношенням S/V , мали відмінну кінетику вивільнення.

рН мікросередовища (pH_m) має велике значення у випадку рН-залежної розчинності АФІ або рН-залежних властивостей полімеру [177]. Включення до складу матриці слабкої кислоти чи основи, наприклад, магнію оксиду чи натрію гідрокарбонату, або лимонної, фумарової, сорбінової кислоти, з метою модифікації pH_m та впливу на розчинність АФІ у формі слабкої кислоти чи

слабкої основи, є однією зі стратегій оптимізації кінетики вивільнення АФІ [178, 179].

Вплив методу та середовища розчинення. У випадку з ГПМЦ було встановлено, що рН (1,0-6,8) середовища не проявляло суттєвого впливу на реологічні характеристики гелю, на відміну від гідрогелю натрію карбоксиметилцелюлози та термічно прежелатинізованого крохмалю [180]. Розуміння впливу середовища розчинення на полімерну матрицю та кінетику вивільнення АФІ є дуже важливим. Присутність іонів в середовищі розчинення може перешкоджати гідратації полімерів, що, в свою чергу, відбиватиметься на зменшенні механічної стійкості шару гелю [181-182].

Також на вивільнення АФІ з матричних таблеток впливає застосований метод та параметри тесту «Розчинення». При використанні кошика або лопаті, більшої чи меншої швидкості обертання, матрична таблетка зазнає різного гідродинамічного впливу, який може впливати на товщину, властивості гідрогелю та ерозію гідрофільних або нерозчинних матричних таблеток [183-184].

Вплив механічного навантаження на кінетику вивільнення. Розробка надійних твердих ЛФ пов'язана зі складністю *in vitro-in vivo* кореляції кінетики вивільнення АФІ. Під час розробки ЛФ з пролонгованим вивільненням ця складність набуває ще більшого значення, тому що ЛФ має достатньо довго знаходитись в ШКТ та забезпечувати програмоване вивільнення АФІ. Під час проходження через шлунково-кишковий тракт матричні таблетки зазнають деструктивного механічного впливу з боку антрального відділу шлунка та пілоричного сфінктера (Рис. 1.2).

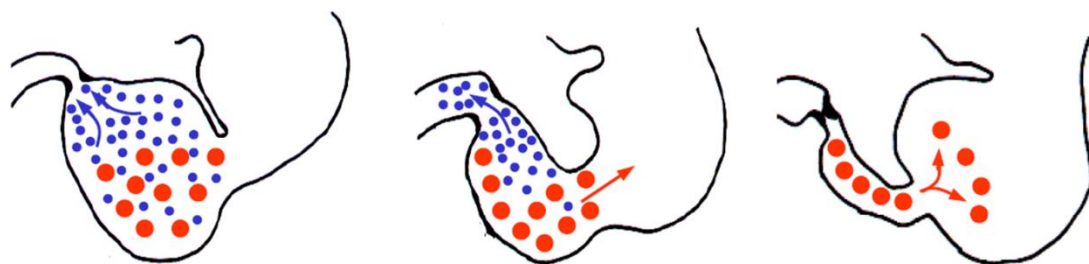


Рис. 1.2. Схематичне зображення перистальтичних рухів стінок шлунка та переміщення його вмісту

Загальновідомо, що переміщення рідини зі шлунка відбувається за рахунок його скорочення та утворення градієнта тиску між шлунком і 12-палою кишкою. В той час, як евакуація твердого вмісту відбувається за рахунок скорочень в антральному відділі шлунка, де перистальтика посилюється в напрямку до пілоричного сфінктера. Під час цих скорочень вміст шлунка, в присутності ферментів та розчину хлористоводневої кислоти, зазнає механічного впливу. Твердий вміст, що не пройшов через пілоричний сфінктер, виштовхується назад у шлунок та зазнає повторного впливу. Максимальна частота скорочень антрального відділу шлунка людини складає близько 3-х за хвилину, а механічний вплив скорочень – до 0,65 Н [185].

При проходженні зі шлунка в тонкий кишківник тверда ЛФ зазнає навантаження 1,20-1,89 Н [186], в той час, як у собак, які в ряді випадків використовуються для доклінічних досліджень, відповідний показник вищий і становить 3,2 Н [187, 188].

Тести «Розчинення» і «Розпадання» в кошиках з дисками не можуть бути використані для симуляції *in vivo* механічних навантажень з боку пілоричного сфінктера. Так, при обертанні лопаті зі швидкістю 150 об/хв (Прилад II) навантаження становило до $3,53 \times 10^{-3}$ Н, а імпульсне навантаження при проведенні тесту «розпадання» з використанням дисків – 0,16-0,38 Н, що набагато менше фізіологічних навантажень, згаданих вище [189]. Таким чином, результати, отримані при використанні наведених *in vitro* тестів, не придатні для прогнозування вивільнення діючої речовини *in vivo*, з урахуванням впливу деструктивного механічного навантаження з боку пілоричного сфінктера.

Вивчення впливу механічного навантаження на вивільнення діючої речовини бачиться дуже важливим у світлі розробки надійних складів матричних таблеток з пролонгованим вивільненням, оскільки існує високий ризик передчасного вивільнення під впливом навантаження, що спричиняє небажані фармакокінетику і фармакодинаміку.

1.4. Виробництво матричних таблеток

Для виробництва матричних таблеток застосовуються ті ж самі підходи та обладнання, що й для виробництва таблеток з негайним вивільненням: просіювання інгредієнтів, змішування АФІ, матриксоутворювача та інших допоміжних речовин, таблетування. При необхідності, перед таблетуванням застосовують сухе або вологе гранулювання з подальшим калібруванням отриманого грануляту, а опісля – на матричні таблетки наносять оболонку. В науковій літературі є низка робіт, присвячених впливу методів або параметрів виробництва таблеток на їх пористість, мікроструктуру, структурно-механічні властивості, які в свою чергу впливають на кінетику вивільнення АФІ. Серед розмаїття методів виготовлення таблеток, метод прямого пресування є не тільки найпростішим, а й дозволяє без зайвих «шумів» оцінити вплив вихідних властивостей АФІ, матриксоутворювача та наповнювача на структурно-механічні властивості таблеток і кінетику вивільнення АФІ [190-194].

За матеріалами розділу опубліковано роботу [195].

Висновки до розділу 1

1. Проведено аналіз літератури і узагальнено інформацію щодо класифікації та механізму вивільнення АФІ з матричних таблеток, їх виробництва та факторів, що впливають на кінетику вивільнення АФІ.

2. 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 полімера на прикладі матриксоутворювачів з різними фізико-хімічними властивостями: розчинний ненабухаючий (Kollidon K-90), розчинний набухаючий (Methocel K, Polyox WSR, Klucel HXF), нерозчинний набухаючий з утворенням (Carbopol 71G) та без утворення (Eudragit RS PO,

Kollidon SR) на поверхні таблетки шару гелю, нерозчинний ненабухаючий (Ethocel Std. 10 FP, Precirol ATO 5);

- типу наповнювача на прикладі розчинного сорбітолу (Neosorb P100T), нерозчинної набухаючої мікрокристалічної целюлози (Avicel PH-101), нерозчинного у 0,1 N розчині кислоти хлористоводневої та розчинного у фосфатному буфері з рН 6,8 кальцію гідрофосфату дигідрату (Emcompress);

- розміру часток розчинних наповнювачів на прикладі лактози (Sorbolac 400, Granulac 200, Capsulac 60) та сорбітолу (Neosorb P100T, Neosorb P60 W, Neosorb P 30/60);

- співвідношення поверхневої площі до об'єму таблетки, як при збільшенні дози АФІ у таблетці – збільшенні маси таблетки із пропорційним збільшенням маси компонентів, так і при зміні форми таблетки без зміни її маси;

- механічного навантаження, що імітує перистальтику ШКТ, а саме впливу антрального відділу шлунка та пілоричного сфінктера.

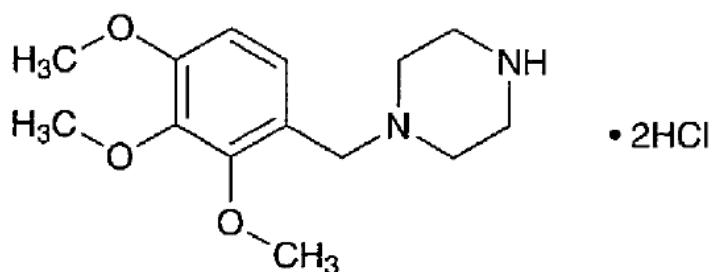
РОЗДІЛ 2

ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Об'єкти дослідження

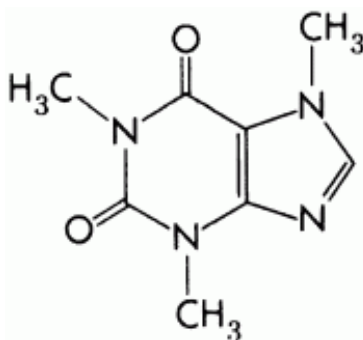
Модельні субстанції.

Триметазидину дигідрохлорид (TMZ•2HCl; Ph Eur: Trimetazidine Dihydrochloride; $C_{14}H_{22}N_2O_3 \cdot 2HCl$; М.м. 339,3): 1-(2,3,4-триметоксибензил) піперазину дигідрохлорид, що являє собою кристалічний порошок білого або майже білого кольору без запаху (Sochinaz SA, Швейцарія; Cipla, Індія).



TMZ•2HCl (pK_{a1} 4,45, pK_{a2} 9,14) легко розчинний у воді та помірно розчинний в етанолі. Точка плавлення становить 227 °С з декомпозицією [196, 197].

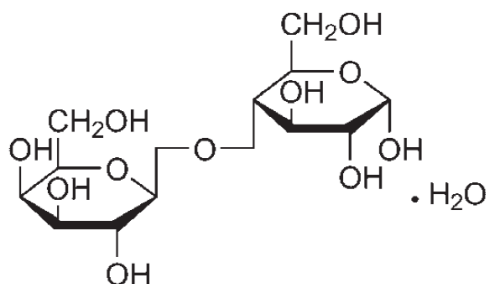
Кофеїн безводний (Ph Eur: Caffeine; $C_8H_{10}N_4O_2$; М.м. 194,2): 1,3,7-триметилксантин, що являє собою кристалічний порошок білого або майже білого кольору з гірким смаком (BASF SE, Людвігсхафен, Німеччина).



Кофеїн (pK_a 10,4) помірно розчинний у воді, легко розчинний у киплячій воді, мало розчинний в 96 % етанолі. Точка плавлення становить 227-228 °С. Істинна густина становить 1,23 г/см³, насипна густина та густина після усадки – 0,48 і 0,67 г/см³ відповідно.

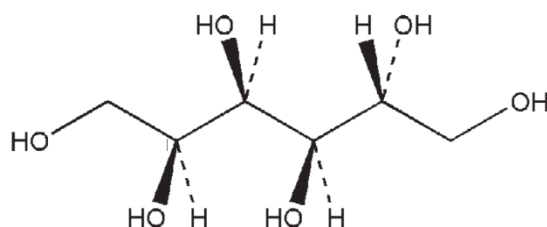
Допоміжні речовини.

Лактози моногідрат (Ph Eur: Lactose Monohydrate; $C_{12}H_{22}O_{11} \cdot H_2O$; М.м. 360,3): α -лактози моногідрат – білий або майже білий кристалічний порошок без запаху, із солодким смаком (20 % від солодкості цукру) (Sorbolac 400, Granulac 200, Capsulac 60; Meggle AG, Васербург, Німеччина).



α -лактози моногідрат практично не розчинний у хлороформі, етанолі, ефірі, розчинність у воді залежить від температури: 1 частина розчиняється у 5,24 частинах води при 20 °С, 1 у 3,05 при 40 °С, 1 у 2,30 при 50 °С, 1 у 1,71 при 60 °С, 1 у 0,96 при 80 °С. α -лактози моногідрат містить $5,0 \pm 0,5$ % (м/м) вологи; точка плавлення становить 201-202 °С (дегідратованої α -лактози моногідрату). Істинна густина становить $1,545 \text{ г/см}^3$, насипна густина та густина після усадки: $0,36$ і $0,78 \text{ г/см}^3$ для Sorbolac 400; $0,54$ та $0,80 \text{ г/см}^3$ для Granulac 200; $0,59$ та $0,70 \text{ г/см}^3$ для Capsulac 60 [198].

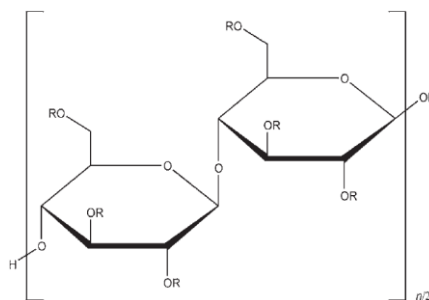
Сорбітол (Ph Eur: Sorbitol; $C_6H_{14}O_6$; М.м. 182,2): білий або майже білий кристалічний порошок, гігроскопічний, солодкий на смак (50-60 % солодкості від цукру) (Neosorb P100T, Neosorb P60 W, Neosorb P30/60; Roquette, Франція).



Сорбітол практично нерозчинний у хлороформі та ефірі, мало розчинний в метанолі; розчинний у водних розчинах етанолу – 1 частина у: 25 частинах 95 %; 8,3 частинах 82 %; 2,1 частинах 62 %; 1,4 частинах 41 %; 1,2 частинах 20 %; 1,14 частинах 11 % етанолу; 1 частина у 0,5 частинах води. Безводна форма сорбітолу плавиться при температурі 110-112 °С. Істинна густина становить $1,5 \text{ г/см}^3$ [198].

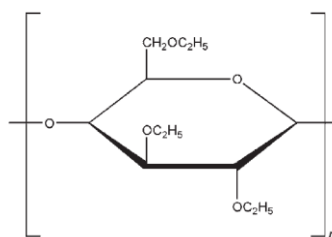
Кальцію гідрофосфат дигідрат (Ph Eur: Calcium Hydrogen Phosphate Dihydrate; $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, М.м. 172,1): білий або майже білий кристалічний порошок, без смаку та запаху (Emcompress; JRS Pharma, Розенберг, Німеччина). Кальцію гідрофосфат дигідрат практично нерозчинний в етанолі, ефірі та воді, розчинний у розбавлених кислотах. Точка плавлення дигідрату нижче $100\text{ }^\circ\text{C}$. Істинна густина становить $2,39\text{ г/см}^3$, насипна густина та густина після усадки – $0,92$ і $1,17\text{ г/см}^3$. Питома поверхня становить $0,44\text{-}0,46\text{ м}^2/\text{г}$ [198].

Мікрокристалічна целюлоза (МКЦ; Ph Eur: Cellulose, Microcrystalline; $(\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5)_n$, $n \approx 220$, $R = -\text{H}$; М.м. $\approx 36\ 000$): очищена, частково деполімеризована целюлоза, що має вигляд білого кристалічного порошку, без смаку та запаху (Avicel PH-101; FMC Corp., Філадельфія, США).



Мікрокристалічна целюлоза плавиться при $260\text{-}270\text{ }^\circ\text{C}$, зазвичай містить близько 5% (м/м) вологи; мало розчинна в 5% (м/об) розчині натрію гідроксиду; практично нерозчинна у воді, розчинах кислот, більшості органічних розчинників. Істинна густина становить $1,51\text{-}1,67\text{ г/см}^3$, насипна густина та густина після усадки – $0,32$ і $0,45\text{ г/см}^3$. Питома поверхнева площа $1,06\text{-}1,12\text{ м}^2/\text{г}$ [198].

Етилцелюлоза (ЕЦ; Ph Eur: Ethylcellulose): целюлоза зі ступенем заміщення на $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ радикал $48,0\text{-}49,5\%$ являє собою порошок без запаху, від білого до ледве жовто-коричневого кольору (Ethocel Std. 10 FP; The Dow Chemical Company, Мідланд, США; далі за текстом – Ethocel 10).



Температура склування становить 129-133 °С. Ethocel 10 практично нерозчинний в гліцерині, пропіленгліколі, воді; розчинний у аліфатичних спиртах, простих ефірах, кетонах, ароматичних вуглеводнях; легко розчинний у хлороформі, 95 % етанолі, етилацетаті, метанолі, толуолі. Насипна густина становить 0,4 г/см³; в'язкість 5 % (м/об) розчину Ethocel 10 (попередньо висушеного до постійної маси при 105 °С) в суміші толуолу з етанолом (80:20) становить 10±1 мПа•с [198].

Гідроксипропілцелюлоза (ГПЦ; Ph Eur: Hydroxypropylcellulose; R = -H або -CH₂CH(OH)CH₃; М.м. ≈1 150 000): целюлоза, у якій частково заміщений на -CH₂CH(OH)CH₃ радикал являє собою білий аморфний порошок, без смаку та запаху (Klucel HXF Ph.; Ashland Inc., Ковінгтон, США).

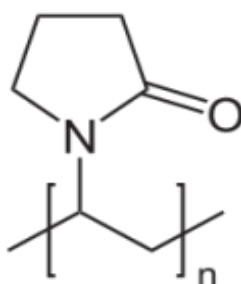
ГПЦ розчинна у воді при кімнатній температурі, але нерозчинна при температурі вище за 45 °С; не розчиняється в аліфатичних та ароматичних вуглеводнях, тетрахлориді вуглецю, гліцерині, мінеральних оліях; розчиняється в метанолі, етанолі, пропіленгліколі та більшості інших органічних розчинників. В'язкість 1 % (м/об) розчину ГПЦ (попередньо висушеної до постійної маси при 105 °С) у воді становить 2250 мПа•с; в'язкість водних розчинів ГПЦ зменшується з підвищенням температури, а при 44-45 °С ГПЦ випадає в осад. При нагріванні порошок ГПЦ розм'якшується при 130 °С та плавиться при 260-275 °С. Насипна густина Klucel HXF Ph. становить ≈0,5 г/см³ [198].

Гідроксипропілметилцелюлоза (Гіпромелоза, ГПМЦ; Ph Eur: Hypromellose; R = -H; -CH₃; -CH₂CH(OH)CH₃): целюлоза, в якій ступінь заміщення на -CH₃ радикал становить 19-24 %, на -CH₂CH(OH)CH₃ радикал – 7-12 %, являє собою білий або кремово-білий волокнистий або гранульований порошок (тип 2208 за USP; Methocel K100M, Methocel K15M, Methocel K4M, Methocel K100LV; Colorcon, Дарфорд, Англія). Молекулярна маса становить 26 000 для 100LV, 86 000 для 4M, 120 000 для 15M та 250 000 для 100M. ГПМЦ плавиться та стає коричневою при 190-200 °С; температура склування становить 170-180 °С.

ГПМЦ розчинна в холодній та практично нерозчинна в гарячій воді, хлороформі, 95 % етанолі, ефірі, але розчинна у суміші етанолу та дихлорметану,

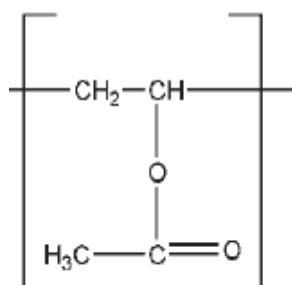
метанолу та дихлорметану, суміші води і спирту. В'язкість 2 % (м/об) розчину ГПМЦ (попередньо висушеної до постійної маси при 105 °С) у воді становить 80-120 для 100LV, 3000-5600 для 4M, 11250-21000 для 15M та 80 000-120 000 мПа•с для 100M. Істинна густина становить 1,33 г/см³, насипна густина та густина після усадки – 0,34 і 0,56 г/см³ [198].

Повідон (Ph Eur: Povidone; (C₆H₉NO)_n): полівінілпіролідон – синтетичний лінійний полімер, що являє собою білий або кремово-білий, гігроскопічний, майже без запаху порошок (Kollidon K-17, K-25, K-90; BASF SE, Людвігсхафен, Німеччина).

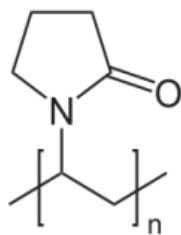


Повідон розм'якшується та плавиться при 150 °С. Істинна густина становить 1,18 г/см³, насипна густина та густина після усадки – 0,39 і 0,54 г/см³. Повідон легко розчинний у кислотах, хлороформі, 95 % етанолі, кетонах, метанолі, воді; практично нерозчинний у простих ефірах, вуглеводнях, мінеральних оліях. Розчинність повідону у воді обмежена в'язкістю отриманих розчинів. В'язкість 10 % (м/об) розчину повідону у воді становить ≈ 500 мПа•с [199].

Вінілацетат-повідон (8:2): фізична суміш нерозчинного полівінілацетату (ПВА; Polyvinyl Acetate; (C₄H₆O₂)_n; М.м. ≈ 450 000)



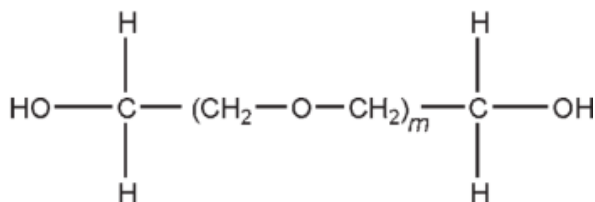
та розчинного повідону (ПВП – полівінілпіролідон; PhEur: Povidone; (C₆H₉NO)_n; М.м. ≈ 50 000)



у співвідношенні 8:2, що являє собою злегка жовтуватий, майже без запаху порошок, отриманий методом розпилювальної сушки (Kollidon SR; BASF SE, Людвігсхафен, Німеччина). Повідон, що складає 20 % (м/м), розчинний у воді, на відміну від полівінілацетату. Kollidon SR розчинний у N-метилпіролідоні. Температура склування становить близько 35 °С. Насипна густина становить 0,45 г/см³.

Вінілацетат-повідон (10:1): 30 % (м/об) водна дисперсія полівінілацетату (М.м. ≈ 450 000) та розчинного повідону (М.м. ≈ 50 000) у співвідношенні 10:1 (Kollicoat SR 30D; BASF SE, Людвігсхафен, Німеччина).

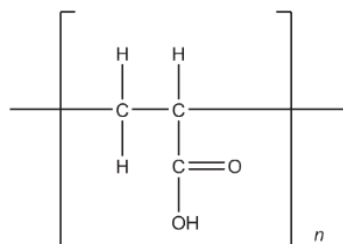
Поліетиленоксид (ПЕО; USP-NF: Polyethylene Oxide; (CH₂CH₂O)_n; n = (m+2) ≈ 90000; М.м. ≈ 4 000 000): лінійний гомополімер етиленоксиду (Polyox WSR-301; The Dow Chemical Company, Мідланд, США).



Polyox WSR-301 розм'якшується та плавиться при 65-70 °С. Істинна густина становить 1,3 г/см³. Polyox WSR-301 розчинний у воді, ацетонітрилі, хлороформі, метиленхлориді; нерозчинний в більшості спиртів, аліфатичних вуглеводнях та етиленгліколі. В'язкість 1 % водного розчину Polyox WSR-301 становить 1 650–5 500 мПа•с [198].

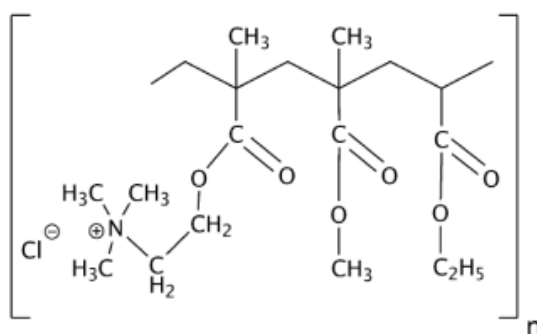
Карбомер (ПАК; PhEur: Carbomers): кислота поліакрилова (рКа 6,1) поперечношита, являє собою білий, гігроскопічний, гранульований порошок зі специфічним запахом (Carbopol 71G; The Lubrizol Corp., Клівленд, США). Температура склування становить 100-105 °С; точка плавлення з декомпозицією

спостерігається після 30 хв. експозиції при 260 °С. Насипна густина та густина після усадки становить $\approx 0,4$ г/см³.



Карбомери набухають у воді, гліцерині та після нейтралізації у 95 % етанолі. Карбомери не розчиняються, бо поперечнозшиті, але значно набухають з утворенням трьохвимірного поперечнозшитого мікрогелю. В'язкість 0,5 % водного розчину Carborol 71G становить 4 000–11 000 мПа•с [200].

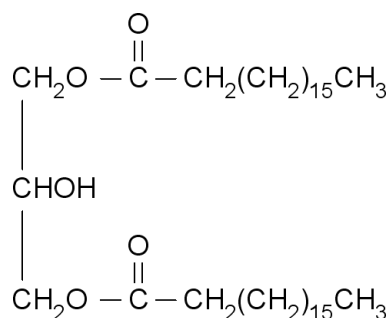
Полі-(етилакрилат, метилметакрилат, триметиламіноетил-метакрилату хлорид) 1:2:0,1 (Ph Eur: Ammonio Methacrylate Copolymer, Type B; М.м. $\approx 32\ 000$): білий порошок з характерним легким запахом аміаку (Eudragit RS PO; Evonik AG, Дармштадт, Німеччина).



Присутня амонійна група у формі солі робить співполімер проникним. Температура склування становить 65 °С. Eudragit RS PO легко розчинний у метанолі, етанолі, ізопропіловому спирті, ацетоні, метиленхлориді; практично не розчинний у петролейному ефірі, 1 Н розчині гідроксиду натрію, воді. Істинна густина становить 0,816-0,836 г/см³, насипна густина та густина після усадки – $\approx 0,39$ і $\approx 0,42$ г/см³ [198].

Гліцерил пальмітостеарат (Glyceryl Palmitostearate; М.м. 322,5-807,2): суміш моно- (8-17 %), ди- (40-60 %) та тригліцеридів (25-35 %) із сумарною кількістю пальмітинової і стеаринової кислот не менше 90 %, являє собою

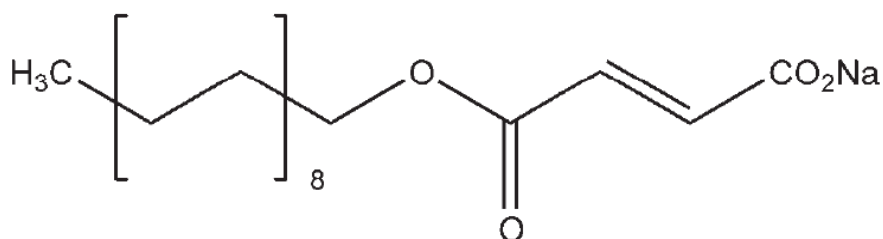
порошок білого кольору, отриманий методом розпилення розплаву з подальшим охолодженням (Precirol ATO 5; Gattefosse, Сен-Пріє, Франція).



Температура плавлення Precirol ATO 5 становить 52-55 °С, точка кипіння ≈ 200 °С. Precirol ATO 5 легко розчинний у хлороформі, дихлорметані, практично нерозчинний в 95 % етанолі, мінеральних оліях, воді.

Кремнію діоксид колоїдний (Ph Eur: Silica, Colloidal Anhydrous; SiO₂; М.м. 60,1) – дрібний, пухкий, аморфний порошок блакитно-білого кольору, без запаху та смаку, з розміром частинок близько 15 нм (Aerosil 200 Ph., Evonik AG, Дармштадт, Німеччина). Практично нерозчинний в органічних розчинниках, воді, кислотах, за виключенням фтороводневої кислоти; розчинний в гарячих лугах. Утворює колоїдні дисперсії з водою. Насипна густина – 0,03-0,04 г/см³, густина після усадки – 0,05 г/см³; питома площа 200±25 м²/г.

Стеарил фумарат натрію (Ph Eur: Sodium Stearyl Fumarate; C₂₂H₃₉NaO₄; М.м. 390,5): дрібний білий порошок (Pruv; JRS Pharma, Розенберг, Німеччина).



Точка плавлення – 224-245 °С з декомпозицією; практично не розчинний в ацетоні, хлороформі, етанолі, частково розчинний в метанолі; розчинність у воді залежить від температури: 1 частина у 20 000 частин води при 25 °С, 1 до 10 при 25 °С, 1 до 5 при 90 °С; рН 5 % водного розчину при 90 °С становить 8,3. Істинна густина становить 1,107 г/см³, насипна густина – 0,2-0,35 г/см³, густина після усадки – 0,3-0,5 г/см³. Питома площа 1,2-2,0 м²/г [198].

2.2. Методи дослідження

Визначення розміру часток. Визначення проводили методом розсіювання лазерного світла (Coulter LS 230, Coulter Electronic, Німеччина). Прилад фіксував проекційну площу часток та відображав її у значенні діаметру проекційної площі (діаметр часток). В результаті, отримано розподілення часток за розмірами та диференційним об'ємом у відсотках від загального об'єму часток зразка.

Виготовлення матричних таблеток. Використовувалася однакова процедура виготовлення таблеток. Склад таблеток наведено в табл. 2.1-2.5. Технологія складається з послідовних стадій: змішування модельної субстанції, наповнювача та полімеру у міксері (Turbula T2F, Willy A. Bachofen AG, Швейцарія) протягом 15 хв, просіювання отриманої 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 ж міксері протягом 5 хв.

Для виготовлення таблеток двоопуклої форми з діаметром 8 мм, з радіусом кривизни 6 мм та середньою вагою 200 мг, було використано метод прямого пресування і застосовано однопозиційний ексцентриковий прес (Korsch ЕКО, Korsch AG, Німеччина).

Для вивчення впливу співвідношення поверхневої площі до об'єму таблетки на кінетику вивільнення модельної субстанції *in vitro* з матричних таблеток було виготовлено плоскоциліндричні таблетки з діаметром (D) 8, 9 та 10 мм та масою 200 мг; або двоопуклі таблетки з діаметром 8, 9 та 10 мм, радіусом кривизни 0,75 D та масою 200, 300 і 400 мг, відповідно до діаметру. Також було використано метод прямого пресування та застосовано той же однопозиційний ексцентриковий прес.

Спостереження за зміною матричних таблеток без впливу гідродинамічних сил (розчинні матриксоутворювачі). Зміну форми та швидкість гідратації матричних таблеток досліджували у скляних циліндричних пляшках з 40 мл фосфатного буферу рН 6,8 при кімнатній температурі. Стан таблеток та динаміку змін оцінювали візуально і фіксували за допомогою фотографії [201-203].

Таблиця 2.4

Склад таблеток для вивчення впливу співвідношення поверхневої площі до об'єму таблетки на кінетику вивільнення триметазидину дигідрохлориду *in vitro* з матричних таблеток з різними матриксоутворювачами у порівнянні з кофеїном

Інгредієнти	Номер рецептури та вміст компонентів, %														
	P 6.1	P 6.2	P 6.3	P 6.4	P 6.5	P 6.6	P 6.7	P 6.8	P 6.9	P 6.10	P 6.11	P 6.12	P 6.13	P 6.14	P 6.15
<i>Модельні субстанції</i>															
TMZ•2HCl	17,7	17,7	17,7	-	-	-	17,7	17,7	17,7	-	-	-	17,7	17,7	17,7
Кофеїн	-	-	-	48,8	48,8	48,8	-	-	-	48,8	48,8	48,8	-	-	-
<i>Наповнювач</i>															
Granulac 200	31,1	31,1	31,1	-	-	-	31,1	31,1	31,1	-	-	-	31,1	31,1	31,1
<i>Полімери</i>															
Ethocel St.10 FP	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Kollidon SR	-	-	-	-	-	-	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	-	-	-
Methocel K 4M CR	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	50,0	50,0	50,0
<i>Глідант та лубрикант</i>															
Aerosil 200	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	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	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
<i>Деякі характеристики таблеток</i>															
Середня вага таблетки, мг	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200
Діаметр таблетки, мм	10	9	8	10	9	8	10	9	8	10	9	8	10	9	8

Продовження табл. 2.4

Інгредієнти	Номер рецептури та вміст компонентів, %														
	P 6.16	P 6.17	P 6.18	P 6.19	P 6.20	P 6.21	P 6.22	P 6.23	P 6.24	P 6.25	P 6.26	P 6.27	P 6.28	P 6.29	P 6.30
<i>Модельні субстанції</i>															
TMZ•2HCl	-	-	-	17,7	17,7	17,7	-	-	-	17,7	17,7	17,7	-	-	-
Кофеїн	48,8	48,8	48,8	-	-	-	48,8	48,8	48,8	-	-	-	48,8	48,8	48,8
<i>Наповнювач</i>															
Granulac 200	-	-	-	31,1	31,1	31,1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Полімери</i>															
Ethocel St.10 FP	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Kollidon SR	-	-	-	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	-	-	-	-	-	-
Methocel K 4M CR	50,0	50,0	50,0	-	-	-	-	-	-	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0
<i>Глідант та лубрикант</i>															
Aerosil 200	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	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	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
<i>Деякі характеристики таблеток</i>															
Середня вага таблетки, мг	200	200	200	200	300	400	200	300	400	200	300	400	200	300	400
Діаметр таблетки, мм	10	9	8	8	9	10	8	9	10	8	9	10	8	9	10

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

Виготовлення плівок ПВА. Плівка з Kollidon SR товщиною 75 мкм була виготовлена з використанням ручного гідравлічного пресу AtlasTM 15T (Specac, Kent, Великобританія) спорядженого матрицею та плоскими пуансонами з діаметром 13 мм, під тиском 740 МПа протягом 1 хв. Для порівняння, цей тиск у 1,5 рази більший за тиск пресування таблеток. Плівка з Kollicoat SR 30D товщиною 61 мкм була виготовлена методом відливання: 30 % (м/об) водна дисперсія Kollicoat SR 30D була поміщена в ємність з плоским дном та висушена при температурі 70 °С.

Тест «Розчинення». Проводили тест «Розчинення» (ДФУ) у приладі II (VanKel 7000, 7010, 7025, Varian Inc., США) за наступних умов: в якості середовища використовували 900 мл фосфатного буфера з рН 6,8 або 0,1 Н розчину кислоти хлористоводневої з рН 1 при температурі $37 \pm 0,5$ °С; швидкість обертання лопаті – 100 або 50 об/хв. Зразки відбиралися через фільтри 0,35 мкм та після вимірювання оптичної густини поверталися до ємності. Оптична густина вимірювалася 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 (Додаток А; в середовищі з рН 1: $y=0,0022x$, $R^2=0,9999$; в середовищі з рН 6,8: $y=0,0022x+0,0276$, $R^2=0,9993$). Вивільнення TMZ•2HCl за певний час розраховувалося у відсотках по відношенню до загальної кількості TMZ•2HCl, яку приймали за 100 %.

Визначення вмісту вологи та втрати маси після висушування. Під час проведення тесту «Розчинення» таблетки через певні проміжки часу виймали та гравіметричним методом визначали їх вагу. Після висушування таблеток до постійної маси у сушильній шафі при температурі 105 °С визначали масу сухого

залишку таблеток. Вміст вологи визначали за різницею маси таблетки до та після сушіння. Питомий вміст вологи у таблетках визначали шляхом відношення маси вологи до сухого залишку [204-205].

Визначення зміни висоти та діаметру таблеток після тесту «Розчинення». Під час проведення тесту «Розчинення» через певні проміжки часу (після першої, другої, четвертої та шостої години) з ємності виймали нерозчинні матриксні таблетки та вимірювали їх висоту і діаметр за допомогою штангенциркуля. Виходячи з отриманих даних розраховували загальний об'єм та поверхневу площу таблетки.

Визначення кінетики вивільнення Kollidon K-30 (P 4.5) та Granulac 200 (P 4.3) з матричних таблеток. Під час тесту «Розчинення» таблеток P 4.5 та P 4.3 після певних проміжків часу таблетки виймалися з середовища розчинення та висушувалися до постійної маси у сушильній шафі при температурі 105 °C. Після цього розраховували втрату в масі за різницею між масою таблеток до тесту «Розчинення» та сухим залишком. Для визначення кінетики вивільнення Kollidon K-30 з таблеток P 4.5, від отриманого значення втрати в масі після висушування віднімали розрахункову кількість вивільненої субстанції TMZ•2HCl (M.V.) за аналогічний проміжок часу.

Для визначення кінетики вивільнення Granulac 200 з матричних таблеток P 4.3, від отриманого значення втрати в масі після висушування віднімали розрахункову кількість вивільненої субстанції TMZ•2HCl (M.V.) за аналогічний проміжок часу з таблеток P. 4.3 та розрахункову кількість вивільненого Kollidon K-30 з таблеток P 4.5.

Механічне навантаження таблетки під час тесту «Розчинення». Таблетка виймалася з середовища розчинення разом із приблизно 15 мл рідини у скляний стакан з плоским дном, піддавалася у стакані механічному навантаженню 2 Н (рис. 2.1) протягом однієї хвилини (TA.XTplus, Stable Micro Systems Ltd., Великобританія) після першої, другої чи четвертої години тесту «Розчинення», після чого вміст стакану повертали у середовище розчинення [107, 159].

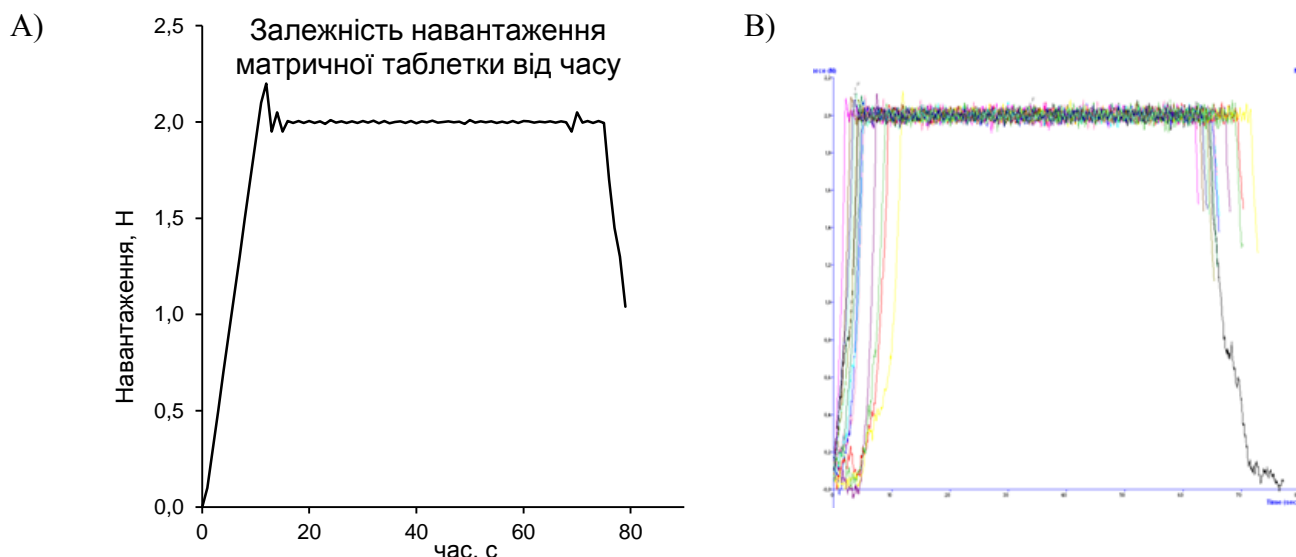


Рис. 2.1. Ілюстрація механічного навантаження матричної таблетки:
 А) схематична; В) приклад оригінальних діаграм залежності навантаження матричних таблеток від часу

Визначення коефіцієнту подібності кінетики вивільнення АФІ in vitro. Для визначення використовували дані отримані під час тесту «Розчинення». Коефіцієнт подібності визначали за формулою:

$$f_2 = 50 \cdot \log \left\{ \sqrt{1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \cdot 100} \right\}$$

де: f_2 – коефіцієнт подібності (у відсотках);

n – кількість точок контролю;

R_t – середнє значення кількісного визначення АФІ, що перейшов у розчин у кожній часовій точці, при дослідженні референтного ЛЗ (у відсотках);

T_t – середнє значення кількісного визначення АФІ, що перейшов у розчин у кожній часовій точці, при дослідженні випробовуваного ЛЗ (у відсотках).

Значення коефіцієнту подібності (f_2) у діапазоні від 50 до 100 % свідчить, що профілі кінетики вивільнення АФІ з референтного та випробовуваного ЛЗ є подібними [206].

Висновки до розділу 2

1. Зазначені в розділі матеріали відповідають обраним напрямкам експериментального дослідження факторів впливу на кінетику вивільнення АФІ *in vitro*, описані у державній та/або європейській, американській і японській фармакопях.

2. Для визначення розміру часток використовували метод розсіювання лазерного світла, морфології та розміру – мікроскопію. Для дослідження набухання Kollidon SR було виготовлено плівки методом пресування та відливання.

3. Для виготовлення таблеток було обрано метод прямого пресування, а для дослідження кінетики вивільнення АФІ *in vitro* – тест «Розчинення» (ДФУ) та його модифікації, які задовільняли мету дослідження. Для дослідження імітованого механічного впливу шлунка в антральному відділі використовували тест «Розпадання таблеток» згідно ДФУ, а пілоричного сфінктера – за допомогою модифікованого тесту «Розчинення» з механічним навантаженням таблетки у певний проміжок часу.

РОЗДІЛ 3

ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ РОЗЧИННИХ ПОЛІМЕРІВ НА КІНЕТИКУ ВИВІЛЬНЕННЯ ТРИМЕТАЗИДИНУ ДИГІДРОХЛОРИДУ *IN VITRO* З МАТРИЧНИХ ТАБЛЕТОК

3.1. Вивчення впливу типу гідрофільного полімеру на ерозію матричних таблеток без впливу гідродинамічних сил

Вивільнення з розчинних матричних таблеток складається з контакту таблетки з водним середовищем, подальшої гідратації та утворення на поверхні таблетки гідроколоїду полімеру; дифузії води у таблетку; розчинення АФІ; дифузії АФІ з таблетки у середовище. Властивості гідро колоїду, насамперед, залежать від властивостей матриксоутворюючих полімерів.

Гідрогель на поверхні матриці можна сприймати як безперервну фазу, утворену завдяки взаємодії гідратованих полімерних фібрил, які переплетені між собою. Звивистість дифузійних шляхів, мікров'язкість, внутрішнє тертя гідрогелю – це ті характеристики, що впливають на проникнення рідини через гідратований шар. Збільшення в'язкості гідроколоїду має уповільнювати швидкість дифузії рідини всередину таблетки та, як наслідок, уповільнювати швидкість розчинення розчинних компонентів матриці. В свою чергу, дифузія розчинних компонентів із матриці в середовище розчинення, згідно до рівняння Фіка, прямо пропорційна градієнту концентрації, який залежить від розчинності компонентів. Подальша експозиція таблеток у середовищі розчинення призводить до трансформації структури гідроколоїдного шару: подальшої гідратації полімерних молекул, що спричиняє просторові зміни полімерних молекул і набухання, зменшення сил міжмолекулярної взаємодії всередині та між початковими частками полімерів, що у свою чергу призводить до ерозії полімерної матриці та відокремлення колоїдних часток і молекул від матриці (фронт ерозії). Трансформація гідроколоїдного шару під час експозиції полегшує проникнення рідини у більш глибокі шари матриці, які згодом опиняться на поверхні таблетки. З часом фронт гідратованої

полімерної матриці зміщується до центру таблетки, а поверхневий шар гідроколоїду еродує.

В залежності від розчинності АФІ та властивостей матриксоутворювача вивільнення АФІ з матричних таблеток може контролюватися завдяки дифузії АФІ через гідрогель та/або за рахунок ерозії гідрофільної матриці. Дифузія, гідратація полімеру (набухання) та ерозія матриці є найважливішими механізмами контролю кінетики вивільнення, які залежать від якісного та кількісного складу матричних таблеток, властивостей матеріалу та методу виготовлення.

Досліджувані розчинні полімери у відповідності до хімічної будови та методу виробництва мають різні фізико-хімічні властивості. Так, полімери різняться за молекулярною масою та в'язкістю (табл. 3.1), морфологією (рис. 3.1), розміром часток (рис. 3.2, 3.3 та табл. 3.2).

Таблиця 3.1

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	80-120 (2 %)
	4M	86 000	3 000-5 600 (2 %)
	15M	120 000	11 250-21 000 (2 %)
	100M	250 000	80 000-120 000 (2 %)
Carbopol 71G		Немає даних	4 000-11 000 (0,5 %)

В'язкість досліджуваних розчинних полімерів з однаковою хімічною та різною молекулярною масою зменшується у послідовності зменшення молекулярної маси: Methocel K100M > K15M > K4M > K100LV (табл. 3.1). Зменшення в'язкості полімерів з різною хімічною будовою та різною

молекулярною масою розташовується у наступній послідовності: Carbopol 71G > Methocel K100M > Methocel K15M > Polyox WSR-301 > Methocel K4M > Klucel HXF > Methocel K100LV > Kollidon K-90.

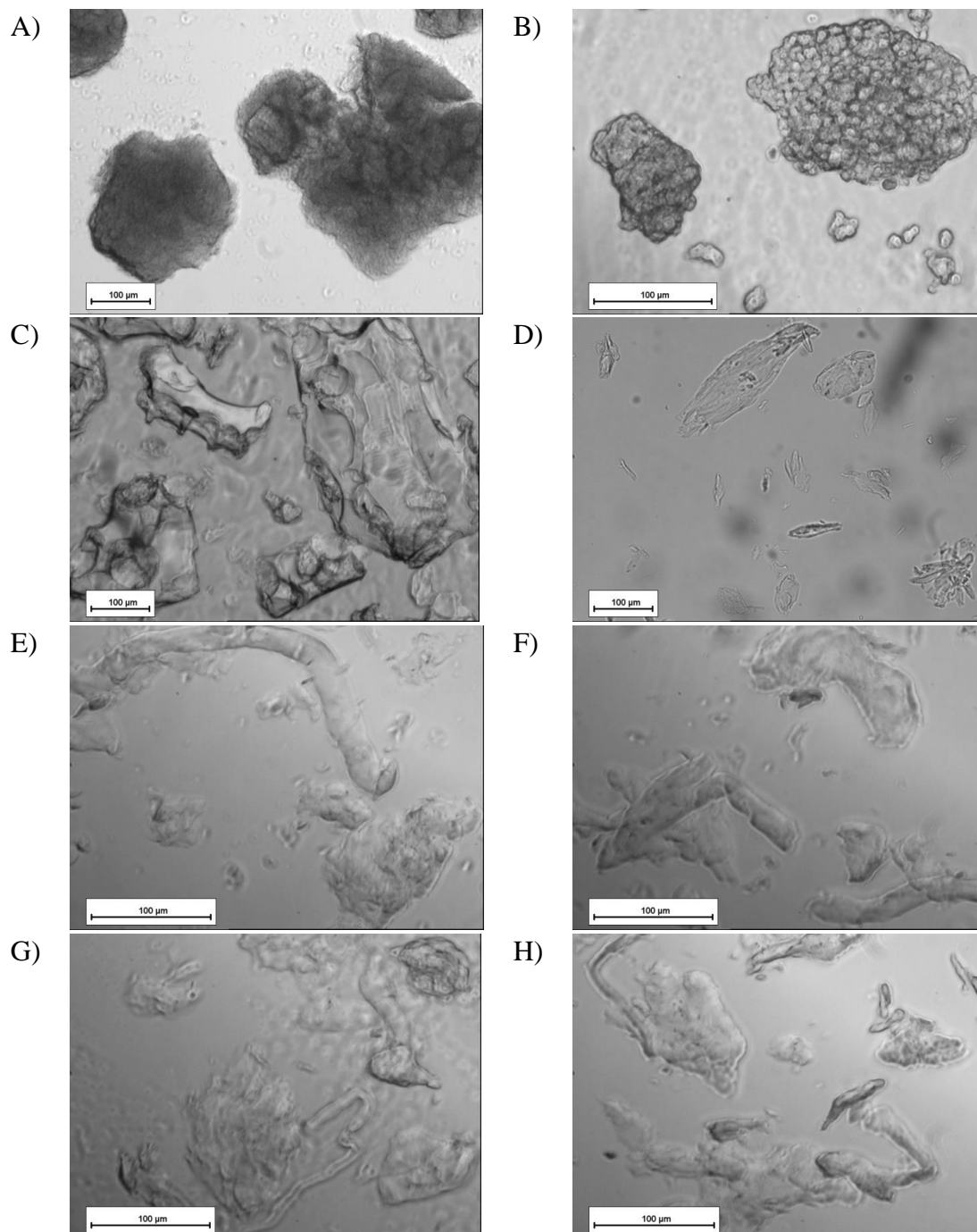


Рис. 3.1. Мікроскопія матрицоутворювачів: A) Carbopol 71G; B) Polyox WSR-301; C) Kollidon 90; D) Klucel HXF; E) Methocel K100LV; F) Methocel K4M; G) Methocel K15M; H) Methocel K100M

В'язкість цих полімерів не корелює з їх молекулярною масою, тому що залежить від хімічної будови та просторової структури мономерів і макромолекул.

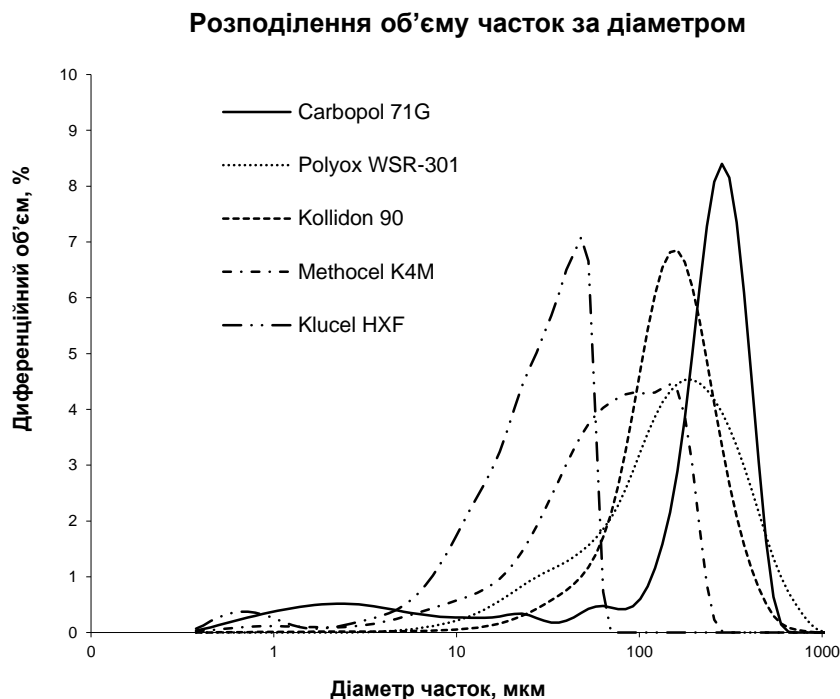


Рис. 3.2. Розподілення диференційного об'єму часток різних розчинних матриксуотворювачів за їх діаметром

Розмір та морфологія часток полімеру також можуть впливати на однорідність гідратованого шару, його властивості, швидкість переміщення фронту дифузії та ерозії. Використані полімери мають аморфну структуру. За морфологією: Carbopol 71G та Polyox WSR-301 мають вигляд гранул; Kollidon K-90 – у вигляді уламків; Klucel HXF, полімери Methocel K100LV, K4M, K15M K100M містять структури, подібні до волокон. Зменшення розміру часток полімерів знаходиться у послідовності: Carbopol 71G > Polyox WSR-301 > Kollidon K-90 > Methocel K > Klucel HXF (рис. 3.2, табл. 3.2). Зменшення розміру часток полімерів Methocel K знаходиться у наступній послідовності: K100M > K4M > K100LV, а розмір їх часток, у порівнянні з іншими полімерами, є досить подібним (рис. 3.3, табл. 3.2).

Розмір часток полімерів перевищує розмір часток $TMZ \cdot 2HCl$ та розчинного наповнювача Granulac 200 щонайменше у 1,5-2 рази у випадку з Klucel HXF та щонайбільше у 11-14 разів у випадку з Carborol 71G.

Розподілення об'єму часток за діаметром

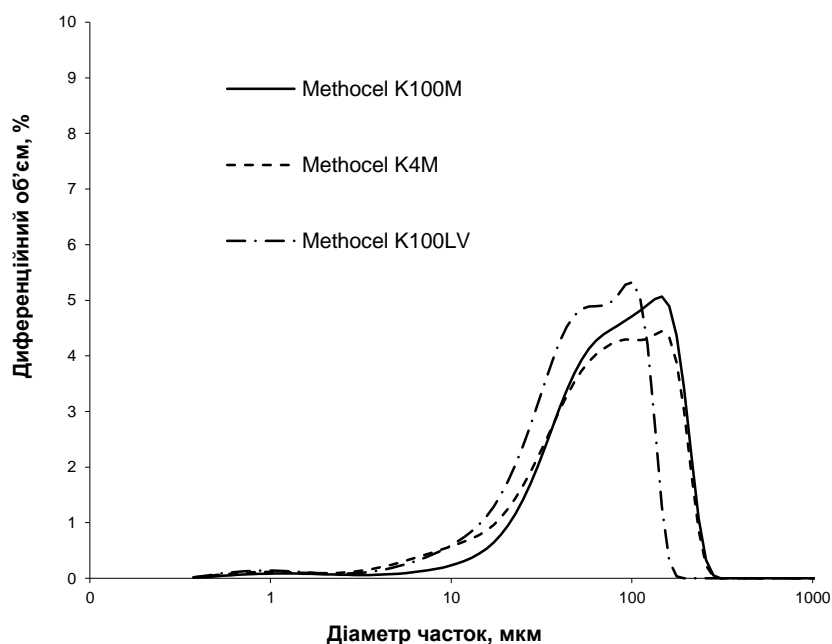


Рис. 3.3. Розподілення диференційного об'єму часток різних типів Methocel K за їх діаметром

Таблиця 3.2

Розмір діаметру часток компонентів таблеток (мкм)

Інгредієнти		M.V.	S.D.	D ₁₀	D ₅₀	D ₉₀
1	Carborol 71G	236,0	141,0	4,9	251,0	410,0
2	Polyox WSR-301	202,0	157,0	37,1	165,0	418,0
3	Klucel HXF	30,08	16,2	8,8	30,9	52,8
4	Methocel K100M	95,6	59,1	27,7	84,1	183,0
5	Methocel K4M	87,0	59,9	17,2	74,3	176,5
6	Methocel K100LV	63,0	38,1	16,7	56,7	118,9
7	Kollidon K-90	175,0	98,3	65,8	158,0	306,0
8	$TMZ \cdot 2HCl$	20,9	12,5	6,1	19,2	38,4
9	Granulac 200	16,7	12,2	2,6	14,1	35,7
10	Pruv	14,9	10,2	2,7	13,2	29,6

Для дослідження кінетики вивільнення АФІ, в тому числі з матричних таблеток, використовується фармакопейний тест «Розчинення» (Прилад I – з кошиком та Прилад II – з лопаттю). Але під час цього тесту на гідратований полімерний шар матриці додатково впливають гідродинамічні сили, що опосередковані рухом кошика або лопаті.

Тому, для порівняння розчинних матрикоутворювачів спочатку було проведено дослідження впливу гідрофільних полімерів на ерозію матричних таблеток без впливу гідродинамічних сил (рис. 3.4).

Згідно до спостережень за гідратацією та ерозією матричних таблеток у фосфатному буфері (рН 6,8) без впливу гідродинамічних сил, здатність до утворення стійкого до ерозії гідратованого полімерного шару для різних за хімічною будовою матрикоутворювачів зменшується в послідовності: Klucel HXF > Methocel K15M > Polyox WSR-301 > Kollidon K-90; для однакових за хімічною будовою, але різних за молекулярною масою матрикоутворювачів у послідовності Methocel K100M > K15M > K100LV.

Зменшення здатності до утворення стійких гідрогелів для однакових за хімічною будовою, але різних за молекулярною масою матрикоутворювачів, Methocel K співпадає зі зменшенням молекулярної маси та в'язкості водних розчинів цих полімерів (табл. 3.1). Kollidon K-90 продемонстрував найшвидшу ерозію. Швидкість ерозії таблеток з матрикоутворювачем Polyox WSR-301 подібна до Methocel K100LV, а з Klucel HXF – до Methocel K100M.

Можна констатувати, що зменшення здатності утворення стійкого до ерозії гідратованого полімерного шару не корелює зі зменшенням молекулярної маси полімерів і корелює зі зменшенням в'язкості їх водних розчинів.

На відміну від інших досліджуваних матрикоутворювачів полімер Carborol 71G має поперечношиту просторову структуру, але завдяки здатності до утворення гідрогелю на поверхні таблетки та здатності до обмеженого набухання, його відносять до гідрофільних матрикоутворювачів, що утворюють шар гелю на поверхні матриці. Під час перших 24 год. спостереження за поведінкою матричних таблеток з Carborol 71G таблетка не зазнала істотних зовнішніх змін,

але між 24 год. та 72 год. спостереження матрична таблетка зазнала деформації, що нагадує розрив оболонки набухаючим ядром.

Час, год	Матрикоутворюючий полімер						
	Kollidon К-90	Polyox WSR-301	Klucel HXF	Carbopol 71 G	Methocel K		
					100M	15M	100LV
Склад Р 3.1	Р 3.2	Р 3.3	Р 3.4	Р 3.5	Р 3.6	Р 3.8	
0							
0.5							
1							
2							
3							
4							
12							
24							
48							
52							
72							

Рис. 3.4. Ерозія матричних таблеток з розчинними матрикоутворювачами без впливу гідродинамічних сил

3.2. Вивчення впливу типу розчинного полімеру на кінетику вивільнення триметазидину дигідрохлориду *in vitro* з матричних таблеток

Досягнення цільової кінетики вивільнення АФІ *in vitro*, що забезпечить відповідну кінетику вивільнення *in vivo*, є одним з головних завдань розробки матричних таблеток з пролонгованим вивільненням.

Здатність до уповільнення вивільнення $\text{TMZ}\cdot 2\text{HCl}$ з матричних таблеток у середовищі 0,1 Н кислоти хлористоводневої (рН 1) для досліджуваних розчинних матриксоутворювачів зменшується у послідовності: Carbopol 71G > Methocel K15M \approx Klucel HXF > Polyox WSR-301 > Kollidon K-90 (рис 3.5, табл. 3.3).

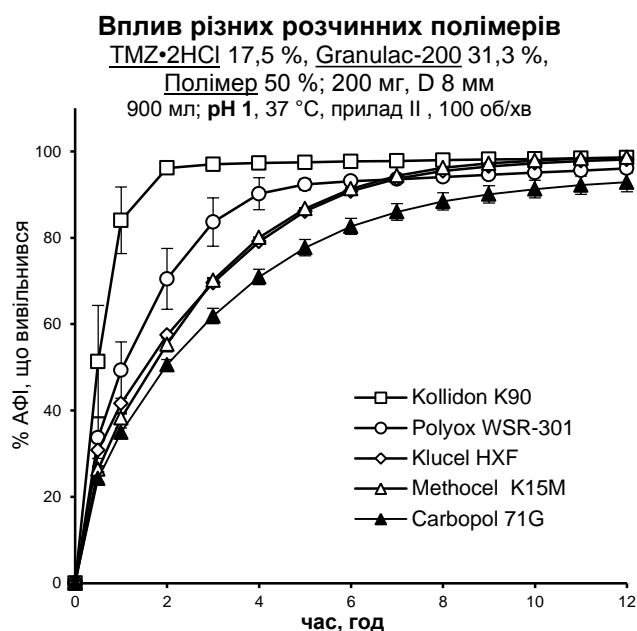


Рис. 3.5. Вплив різних гідрофільних полімерів на кінетику вивільнення $\text{TMZ}\cdot 2\text{HCl}$ у середовищі з рН 1

Як максимальній та мінімальній здатності до уповільнення вивільнення в рН 1 (рис. 3.5), так і здатності до утворення стійкого гідрогелю у фосфатному буферному розчині з рН 6,8 (рис. 3.4) відповідають Carbopol 71G та Kollidon K-90, відповідно.

Послідовність полімерів за здатністю до уповільнення вивільнення $\text{TMZ}\cdot 2\text{HCl}$ з матричних таблеток у середовищі фосфатного буферного розчину рН 6,8 (рис. 3.6, табл. 3.4) дещо змінюється у порівнянні з послідовністю в 0,1 Н

розчині кислоти хлористоводневої (рис. 3.5, табл. 3.3): Carbopol 71G > Methocel K15M \approx Klucel HXF \approx Polyox WSR-301 > Kollidon K-90 (рис. 3.6, табл. 3.4).

Таблиця 3.3

Вплив різних гідрофільних полімерів на кінетику вивільнення TMZ•2HCl у середовищі з pH 1

Номер складу	P 3.1		P 3.2		P 3.3		P 3.6		P 3.4	
	Kollidon K-90		Polyox WSR-301		Klucel HXF		Methocel K15M		Carbopol 71G	
Час, год	M.V.	S.D.	M.V.	S.D.	M.V.	S.D.	M.V.	S.D.	M.V.	S.D.
0,5	51,0	13,0	33,0	4,0	30,0	0,8	26,0	0,7	24,0	0,9
1	84,0	7,0	49,0	6,0	41,0	1,1	38,0	1,0	34,0	1,0
2	96,0	1,0	70,0	7,0	57,0	1,0	55,0	1,0	50,0	1,0
3	97,0	0,7	83,0	5,0	69,0	0,6	70,0	0,7	61,0	1,0
4	97,0	0,0	90,0	3,0	79,0	0,9	80,0	1,0	70,0	1,1
5	97,0	0,0	92,0	1,0	86,0	2,5	86,0	3,0	77,0	1,0
6	97,0	0,0	93,0	0,7	90,0	0,8	91,0	0,1	82,0	1,0
7	97,0	0,0	93,0	0,7	93,0	0,3	94,0	0,1	86,0	1,0
8	97,0	0,0	94,0	0,7	95,0	0,3	96,0	0,1	88,0	2,0
9	98,0	0,0	94,0	0,7	96,0	0,1	97,0	0,1	90,0	1,0

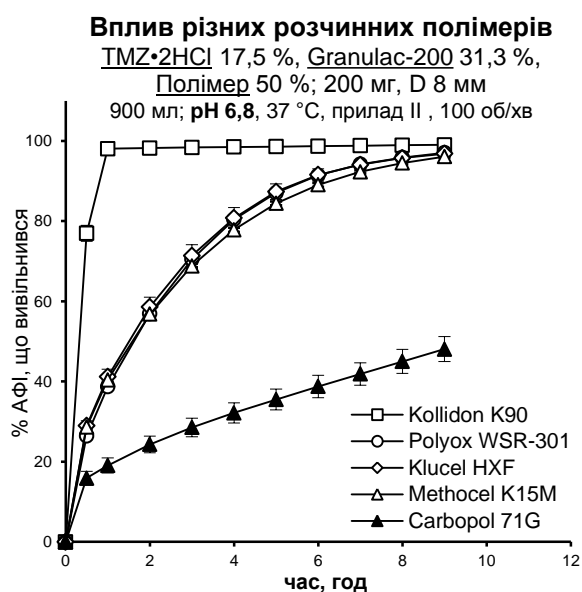


Рис. 3.6. Вплив різних гідрофільних полімерів на кінетику вивільнення TMZ•2HCl у середовищі з pH 6,8

Вплив різних гідрофільних полімерів на кінетику вивільнення TMZ•2HCl у середовищі з рН 6,8

Номер складу	P 3.1		P 3.2		P 3.3		P 3.6		P 3.4	
	M.V.	S.D.	M.V.	S.D.	M.V.	S.D.	M.V.	S.D.	M.V.	S.D.
Полімер	Kollidon K-90		Polyox WSR-301		Klucel HXF		Methocel K15M		Carbopol 71G	
Час, год	M.V.	S.D.	M.V.	S.D.	M.V.	S.D.	M.V.	S.D.	M.V.	S.D.
0,5	76,9	1,8	26,4	0,1	28,9	1,3	28,6	0,4	15,9	1,7
1	98,0	0,0	38,7	0,1	41,1	1,9	40,4	0,5	19,1	1,9
2	98,2	0,0	56,9	0,1	58,6	2,4	56,8	0,5	24,3	2,1
3	98,4	0,0	70,5	0,2	71,4	2,7	68,8	0,6	28,5	2,3
4	98,5	0,0	80,4	0,1	80,8	2,6	77,8	0,5	32,2	2,5
5	98,6	0,0	87,1	0,2	87,3	2,0	84,4	0,5	35,5	2,6
6	98,7	0,0	91,4	0,2	91,5	1,5	89,1	0,5	38,8	2,8
7	98,8	0,0	94,2	0,2	94,1	1,0	92,3	0,4	41,9	2,8
8	98,9	0,0	95,8	0,2	95,8	0,8	94,5	0,4	45,0	3,0
9	99,0	0,0	97,0	0,2	96,8	0,6	96,1	0,2	48,1	3,1

Як максимальній та мінімальній здатності до уповільнення вивільнення у фосфатному буферному розчині з рН 6,8 (рис. 3.6), так і здатності до утворення стійкого гідрогелю у фосфатному буферному розчині з рН 6,8 (рис. 3.4) відповідають Carbopol 71G та Kollidon K-90 відповідно.

У порівнянні з середовищем рН 1 (рис. 3.5), у рН 6,8 (рис. 3.6) суттєво уповільнилося вивільнення TMZ•2HCl з матричних таблеток Carbopol 71G. Кінетика вивільнення Polyox WSR-301 стала подібною на кінетику вивільнення з матричних таблеток з Methocel K15M та Klucel HXF, в той час як у середовищі з рН 1 була швидшою за них.

Кінетика вивільнення TMZ•2HCl з матричних таблеток з однаковими за хімічною будовою та різними за молекулярною масою матриксоутворювачами у середовищі з рН 1 свідчить, що здатність до уповільнення вивільнення зменшується наступним чином: Methocel K100M > Methocel K15M > Methocel K100LV (рис. 3.7, табл. 3.5).

Треба зауважити, що різниця між здатністю до уповільнення матриксуотворювачів Methocel K100M та Methocel K15M незначна, в той час як між ними та Methocel K100LV різниця є суттєвою.

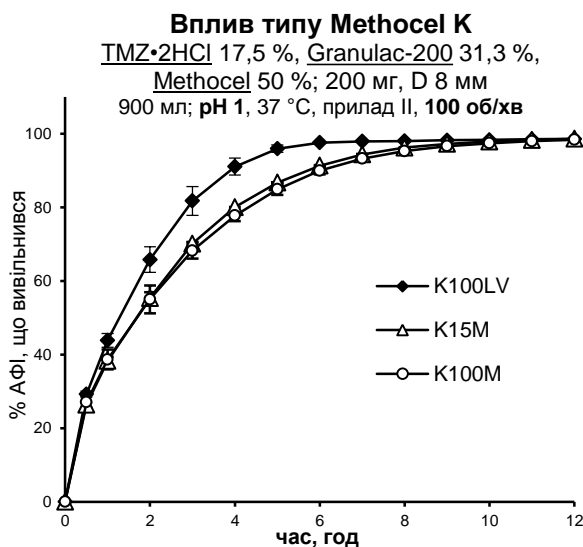


Рис. 3.7. Вплив типу Methocel K, рН середовища та гідродинамічних сил на кінетику вивільнення TMZ•2HCl при 100 об/хв, у рН 1

Таблиця 3.5

Вплив типу Methocel K, рН середовища та гідродинамічних сил на кінетику вивільнення TMZ•2HCl при 100 об/хв, у рН 1

Номер складу	P 3.8		P 3.6		P 3.5	
	M.V.	S.D.	M.V.	S.D.	M.V.	S.D.
Полімер	Methocel K100LV		Methocel K15M		Methocel K100M	
Час, год	M.V.	S.D.	M.V.	S.D.	M.V.	S.D.
0,5	29,0	0,7	26,0	0,7	27,0	1,0
1	43,0	1,0	38,0	1,0	38,0	2,0
2	65,0	3,0	55,0	1,0	55,0	3,0
3	81,0	3,0	70,0	0,7	68,0	2,0
4	91,0	2,0	80,0	1,0	77,0	1,0
5	95,0	1,0	86,0	3,0	84,0	1,0
6	97,0	0,0	91,0	0,1	89,0	0,7
7	97,0	1,0	94,0	0,1	93,0	0,7
8	98,0	1,0	96,0	0,1	95,0	0,7
9	98,0	1,0	97,0	0,1	96,0	0,8

Здатність до уповільнення вивільнення $\text{TMZ}\cdot 2\text{HCl}$ з матричних таблеток з матриксуотворювачами Methocel K в середовищі рН 6,8 подібна до їх здатності до уповільнення вивільнення $\text{TMZ}\cdot 2\text{HCl}$ у середовищі рН 1 (рис. 3.7, табл. 3.8).

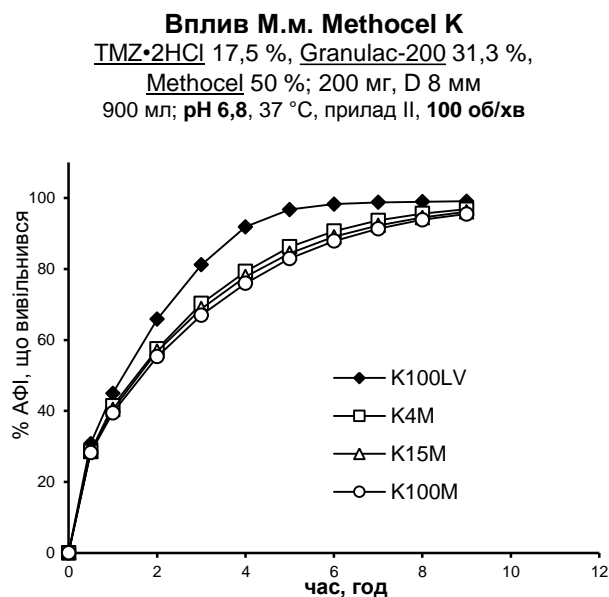


Рис. 3.8. Вплив молекулярної маси Methocel K на кінетику вивільнення $\text{TMZ}\cdot 2\text{HCl}$ при 100 об/хв, у рН 6,8

Таблиця 3.6

Вплив молекулярної маси Methocel K на кінетику вивільнення $\text{TMZ}\cdot 2\text{HCl}$ при 100 об/хв, у рН 6,8

Номер складу	P 3.8		P 3.7		P 3.6		P 3.5	
	Methocel K100LV		Methocel K4M		Methocel K15M		Methocel K100M	
Час, год	M.V.	S.D.	M.V.	S.D.	M.V.	S.D.	M.V.	S.D.
0,5	30,8	0,1	28,5	0,6	28,6	0,4	28,3	0,5
1	45,0	0,1	41,4	0,6	40,4	0,5	39,5	0,3
2	65,8	0,1	57,5	0,8	56,8	0,5	55,3	0,2
3	81,2	0,1	70,3	0,5	68,8	0,6	67,0	0,1
4	91,9	0,2	79,3	0,6	77,8	0,5	76,0	0,2
5	96,8	0,1	86,3	0,5	84,4	0,5	82,9	0,2
6	98,3	0,1	90,7	0,3	89,1	0,5	87,9	0,1
7	98,8	0,2	93,7	0,4	92,3	0,4	91,3	0,1
8	99,0	0,1	95,6	0,2	94,5	0,4	93,8	0,1
9	99,1	0,1	96,9	0,3	96,1	0,2	95,5	0,0

За умов зменшення швидкості обертів лопаті зі 100 до 50 об/хв (рис. 3.8, 3.9.) зменшилася різниця у вивільненні з матричних таблеток Methocel K100M та K15M, а також зменшилася відмінність від них вивільнення з матричних таблеток Methocel K100 LV.

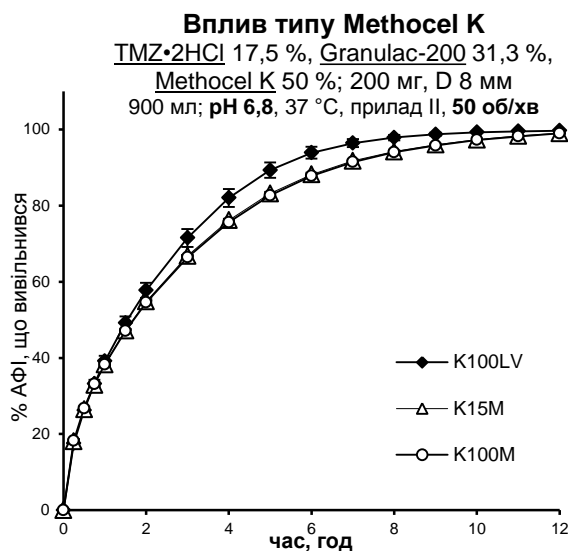


Рис. 3.9. Вплив молекулярної маси Methocel K на кінетику вивільнення TMZ•2HCl при 50 об/хв, у рН 6,8

Таблиця 3.7

Вплив молекулярної маси Methocel K, рН середовища та гідродинамічних сил на кінетику вивільнення TMZ•2HCl при 100 об/хв, у рН 6,8

Номер складу	P 3.8		P 3.6		P 3.5	
	M.V.	S.D.	M.V.	S.D.	M.V.	S.D.
Полімер	Methocel K100LV		Methocel K15M		Methocel K100M	
Час, год	M.V.	S.D.	M.V.	S.D.	M.V.	S.D.
0,5	26,2	0,7	26,4	0,4	26,7	0,5
1	39,1	1,4	38,2	0,3	38,3	0,5
2	57,7	2,0	54,8	0,3	54,5	0,6
3	71,5	2,3	66,8	0,2	66,4	0,6
4	82,0	2,3	76,1	0,3	75,6	0,5
5	89,3	2,0	83,2	0,4	82,7	0,5
6	93,9	1,5	88,2	0,4	87,8	0,4

Номер складу	P 3.8		P 3.6		P 3.5	
	Methocel K100LV		Methocel K15M		Methocel K100M	
Час, год	M.V.	S.D.	M.V.	S.D.	M.V.	S.D.
7	96,4	1,1	91,8	0,3	91,4	0,3
8	97,9	0,7	94,2	0,2	94,0	0,2
9	98,7	0,4	96,0	0,2	95,8	0,2
10	99,3	0,2	97,3	0,2	97,2	0,2
11	99,5	0,2	98,3	0,2	98,2	0,2
12	99,7	0,1	99,0	0,1	99,0	0,1

Уповільнення вивільнення $\text{TMZ}\cdot 2\text{HCl}$ з матричних таблеток Methocel K з однаковою хімічною будовою корелює зі зменшенням їх молекулярної маси (рис. 3.10) та в'язкості водних розчинів (табл. 3.1).

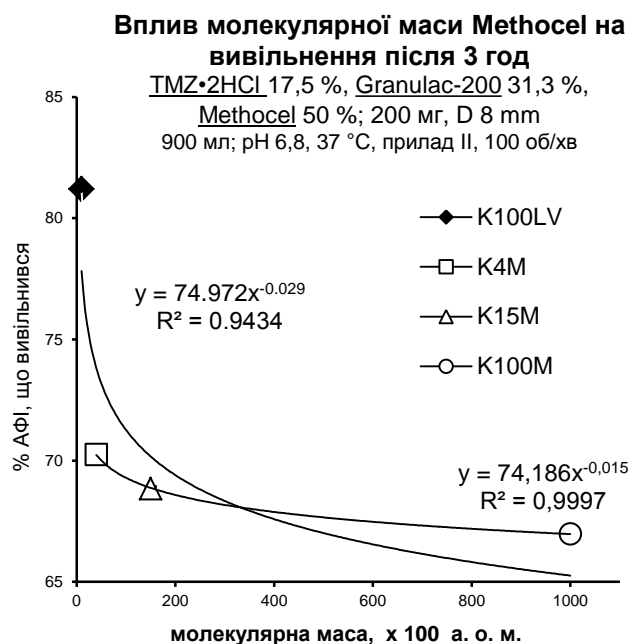


Рис. 3.10. Вплив молекулярної маси Methocel K на вивільнення $\text{TMZ}\cdot 2\text{HCl}$ з матричних таблеток після 3-ї години тесту «Розчинення»

Різниця між вивільненням з матричних таблеток Methocel K 100LV з одного боку та Methocel K 100M, 15M, 4M з іншого боку (рис. 3.8 та 3.9) узгоджується зі значно меншою молекулярною масою Methocel K 100LV та, як наслідок, відносно

низькою здатністю до утворення в'язких розчинів і швидшою ерозією полімерної матриці. Ерозія матриці Methocel K 100LV значно впливає на кінетику вивільнення АФІ, що було доведено значним уповільненням вивільнення АФІ при зменшенні впливу гідродинамічних сил – зменшенні швидкості обертання лопаті під час тесту «Розчинення» зі 100 до 50 об/хв (рис. 3.8 та 3.9). Незважаючи на більшу ерозію матриксоутворювача Methocel K 100LV, домінуючим механізмом вивільнення $\text{TMZ}\cdot 2\text{HCl}$ з матричних таблеток Methocel K 100LV, 100M, 15M та 4M є дифузія, що підтверджує перевірка відповідності моделі Хігучі (рис. 3.11, табл. 3.8).

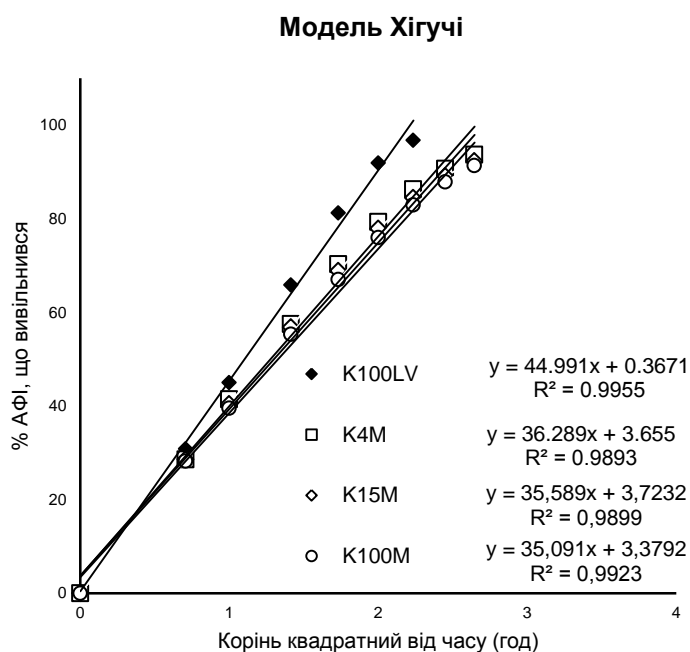


Рис. 3.11. Перевірка відповідності моделі Хігучі до вивільнення з матричних таблеток Methocel K з різною молекулярною масою (рН 6,8; 100 об/хв)

Таблиця 3.8

Перевірка відповідності моделі Хігучі до вивільнення з матричних таблеток Methocel K з різною молекулярною масою (рН 6,8; 100 об/хв)

Номер складу	Р 3.8	Р 3.7	Р 3.6	Р 3.5
Корінь квадратний від часу	Methocel K100LV	Methocel K4M	Methocel K15M	Methocel K100M
0,7	30,8	28,5	28,6	28,3
1,0	45,0	41,4	40,4	39,5

Номер складу	P 3.8	P 3.7	P 3.6	P 3.5
1,4	65,8	57,5	56,8	55,3
1,7	81,2	70,3	68,8	67,0
2,0	91,9	79,3	77,8	76,0
2,2	96,8	86,3	84,4	82,9
2,4	98,3	90,7	89,1	87,9
2,6	98,8	93,7	92,3	91,3
2,8	99,0	95,6	94,5	93,8

Відповідність застосованої моделі підтверджує високий результат R^2 ($R^2 > 0,98$; рис. 3.11, табл. 3.8).

3.3. Вивчення впливу рН середовища на вивільнення TMZ•2HCl з матричних таблеток Carborol 71 G

Спостерігали, що вивільнення TMZ•2HCl з матричних таблеток з Carborol 71G (P 1.4) у середовищі розчинення з рН 1 було значно швидшим за вивільнення у фосфатному буфері з рН 6,8 (рис. 3.12, табл. 3.9).

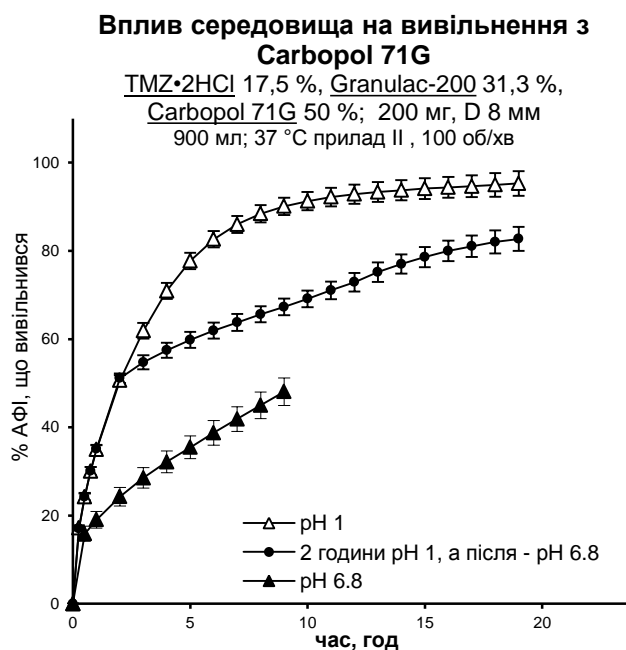


Рис. 3.12. Вплив середовища на вивільнення TMZ•2HCl з матричних таблеток (P 1.4) з матриксуотворювачем Carborol 71G

Щоб змоделювати вивільнення з матричної таблетки у ШКТ, провели тест «Розчинення», під час якого таблетка знаходилася 2 години у середовищі з рН 1, а після цього – у рН 6,8. Після переміщення таблетки з рН 1 у рН 6,8 спостерігалось уповільнення вивільнення $\text{TMZ}\cdot 2\text{HCl}$ з матричних таблеток, а кінетика вивільнення приймала близький до лінійного характер (рис. 3.12, табл. 3.9).

Таблиця 3.9

Вплив середовища на вивільнення $\text{TMZ}\cdot 2\text{HCl}$ з матричних таблеток (Р 3.4) з матриксуотворювачем Carborol 71G

Середовище	рН 1		рН 6,8		2 години у рН 1, опісля у рН 6,8	
	M.V.	S.D.	M.V.	S.D.	M.V.	S.D.
0,25	17,0	0,7	-	-	17,0	0,6
0,5	24,0	0,9	15,0	1,7	24,0	0,8
0,75	30,0	1,0	-	-	30,0	0,9
1	34,0	1,0	19,0	1,9	35,0	1,0
2	50,0	1,0	24,0	2,1	51,0	1,0
3	61,0	1,0	28,0	2,0	54,0	1,6
4	70,0	1,0	32,0	2,5	57,0	1,7
5	77,0	1,0	35,0	2,6	59,0	1,8
6	82,0	1,0	38,0	2,8	61,0	1,8
7	86,0	1,0	41,0	2,8	63,0	1,9
8	88,0	1,0	44,0	3,0	65,0	1,8
9	90,0	1,0	48,0	3,1	67,0	1,9
10	91,0	2,0	-	-	69,0	1,9
11	92,0	2,0	-	-	71,0	2,0
12	92,0	2,0	-	-	72,0	2,1
13	93,0	2,0	-	-	75,0	2,0
14	93,0	2,0	-	-	77,0	2,0
15	94,0	2,0	-	-	78,0	2,0
16	94,0	2,0	-	-	80,0	2,0
17	94,0	2,0	-	-	81,0	2,4
18	94,0	2,0	-	-	82,0	2,6
19	95,0	2,0	-	-	82,0	2,7

Розчинність $\text{TMZ} \cdot 2\text{HCl}$ та Granulac-200 відносно незалежна у межах рН від 1 до 6,8 (табл. 3.10), тобто кількість цих речовин, привнесених з таблеткою у середовище при рН 1 та 6,8, перевищує 1/10 їх розчинності і не може суттєво впливати на кінетику вивільнення.

Таблиця 3.10

Розчинність $\text{TMZ} \cdot 2\text{HCl}$ та Granulac-200

Компоненти	У середовищі подібному до			
	шлунка (0,1 Н HCl)		кишківника (фосфатний буфер з рН 6,8)	
	рН	Розчинність, мг/мл	рН	Розчинність, мг/мл
$\text{TMZ} \cdot 2\text{HCl}$	0,6	620	6,7	340
Granulac 200	0,9	210	6,5	210

Натомість, взаємодія позитивно зарядженого TMZ та негативно зарядженої ПАК (Carbopol 71 G) може бути причиною уповільнення вивільнення. У середовищі з рН 1 ПАК не іонізована, а у середовищі з рН 6,8 іонізовані як ПАК, так і TMZ (рис. 3.14, табл. 3.11).

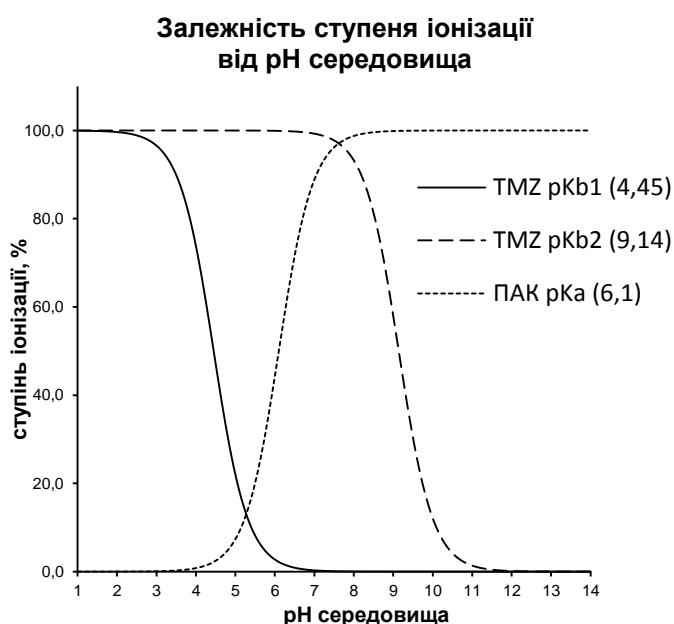


Рис. 3.14. Залежність ступеня іонізації TMZ та ПАК від рН середовища відповідно до рівняння Гендерсона-Гассельбаха

Таблиця 3.11

**Залежність ступеня іонізації TMZ та ПАК від рН середовища відповідно до
рівняння Гендерсона-Гассельбаха**

рН	TMZ pKb1 (4,45)	TMZ pKb2 (9,14)	ПАК pKa (6,1)
1,0	100,0	100,0	0,0
3,0	96,6	100,0	0,1
4,0	73,8	100,0	0,8
5,0	22,0	100,0	7,4
6,0	2,7	99,9	44,3
7,0	0,3	99,3	88,8

Результати візуального спостереження за поведінкою матричних таблеток із вилученням TMZ•2HCl зі складу (Р 3.9) в порівнянні з матричними таблетками з TMZ•2HCl (Р 3.4) під час тесту «Розчинення» є свідченням того, що між TMZ та ПАК відбувається взаємодія (рис. 3.15).

В середовищі рН 1 ПАК не іонізована [208, 209], тому не суттєва відмінність у поведінці таблеток без (Р 3.9) та з TMZ•2HCl (Р 3.4) є цілком логічною.

Таблетки поступово набухали протягом тесту «Розчинення». Після 19 год вивільнення у середовищі з рН 1 контур набухших таблеток нагадує первинний контур таблеток до тесту «Розчинення», відсутні істотні візуальні ефекти ерозії гідрофільної матриці. З цих спостережень можна зробити висновок, що вивільнення TMZ•2HCl та Granulac-200 з матричних таблеток відбувалося за рахунок дифузії.

Поведінка таблеток без (Р 3.9) та з TMZ•2HCl (Р 3.4) у фосфатному буфері з рН 6,8 суттєво відрізняється одна від одної. При рН 6,8 в іонізованому стані знаходиться як TMZ, так і ПАК (рис. 3.14, табл. 3.11). Таблетки без вмісту TMZ•2HCl, на відміну від таблеток з TMZ•2HCl, протягом тесту «Розчинення» відносно швидко набухали та еродували (рис. 3.15).

Середовище	А		В		С	
	0,1 Н розчин НСІ рН 1		2 год в 0,1 Н розчині НСІ та 17 год у рН 6,8		Фосфатний буфер рН 6,8	
Номер складу	Р 3.4	Р 3.9	Р 3.4	Р 3.9	Р 3.4	Р 3.9
ТМЗ•2НСІ, %	17,5	-	17,5	-	17,5	-
Granulac 200, %	31,3	48,8	31,3	48,8	31,3	48,8
Час, год						
1						
2						
3						
5						
19						
Сухий залишок після 19 год, мг (n=3; SD<5 %)	112.0	100.8	57.8	28.1	107.2	22.4

Рис. 3.15. Зовнішній вигляд матричних таблеток (Р 3.4 та Р 3.9) з матриксотворювачем Carborol 71G після 1, 2, 3, 5 та 19 годин тесту «Розчинення» в середовищі: А) рН 1; В) 2 год у рН 1 та 17 год у рН 6,8; С) 19 год у рН 6,8

Динаміка абсорбції води матричними таблетками протягом тесту «Розчинення» у середовищі фосфатного буферного розчину (рН 6,8) свідчить, що

таблетки без $\text{TMZ}\cdot 2\text{HCl}$ порівняно швидше абсорбували вологу, ніж таблетки з $\text{TMZ}\cdot 2\text{HCl}$ (рис. 3.16, табл. 3.12).

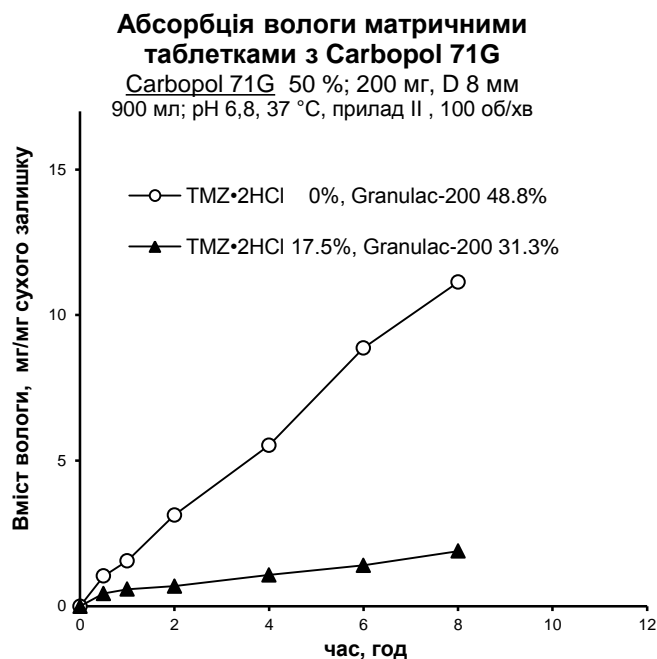


Рис. 3.16. Абсорбція води таблетками Carbopol 71G (Р 3.4 та Р 3.9) впродовж тесту «Розчинення»

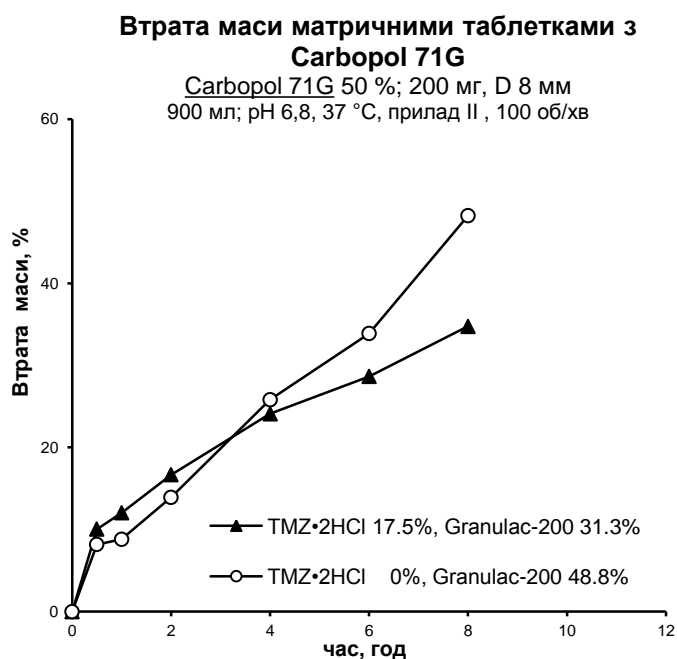


Рис. 3.17. Втрата маси матричними таблетками Carbopol 71G (Р 3.4 та Р 3.9) після відповідних проміжків часу тесту «Розчинення»

Натомість, на відміну від динаміки абсорбції вологи, динаміка втрати маси матричними таблетками з та без $\text{TMZ}\cdot 2\text{HCl}$ є співставною (рис. 3.17, табл. 3.12).

Таблиця 3.12

Абсорбція вологи таблетками Carborol 71G впродовж тесту «Розчинення» та втрата маси матричними таблетками Carborol 71G після відповідних проміжків часу тесту «Розчинення»

Номер складу	Р 3.4	Р 3.9	Р 3.4	Р 3.9
Вміст $\text{TMZ}\cdot 2\text{HCl}$, %	17,5	-	17,5	-
Вміст Granulac-200, %	31,3	48,8	31,3	48,8
Час, год	Втрата маси таблеток (за сухим залишком), %		Співвідношення вологи до сухого залишку, мг/мг	
0,5	10,0	8,2	0,44	1,04
1	12,0	8,6	0,59	1,56
2	16,7	13,9	0,69	3,13
4	24,1	25,8	1,08	5,53
6	28,6	33,9	1,41	8,87
8	34,8	47,9	1,90	11,07

Виходячи з механізму вивільнення розчинних компонентів з гідрогелю матричних таблеток, кількість вивільненої за рахунок дифузії речовини має бути пропорційна до абсорбованої рідини. В нашому випадку маємо співставну втрату в масі при значно меншій абсорбції вологи матричними таблетками з $\text{TMZ}\cdot 2\text{HCl}$, у порівнянні з таблетками без $\text{TMZ}\cdot 2\text{HCl}$. Спираючись на ці експериментальні результати можна зробити висновок про те, що механізм вивільнення $\text{TMZ}\cdot 2\text{HCl}$ у середовищі з рН 6,8 відрізняється від механізму вивільнення при рН 1.

На мікрофотографії розрізу таблетки (Р 3.4), після п'яти годин розчинення у фосфатному буфері з рН 6,8, позначено значення рН всередині таблетки, виміряне за допомогою індикаторного паперу (3.18. В) – рН мікросередовища таблетки зменшувалося від поверхні до центру таблетки. В результаті, зі зміною рН змінювався і ступінь іонізації ПАК та TMZ. Так, у діапазоні рН 5-7, якому відповідає іонізований стан як ПАК, так і TMZ, утворився пружний шар

(рис. 3.18 С), на поверхні якого в контактi з середовищем розчинення знаходиться еродуючий гелевий шар (рис. 3.18 А). Всерединi таблетки знаходиться гелеве ядро (рис. 3.18 D), рН якого зменшується вiд 5, на межi контакту з пружним шаром, до 2-3 у центрі таблетки. рН гелевого ядра вiдповiдає зменшенню ступеня iонiзацiї ПАК вiд 7,4 % при рН 5 i нижче (табл. 3.11).

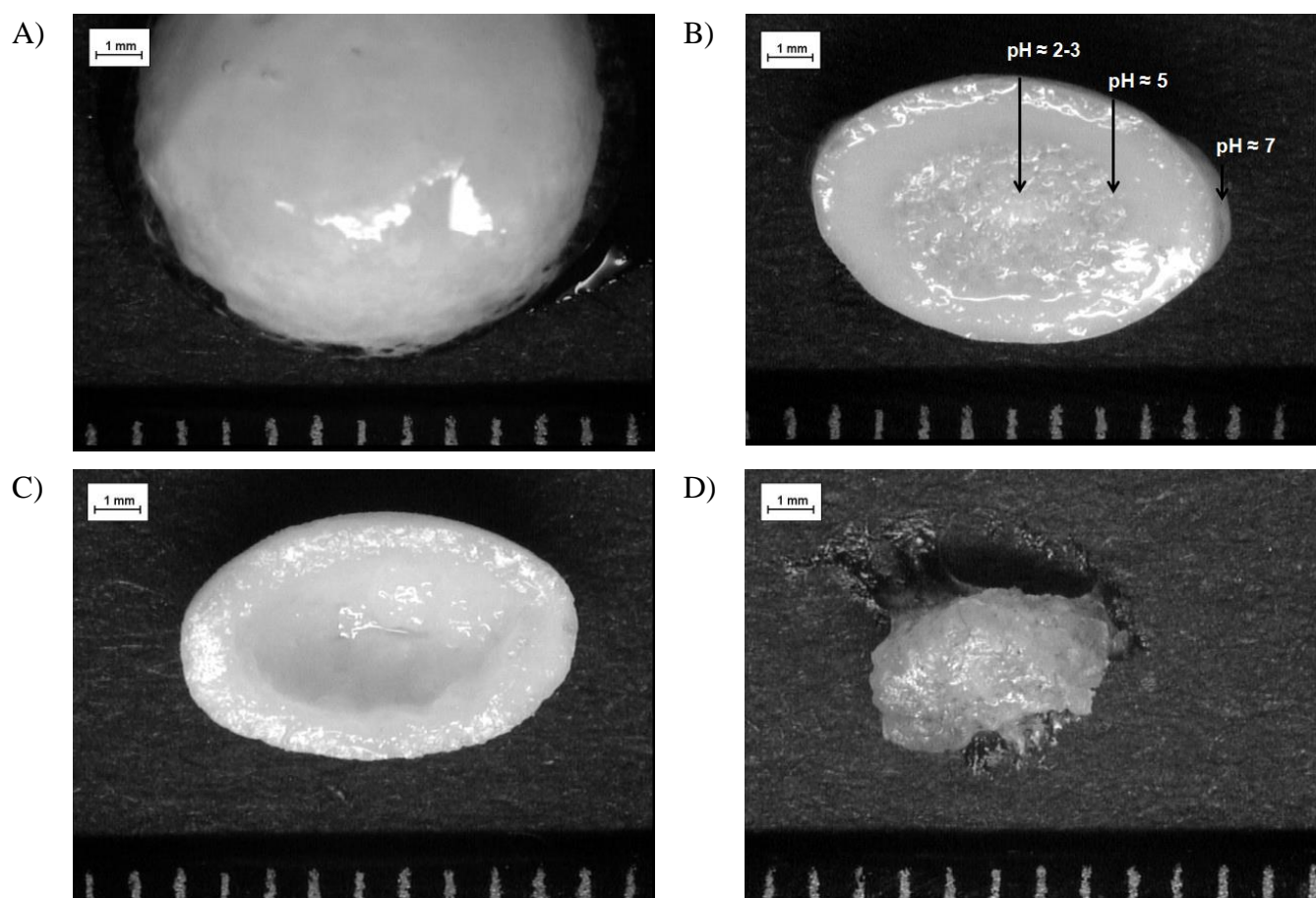


Рис. 3.18. Зовнішній вигляд матричних таблеток (Р 3.4) з матриксоутворювачем Carbopol 71G після 5 годин тесту «Розчинення» у рН 6,8: А) ціла таблетка з шаром прозорого гелю на поверхні, В) розріз таблетки, С) відокремлений пружний шар, D) відокремлене гелеве ядро

Таким чином, механiзм вивiльнення TMZ з матричних таблеток (Р 3.4) у рН 6,8 бачиться наступним. Після контакту фосфатного розчину рН 6,8 з поверхнею таблетки на її поверхні утворився гелевий шар (гiдратована та iонiзована ПАК) з рН, близьким до рН середовища розчинення (рис. 3.15 С, рис. 3.18 А). TMZ•2HCl

та Granulac-200, що знаходилися на поверхні таблетки, і яким не перешкодив Carbopol 71G, швидко вивільнилися (17 % TMZ за перші 15 хв; рис. 3.12). Фосфатний розчин дифундував вглиб таблетки через шар гелю, при високих значеннях рН розчинив TMZ•2HCl та Granulac-200, гідратував ПАК, іонізував TMZ та ПАК, в результаті чого відбулася катіонно-аніонна взаємодія TMZ і ПАК з утворенням пружного шару (рис. 3.18 В, С). Пружний шар уповільнив, але не припинив абсорбцію рідини (рис. 3.16). Абсорбована рідина під час проникнення у міру проникнення вглиб таблетки гідратувала ПАК, розчиняла TMZ•2HCl, в наслідок чого змінювалось рН рідини в таблетці (рис. 3.18 В).

Фронт поверхневого гелевого шару та пружного шару переміщувався від периферії до центру таблетки. Збільшення та переміщення фронту поверхневого гелевого шару (рис. 3.15), разом із поступовою близькою до лінійної кінетикою вивільнення TMZ (рис. 3.12), свідчить про зворотній характер взаємодії TMZ та ПАК, що нагадує вивільнення АФІ, зв'язаних з іонообмінними смолами.

За матеріалами розділу опубліковано роботи [210, 211].

Висновки до розділу 3

1. Встановлено, що здатність до утворення стійкого до ерозії гідратованого полімерного шару для різних за хімічною будовою матриксуотворювачів, без впливу гідродинамічних сил, зменшується в послідовності: Klucel HXF > Methocel K15M > Polyox WSR-301 > Kollidon K-90; для однакових за хімічною будовою, але різних за молекулярною масою, матриксуотворювачів у послідовності: Methocel K100M > K15M > K100LV.

2. Встановлено, що здатність до уповільнення вивільнення TMZ•2HCl під час тесту «Розчинення» для різних за хімічною будовою матриксуотворювачів зменшується у послідовності: Carbopol 71G > Methocel K15M ≈ Klucel HXF > Polyox WSR-301 > Kollidon K-90; для однакових за хімічною будовою, але різних

за молекулярною масою, матриксуотворювачів у послідовності: Methocel K100M > K15M > K4M > K100LV.

3. Встановлено, що збільшення здатності до уповільнення вивільнення корелює зі збільшенням здатності розчинних полімерів до утворення в'язких водних розчинів та збільшенням здатності до утворення стійкої гідратованої матриці.

4. Показано, що у середовищі розчинення з рН 6,8 спостерігається катіонно-аніонне взаємодія між іонізованими ПАК та триметазидином, що впливає на структуру і механічні властивості таблетки, механізм та кінетику вивільнення триметазидину із таблеток з матриксуотворювачем Carbopol 71G.

РОЗДІЛ 4

ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ НЕРОЗЧИННИХ ПОЛІМЕРІВ НА КІНЕТИКУ ВИВІЛЬНЕННЯ ТРИМЕТАЗИДИНУ ДИГІДРОХЛОРИДУ *IN VITRO* З МАТРИЧНИХ ТАБЛЕТОК

4.1. Вивчення впливу типу нерозчинного полімеру на кінетику вивільнення триметазидину дигідрохлориду *in vitro* з матричних таблеток

Вивільнення з нерозчинних матриць містить наступні стадії: контакт таблетки з водним середовищем; дифузія рідини у таблетку крізь капіляри нерозчинної матриці; розчинення розчинних компонентів та їх дифузія у середовище. Основним механізмом вивільнення з нерозчинної матриці є дифузія, тому нерозчинні матричні системи не придатні для нерозчинних АФІ.

Розмір, довжина та звивистість дифузійних шляхів, фізико-хімічні взаємодії розчинника та розчинених компонентів зі стінками капілярів та пор нерозчинної матриці, мікров'язкість – ті характеристики, які впливають на вивільнення АФІ з матричних таблеток. Властивості пор та капілярів нерозчинної матричної системи залежать від властивостей компонентів, їх кількісного складу і методу виробництва. Стінки окремих пор та капілярів можуть складатися з різних матеріалів, що впливають на характер контакту між середовищем і стінкою, і, таким чином, впливають на швидкість проникнення рідини та дифузію.

Для вивчення впливу типу нерозчинного матриксоутворювача на кінетику вивільнення $\text{TMZ} \cdot 2\text{HCl}$ було обрано Eudragit RSPO, Precirol ATO 5, Ethocel 10, Kollidon SR, що відрізняються між собою за хімічною будовою, фізико-хімічними властивостями, морфологією (рис. 4.1) та розміром часток (рис. 4.2, табл. 4.1). З точки зору перколяційної теорії, для забезпечення більш передбачуваної мікроструктури таблеток було використано метод прямого пресування.

Розмір часток матриксоутворювачів та розчинних компонентів, разом зі складом таблеток, при використанні методу прямого пресування дають первинне уявлення про потенційну структуру таблеток.

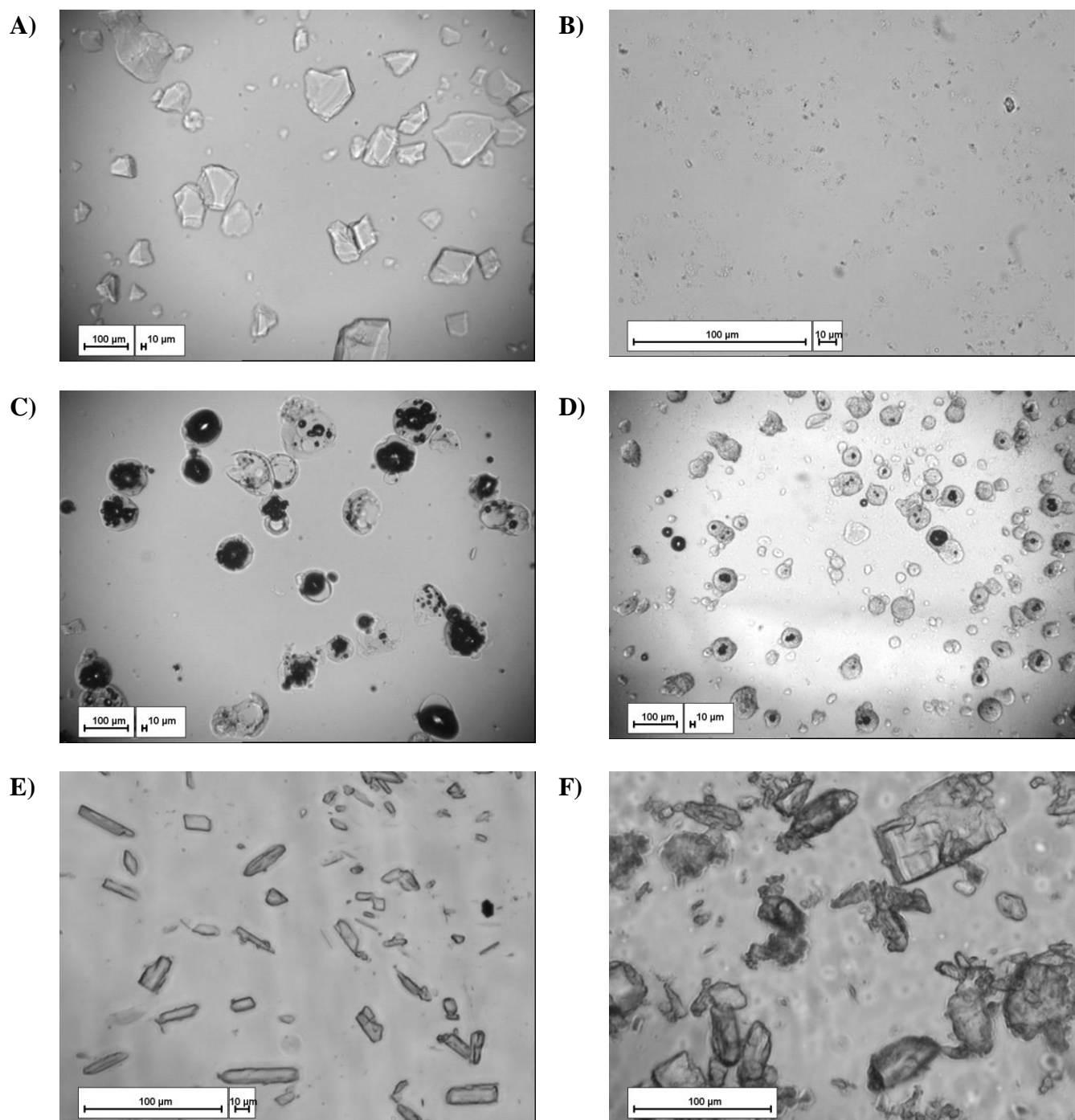


Рис. 4.1. Мікроскопія нерозчинних матрицюювачів: А) Eudragit RSPO, В) Ethocel 10, С) Kollidon SR, D) Precirol ATO 5; та розчинних компонентів: Е) TMZ•2HCl (Sochinaz AG), F) Granulac 200

Так, в нашому випадку близько 50 % об'єму матричної таблетки буде займати нерозчинний матрицюювач, а розмір капілярів має бути не більшим за розмір часток розчинних компонентів.

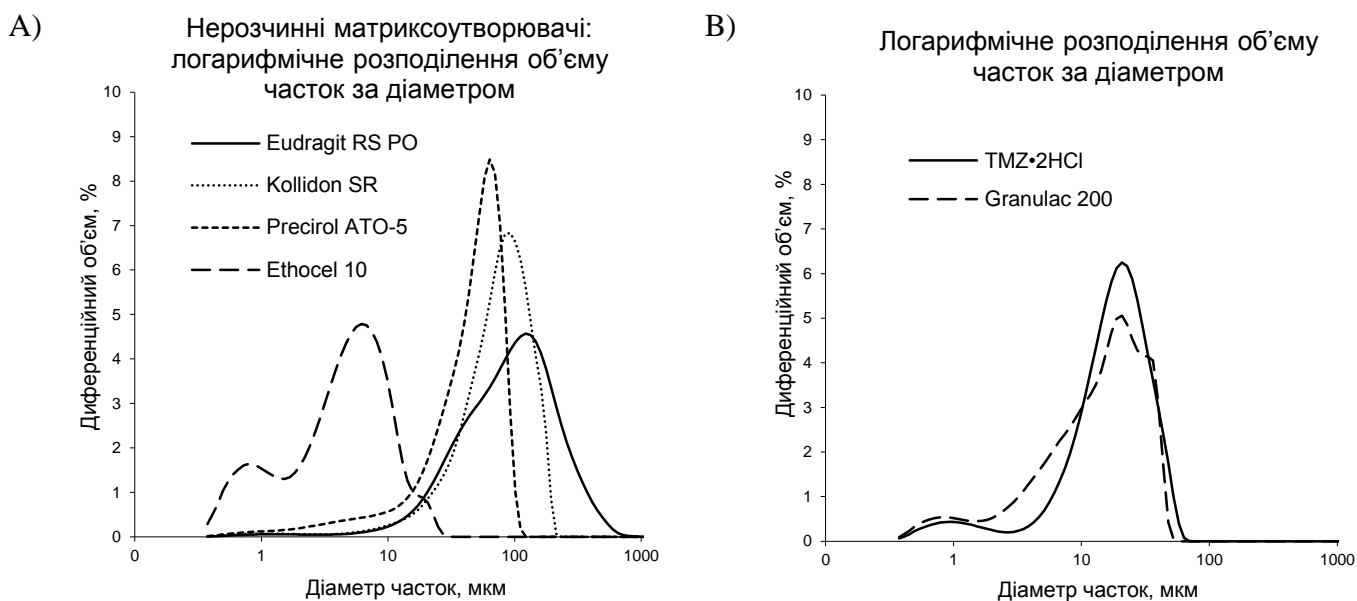


Рис. 4.2. Гістограма логарифмічного розподілення диференційного об'єму часток за їх діаметром: А) нерозчинних матриксуотворювачів; Б) розчинних компонентів

Таблиця 4.1

Розмір діаметру часток (мкм) компонентів таблеток

Інгредієнти		Середній розмір часток	S.D.	D ₁₀	D ₅₀	D ₉₀
1	Eudragit RS PO	126,0	103,7	28,1	99,4	258,7
2	Kollidon SR	86,6	45,1	29,1	83,1	150,0
3	Precirol ATO 5	50,0	25,5	13,5	51,3	83,0
4	Ethocel St, 10	5,8	4,7	0,9	4,9	11,7
5	TMZ•2HCl (Sochinaz)	20,9	12,5	6,1	19,2	38,4
6	Granulac 200	16,7	12,2	2,6	14,1	35,7
7	Pruv	14,9	10,2	2,7	13,2	29,6

За здатністю до уповільнення вивільнення TMZ•2HCl з матричних таблеток у середовищі з рН 1 досліджені матриксуотворювачі розташовуються в послідовності: Ethocel 10 > Precirol ATO 5 > Kollidon SR > Eudragit RSPO (рис. 4.3, табл. 4.2).

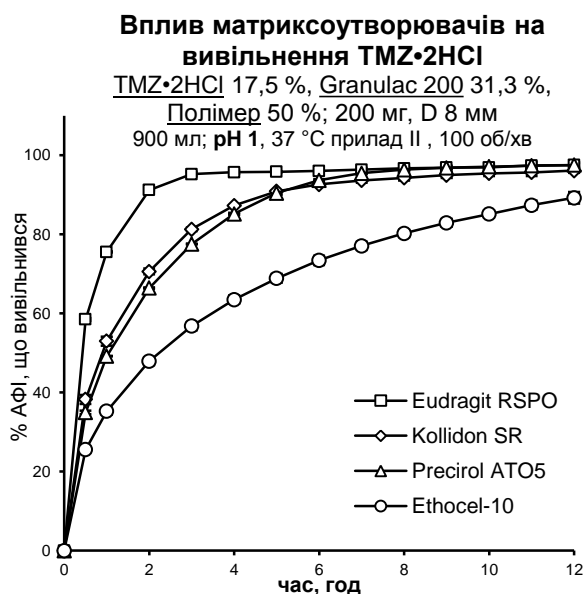


Рис. 4.3. Вплив різних нерозчинних матриксуотворювачів на вивільнення TMZ•2HCl з матричних таблеток у середовищі з рН 1

Таблиця 4.2

Вплив різних нерозчинних матриксуотворювачів на вивільнення TMZ•2HCl з матричних таблеток у середовищі з рН 1

Номер складу	P 4.1		P 4.2		P 4.3		P 4.4	
	Eudragit RS PO		Precirol ATO 5		Kollidon SR		Ethocel 10	
Час, год	M.V.	S.D.	M.V.	S.D.	M.V.	S.D.	M.V.	S.D.
0,5	58,5	0,3	35,0	0,4	38,3	1,1	25,6	0,6
1	75,6	0,2	49,2	0,0	53,0	1,2	35,3	0,9
2	91,2	0,3	66,4	0,2	70,6	0,7	47,9	1,0
3	95,2	0,5	77,5	0,1	81,3	0,4	56,8	1,0
4	95,7	0,4	85,2	0,2	87,3	0,1	63,5	1,1
5	95,8	0,1	90,4	0,4	90,9	0,2	68,9	1,1
6	96,0	0,1	93,7	0,2	92,6	0,4	73,4	1,2
7	96,4	0,4	95,5	0,1	93,7	0,6	77,1	1,0
8	96,7	0,3	96,4	0,1	94,3	0,7	80,2	1,0
9	96,9	0,4	96,8	0,2	95,0	0,7	82,9	1,0
10	96,9	0,5	97,1	0,3	95,4	0,7	85,2	0,8
11	97,4	0,9	97,4	0,3	95,7	0,9	87,4	1,1
12	97,5	0,7	97,5	0,3	96,1	0,6	89,2	1,5

За здатністю до уповільнення вивільнення $\text{TMZ}\cdot 2\text{HCl}$ з матричних таблеток у середовищі з рН 6,8 досліджені матриксоутворювачі розташовуються в послідовності: Ethocel 10 > Precirol ATO 5 > Kollidon SR > Eudragit RSPO (рис. 4.4, табл. 4.3).

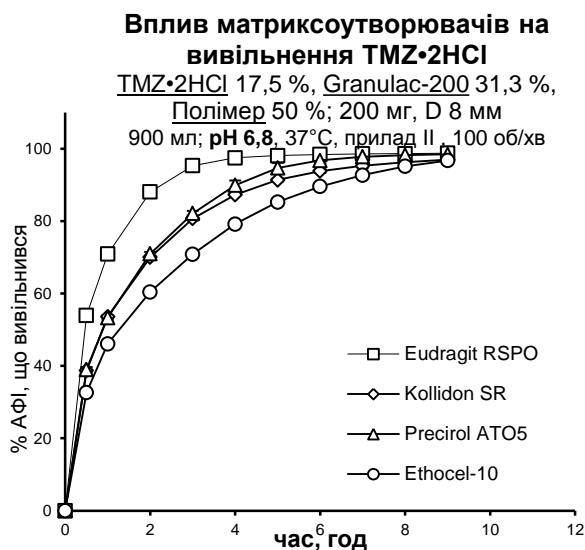


Рис. 4.4. Вплив різних нерозчинних матриксоутворювачів на вивільнення $\text{TMZ}\cdot 2\text{HCl}$ з матричних таблеток у середовищі з рН 6,8

Таблиця 4.3

Вплив різних нерозчинних матриксоутворювачів на вивільнення $\text{TMZ}\cdot 2\text{HCl}$ з матричних таблеток у середовищі з рН 6,8

Номер складу	P 4.1		P 4.2		P 4.3		P 4.4	
	Eudragit RS PO		Precirol ATO 5		Kollidon SR		Ethocel St.10	
Час, год	M.V.	S.D.	M.V.	S.D.	M.V.	S.D.	M.V.	S.D.
0,5	54,0	0,1	39,0	0,6	38,7	0,1	32,7	0,5
1	70,9	0,0	53,4	0,6	53,6	0,4	46,1	0,4
2	88,1	0,1	71,0	0,5	70,0	0,4	60,4	0,4
3	95,3	0,1	82,1	0,7	80,7	0,5	70,9	0,4
4	97,5	0,0	89,9	1,3	87,2	0,4	79,2	0,2
5	98,1	0,1	94,7	1,4	91,3	0,4	85,3	0,2
6	98,4	0,0	96,8	0,8	93,8	0,5	89,6	0,1
7	98,6	0,1	97,8	0,4	95,3	0,7	92,7	0,1
8	98,6	0,0	98,2	0,2	96,2	0,6	95,1	0,0
9	98,7	0,0	98,4	0,1	96,9	0,6	96,7	0,1

Послідовність за здатністю до уповільнення вивільнення така ж як при випробуванні у середовищі з рН 1, але відмінність кінетики вивільнення $\text{TMZ}\cdot 2\text{HCl}$ з матричних таблеток з різними типами матриксоутворювачів менша у середовищі з рН 6,8.

Перші три точки кожної кривої, отриманої при застосуванні моделі Хігучі (до даних у табл. 4.3, рис. 4.4), відповідають вивільненню понад 50 % $\text{TMZ}\cdot 2\text{HCl}$ з матричної таблетки через одиницю поверхневої площі таблетки від квадратного кореня від часу (рис. 4.5, табл. 4.4). Подібність цих ділянок до прямої опосередковано підтверджує дифузійний механізм вивільнення $\text{TMZ}\cdot 2\text{HCl}$ з матричних таблеток усіх матриксоутворювачів.

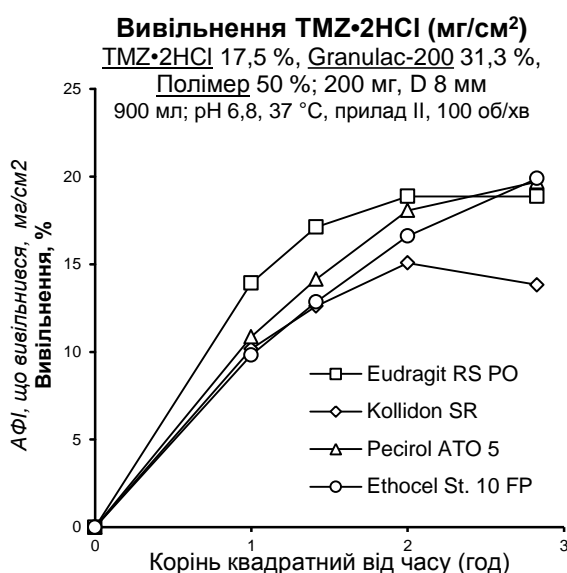


Рис. 4.5. Вивільнення $\text{TMZ}\cdot 2\text{HCl}$, віднесене до площі поверхні таблетки

Таблиця 4.4

Вивільнення $\text{TMZ}\cdot 2\text{HCl}$, віднесене до площі поверхні таблетки

Номер складу	Р 4.1	Р 4.2	Р 4.3	Р 4.4
Матриксоутворювач	Eudragit RS PO	Precirol ATO 5	Kollidon SR	Ethocel St.10
Корінь квадратний від часу (год)	M.V.	M.V.	M.V.	M.V.
1,0	13,9	10,9	10,2	9,8
1,4	17,1	14,1	12,6	12,8
2,0	18,9	18,1	15,1	16,6
2,8	18,9	19,7	13,8	19,9

З іншого боку, при застосуванні моделі кінетики першого порядку (до даних у табл. 4.3, рис. 4.4) отримано високі показники коефіцієнта детермінації ($R^2 \approx 0,98-0,99$), що свідчить про пропорційне вивільнення $\text{TMZ}\cdot 2\text{HCl}$ до його кількості, що залишилася в матриці (рис. 4.6, табл. 4.5). З аналізу графіків (рис. 4.5, 4.6) можна зробити висновок, що вивільнення перших 50 % $\text{TMZ}\cdot 2\text{HCl}$ краще описується за моделлю Хігучі, що краще всього видно на прикладі профілю вивільнення Ethocel 10, значення якого в третій точці не перевищує 50 % (табл. 4.3). А подальша кінетика вивільнення краще підпадає під модель кінетики першого порядку.

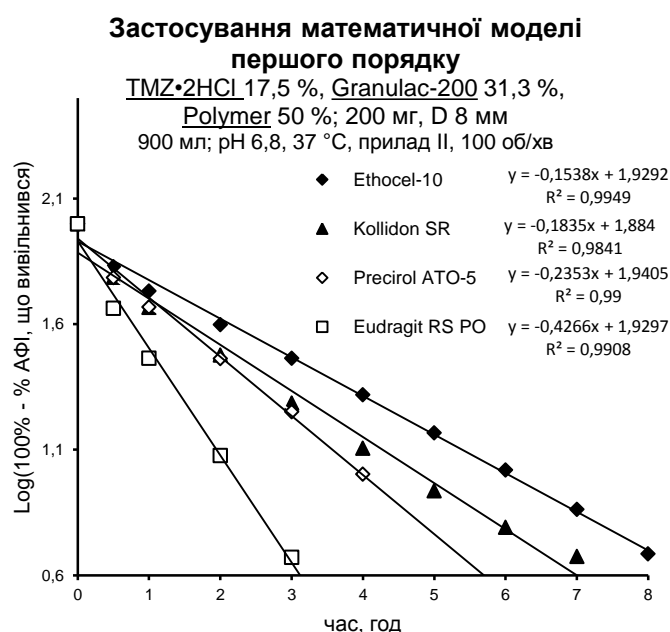


Рис. 4.6. Застосування математичної моделі першого порядку до даних вивільнення $\text{TMZ}\cdot 2\text{HCl}$ з матричних таблеток

Таблиця 4.5

Застосування математичної моделі першого порядку до даних вивільнення $\text{TMZ}\cdot 2\text{HCl}$ з матричних таблеток

Номер складу	Р 4.1	Р 4.2	Р 4.3	Р 4.4
Матриксуотворювач	Eudragit RS PO	Precirol ATO 5	Kollidon SR	Ethocel St.10
Час, год	M.V.	M.V.	M.V.	M.V.
0	2,00	2,00	2,00	2,00
0,5	1,66	1,79	1,79	1,83
1	1,46	1,67	1,67	1,73

Продовження табл. 4.5

Номер складу	P 4.1	P 4.2	P 4.3	P 4.4
Матрикоутворювач	Eudragit RS PO	Precirol ATO 5	Kollidon SR	Ethocel St.10
Час, год	M.V.	M.V.	M.V.	M.V.
2	1,08	1,46	1,48	1,60
3	0,67	1,25	1,29	1,46
4	-	1,00	1,11	1,32
5	-	-	0,94	1,17
6	-	-	0,79	1,02
7	-	-	0,68	0,86
8	-	-	-	0,69

4.2. Вивчення вивільнення допоміжних речовин з матричних таблеток триметазидину дигідрохлориду з матрикоутворювачем Kollidon SR

Частки нерозчинного матрикоутворювача Kollidon SR (рис. 4.1 С) отримують за допомогою розпилювальної сушки фізичної суміші нерозчинного полімеру ПВА та розчинного полімеру Kollidon K30 (розчинність у воді більше за 0,2 г/мл; М.м. 50 00) у співвідношенні 8:2. З огляду на це можна припустити, що вивільнення Kollidon K-30 з часток Kollidon SR, що утворюють матричну структуру таблетки, впливатиме на мікрров'язкість рідини у капілярах нерозчинної матриці та матиме вплив на вивільнення АФІ.

Для визначення кінетики вивільнення Kollidon K-30 із таблеток, що містили 48,8 % TMZ•2HCl та не містили наповнювачів (Р 4.5), застосували спектрофотометричне визначення TMZ•2HCl в комбінації з гравіметричним визначенням загальної втрати таблеткою розчинних компонентів під час тесту «Розчинення» (рис. 4.8).

Враховуючи, що у відсотковому вираженні вивільнення TMZ•2HCl з матричних таблеток, що містили TMZ•2HCl 48,8 % (Р 4.5) та комбінацію

TMZ•2HCl 17,5 % і Granulac-200 31,3 % (P 4.3), відносно подібні, то визначення приблизної кінетики вивільнення Granulac 200 (рис. 4.8.) з матричних таблеток (P 4.3) визначали, віднімаючи від отриманого значення втрати в масі після висушування розрахункову кількість вивільненої субстанції TMZ•2HCl з таблеток P 4.3 та Kollidon K30 з таблеток P 4.5.

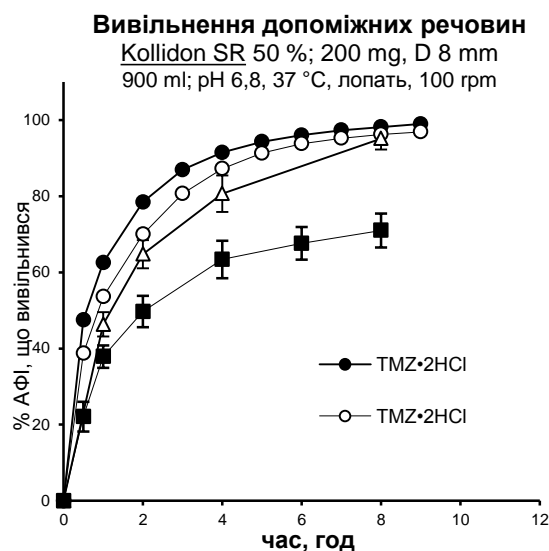


Рис. 4.7. Вивільнення з матричних таблеток Kollidon SR: TMZ•2HCl та Granulac 200 (P 4.3), TMZ•2HCl та Kollidon K30 (P 4.5)

Таблиця 4.6

Вивільнення з матричних таблеток Kollidon SR: TMZ•2HCl та Granulac 200 (P 4.3), TMZ•2HCl та Kollidon K30 (P 4.5) (SD < 5 %)

Номер складу	P 4.3		P 4.3	P 4.5		P 4.5
Матриксуотворювач	TMZ•2HCl		Granulac 200*	TMZ•2HCl		Kollidon K30
Час, год	M.V.	S.D.	M.V.	M.V.	S.D.	M.V.
0,5	47,5	0,2	-	47,5	0,2	22,1
1	62,6	0,3	46,4	62,6	0,3	37,9
2	78,5	0,4	64,8	78,5	0,4	49,7
3	87,0	0,4	-	87,0	0,4	-
4	91,5	0,2	80,7	91,5	0,2	63,4
5	94,3	0,3	-	94,3	0,3	-
6	96,1	0,2	-	96,1	0,2	67,6
7	97,4	0,1	-	97,4	0,1	-
8	98,2	0,2	95,1	98,2	0,2	71,0
9	99,0	0,2	-	99,0	0,2	-

Таким чином з'ясовано, що швидкість вивільнення розчинних компонентів з таблетки (Р 4.3), що містить $\text{TMZ}\cdot 2\text{HCl}$, Granulac 200 та Kollidon K30 у складі Kollidon SR, зменшується в послідовності: $\text{TMZ}\cdot 2\text{HCl} > \text{Granulac 200} > \text{Kollidon K30}$, що узгоджується зі зменшенням розчинності та збільшенням в'язкості розчинів цих речовин.

Щоб з'ясувати вплив підвищення мікрров'язкості у капілярах матриці за рахунок Kollidon на кінетику вивільнення $\text{TMZ}\cdot 2\text{HCl}$, різні марки Kollidon, яким відповідає різна молекулярна маса та в'язкість розчинів, були використані у якості наповнювача у матричних таблетках Ethocel 10.

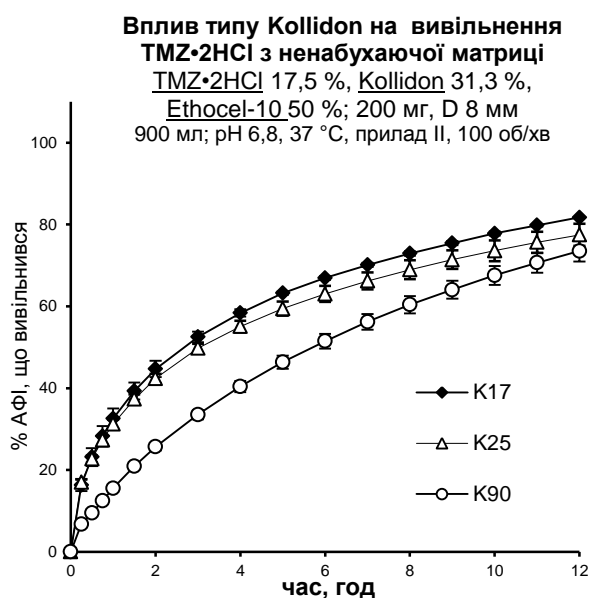


Рис. 4.8. Вплив типу Kollidon на вивільнення $\text{TMZ}\cdot 2\text{HCl}$ з матричних таблеток з Ethocel 10

З'ясовано, що використання Kollidon в якості наповнювача значно уповільнює вивільнення $\text{TMZ}\cdot 2\text{HCl}$ з матричних таблеток Ethocel 10 у порівнянні з наповнювачем Granulac 200, а здатність до уповільнення вивільнення зменшується у послідовності: $\text{K-90} > \text{K-25} > \text{K-17}$ (рис. 4.8, табл. 4.7). Ця послідовність відповідає відповідному зменшенню молекулярної маси $\approx 1250000 > \approx 31000 > \approx 9000$ а.о.м. Таким чином, можна припустити, що присутність Kollidon K-30 у складі матричних таблеток Kollidon SR може впливати на

в'язкість рідини у дифузійних шляхах матриці та уповільнювати вивільнення TMZ•2HCl.

Таблиця 4.7

Вплив типу Kollidon на вивільнення TMZ•2HCl з матричних таблеток з Ethocel 10

Номер складу	P 4.6		P 4.7		P 4.8	
Kollidon	K17		K25		K90	
Час, год	M.V.	S.D.	M.V.	S.D.	M.V.	S.D.
0,25	16,3	1,5	17,0	0,7	6,8	0,2
0,5	23,1	2,2	22,7	0,9	9,5	0,3
0,75	28,3	2,5	27,3	1,1	12,4	0,4
1	32,5	2,5	31,2	1,1	15,5	0,5
1,5	39,3	2,1	37,3	1,2	20,9	0,7
2	44,7	2,0	42,4	1,1	25,7	0,9
3	52,5	1,3	49,8	1,1	33,5	1,2
4	58,4	0,9	55,1	1,4	40,4	1,4
5	63,2	0,4	59,4	1,7	46,3	1,6
6	66,9	0,5	63,1	2,0	51,5	1,8
7	70,1	0,5	66,2	2,1	56,2	1,9
8	72,9	0,5	69,0	2,3	60,4	2,1
9	75,4	0,5	71,4	2,3	64,0	2,2
10	77,8	0,5	73,6	2,5	67,6	2,3
11	79,8	0,3	75,7	2,6	70,7	2,4
12	81,7	0,0	77,5	2,7	73,5	2,5

4.3. Вивчення впливу типу нерозчинного матрикоутворювача на кінетику вивільнення Granulac 200 *in vitro* з матричних таблеток

Досліджуючи вплив типу нерозчинного матрикоутворювача на кінетику вивільнення Granulac 200 з матричних таблеток, що містять і TMZ•2HCl, була з'ясована послідовність полімерів за здатністю матрикоутворювачів до

уповільнення вивільнення Granulac 200: Ethocel 10 > Kollidon SR > Precirol ATO 5 > Eudragit RSPO (рис. 4.9, табл. 4.8). Kollidon SR та Precirol ATO 5 мають майже однакову здатність до уповільнення вивільнення TMZ•2HCl (рис. 4.4), на відміну від здатності уповільнювати вивільнення Granulac 200.

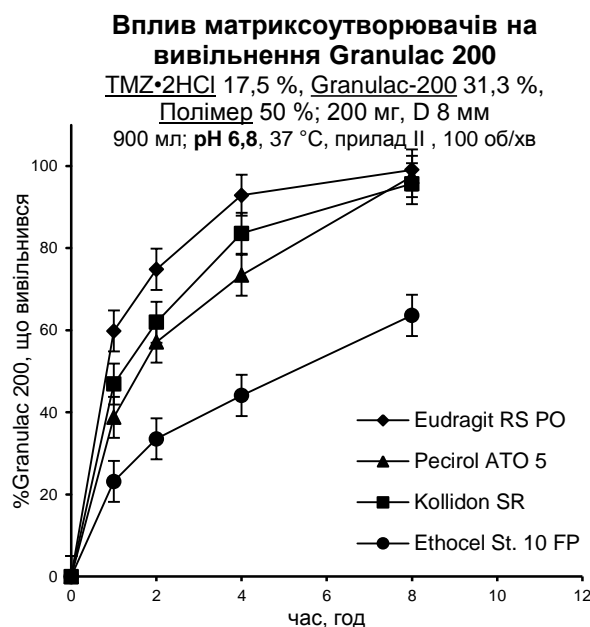


Рис. 4.9. Вивільнення Granulac 200 з нерозчинних матричних таблеток у середовищі з pH 6,8

Таблиця 4.8

Вивільнення з нерозчинних матричних таблеток Granulac 200 у середовищі фосфатного буферного розчину з pH 6,8

Номер складу	P 4.1	P 4.2	P 4.3	P 4.4
Матриксуотворювач	Eudragit RS PO	Pecirol ATO 5	Kollidon SR	Ethocel St.10
Час, год	M.V.	M.V.	M.V.	M.V.
1	59,8	38,8	46,9	23,1
2	74,8	57,1	61,9	33,5
4	92,9	73,4	83,6	44,1
8	99,1	97,5	95,7	63,6

Дифузійний механізм вивільнення Granulac 200 з матричних таблеток усіх матриксуотворювачів підкріплено результатами застосування моделі Хігучі до вивільнення перших 50 % розчинного компоненту. Отримано близьку до прямої

залежність вивільнення Granulac 200 через одиницю поверхневої площі таблетки від квадратного кореня від часу (рис. 4.10, табл. 4.9), як і у випадку з TMZ•2HCl.

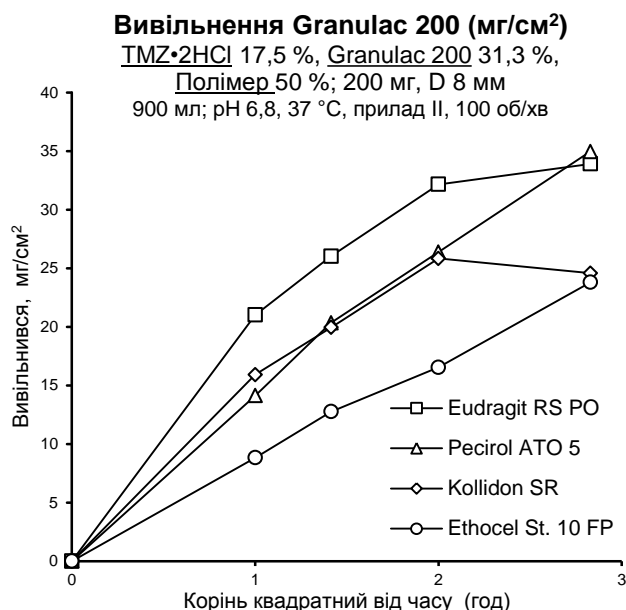


Рис. 4.10. Вивільнення Granulac 200, віднесене до площі поверхні таблетки

Таблиця 4.9

Вивільнення Granulac 200, віднесене до площі поверхні таблетки

Номер складу	P 4.1	P 4.2	P 4.3	P 4.4
Матриксуотворювач	Eudragit RS PO	Pecirol ATO 5	Kollidon SR	Ethocel St.10
Корінь квадратний від часу (год)	M.V.	M.V.	M.V.	M.V.
1,0	21,0	14,1	19,8	8,8
1,4	26,0	20,4	26,2	12,8
2,0	32,2	26,4	30,2	16,6
2,8	33,9	35,0	30,2	23,8

4.4. Вивчення здатності до набухання матричних таблеток з нерозчинними матриксуотворювачами

Фізико-хімічною причиною набухання полімеру є гідратація. Гідрофільні неіонні групи полімерної молекули здатні до гідратації за рахунок взаємодії та орієнтації диполів молекули води, утворенню водневих зв'язків та гідратних

шарів. Іони більш схильні до гідратації, що обумовлено орієнтацією дипольних молекул води у електричному полі іону.

Використані нерозчинні матриксуотворювачі мають відмінні гідрофільно-гідрофобні властивості, що пояснюються відмінностями у їх хімічній будові. Гідрофобність Precirol ATO 5, що являє собою гліцерид пальмітинової і стеаринової кислот, та етилцелюлози Ethocel 10 зі ступенем заміщення етил радикалу 48 %, обумовлена вмістом гідрофобних аліфатичних груп. Kollidon SR та Eudragit RSPO містять гідрофільну складову. ПВА, що входить до складу Kollidon SR, містить метилацетатні групи, Eudragit RSPO містить метилацетатні, етилацетатні групи та триметиламінохлорид радикал (pK_a 9,8), що при рН менше за 7 повністю іонізований.

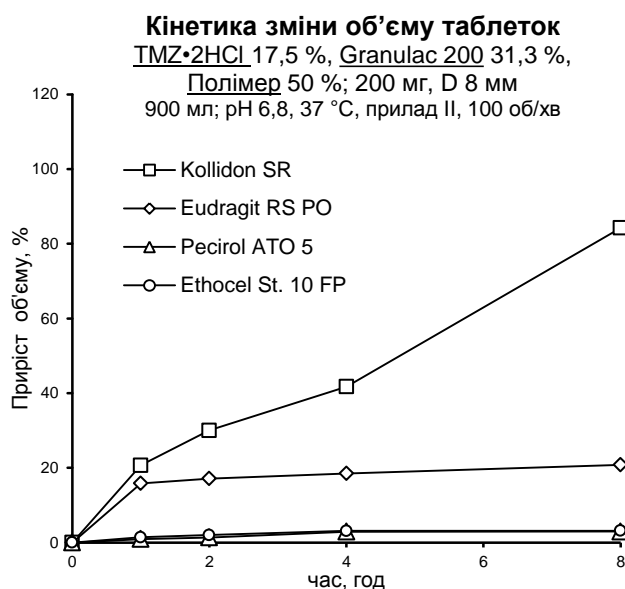


Рис. 4.11. Кінетика приросту об'єму матричних таблеток з нерозчинними матриксуотворювачами

Матричні таблетки Kollidon SR та Eudragit RSPO значно набухають на противагу Ethocel 10 і Precirol ATO 5. Згідно з результатами, матричні таблетки з Kollidon SR набухають швидше і більше за Eudragit RSPO (рис. 4.11, табл. 4.10).

Зменшення питомого вмісту вологи у матричних таблетках під час тесту «Розчинення», відповідно до їх матриксуотворювачів, розташовується в наступній послідовності: Kollidon SR > Eudragit RSPO > Precirol ATO 5 > Ethocel St.10 FP (рис. 4.12, табл. 4.11).

Менші значення питомого вмісту води Precirol ATO 5 та Ethocel 10, у порівнянні з Kollidon SR і Eudragit RSPO, пов'язані з їх гідрофобністю та нездатністю до набухання. Збільшення питомого вмісту води у таблетках Precirol ATO 5 та Ethocel 10 пояснюється тільки поступовим розчиненням TMZ•2HCl і Granulac 200 та заводненням спорожнілих капілярів. Більші значення питомого вмісту води у матрицях Precirol ATO 5, у порівнянні з Ethocel 10, можуть бути пояснені більш швидким вивільненням розчинних компонентів з матриць Precirol ATO 5 та їх релаксацією.

Таблиця 4.10

Кінетика приросту об'єму матричних таблеток з нерозчинними матриксоутворювачами

Номер складу	P 4.1	P 4.2	P 4.3	P 4.4
Матриксоутворювач	Eudragit RS PO	Precirol ATO 5	Kollidon SR	Ethocel St.10
Час, год	M.V.	M.V.	M.V.	M.V.
1	15,9	0,9	20,7	1,4
2	17,2	1,4	30,0	2,0
4	18,5	2,9	41,8	3,1
8	20,8	3,0	84,3	3,2

Кінетика приросту об'єму співпадає з кінетикою збільшення питомого вмісту води у таблетках Kollidon SR. Треба відзначити, що при швидшому вивільненні TMZ•2HCl та Granulac 200 матричні таблетки Eudragit RSPO відзначаються меншою дифузією води у таблетку та меншим набуханням, на відміну від матричних таблеток Kollidon SR.

Таким чином, більш швидке вивільнення TMZ•2HCl та Granulac 200 з матричних таблеток Eudragit RSPO, у порівнянні з Kollidon SR, може бути пояснено: більшим розміром часток Eudragit RSPO проти Kollidon SR (126 проти 87 мкм), що формує більш відкриту систему перколяційних шляхів; більшою в'язкістю рідини у порах матриці Kollidon SR та більш довгими дифузійними шляхами за рахунок більшого набухання таблеток. Більш швидке вивільнення TMZ•2HCl та Granulac 200 з матричних таблеток Precirol ATO 5 на відміну від

Ethocel 10 FP може бути пояснена з позиції перколяційної теорії: в 10 разів більшим розміром часток Precirol ATO 5 та, як наслідок, більш відкритою системою матричних капілярів і пор, що полегшує дифузію розчинних компонентів.

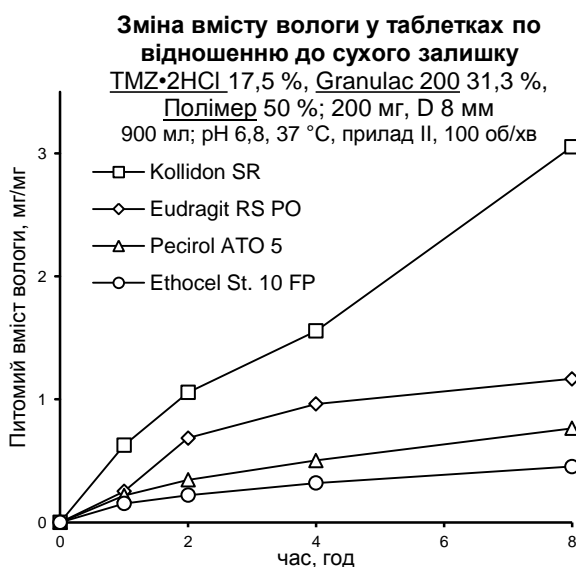


Рис. 4.12. Кінетика приросту маси води матричних таблеток з нерозчинними матриксуотворювачами

Таблиця 4.11

Кінетика приросту маси води матричних таблеток з нерозчинними матриксуотворювачами (мг/мг)

Номер складу	P 4.1	P 4.2	P 4.3	P 4.4
Матриксуотворювач	Eudragit RS PO	Precirol ATO 5	Kollidon SR	Ethocel St.10
Час, год	M.V.	M.V.	M.V.	M.V.
1,0	0,252	0,218	0,628	0,153
1,4	0,686	0,347	1,056	0,222
2,0	0,962	0,504	1,556	0,320
2,8	1,167	0,765	3,054	0,454

4.5. Вивчення здатності до набухання матричних таблеток з нерозчинним матриксуотворювачем Kollidon SR

Для з'ясування впливу близької до сферичної форми часток Kollidon SR на ступінь набухання, було порівняно приріст об'єму тонкої пресовки Kollidon SR та відлитої плівки Kollicoat SR після експозиції у воді. Пресовка Kollidon SR та плівка Kollicoat SR подібні за хімічним складом і співвідношенням компонентів. Так, співвідношення ПВА до ПВП у пресовках Kollidon SR та Kollicoat SR становить 8:2 і 10:1 відповідно. Зважаючи на те, що ПВП вивільняється з матриці і набухання залежить тільки від ПВА, то з фізико-хімічної точки зору Kollicoat SR має більшу здатність до набухання, бо містить більшу частку ПВА.

Експериментально з'ясовано (рис. 4.13, табл. 4.12), що плівка Kollidon SR набухає у 2,7 разів більше та додає у вазі в 3,4 рази більше ніж плівка Kollicoat SR, незважаючи на більший вміст ПВА у Kollicoat SR.

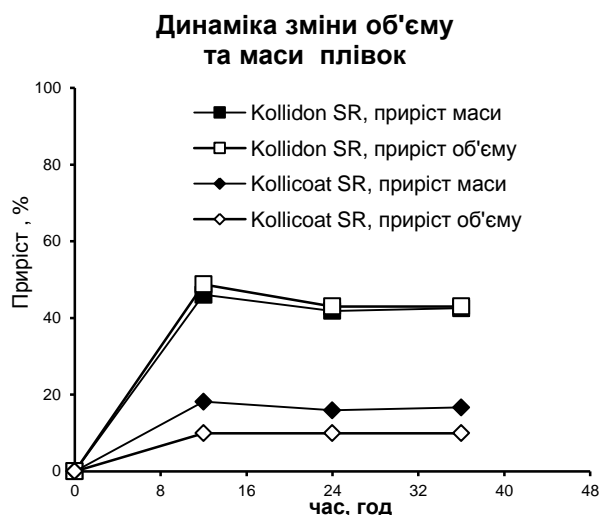


Рис. 4.13. Кінетика приросту об'єму і маси плівок Kollidon SR, виготовлених методом відливання та пресування

Таблиця 4.13

Кінетика приросту об'єму і маси плівок Kollidon SR, виготовлених методом відливання та пресування (n=3, SD < 5 %)

Плівкоутворювач	Kollidon SR	Kollicoat SR	Kollidon SR	Kollicoat SR
Час, год	Приріст об'єму, %		Приріст маси, %	
12	48,8	12,9	46,1	18,1
24	43,0	12,9	41,9	15,9
36	43,0	12,9	42,6	16,7

Для з'ясування поведінки таблеток з матрицюювачем Kollidon SR, отриманих методом прямого пресування, під час тесту «Розчинення», було проведено мікроскопічний аналіз тонкої пресовки Kollidon SR. За морфологією матрицюювач Kollidon SR являє собою близькі за формою до сфер частки з порожнистою структурою, отримані шляхом розпилювальної сушки. Формування плівки методом пресування відбулося за рахунок пластичної деформації, про що свідчить мікроскопія з деформованим контуром округлих часток Kollidon SR (рис. 4.14).

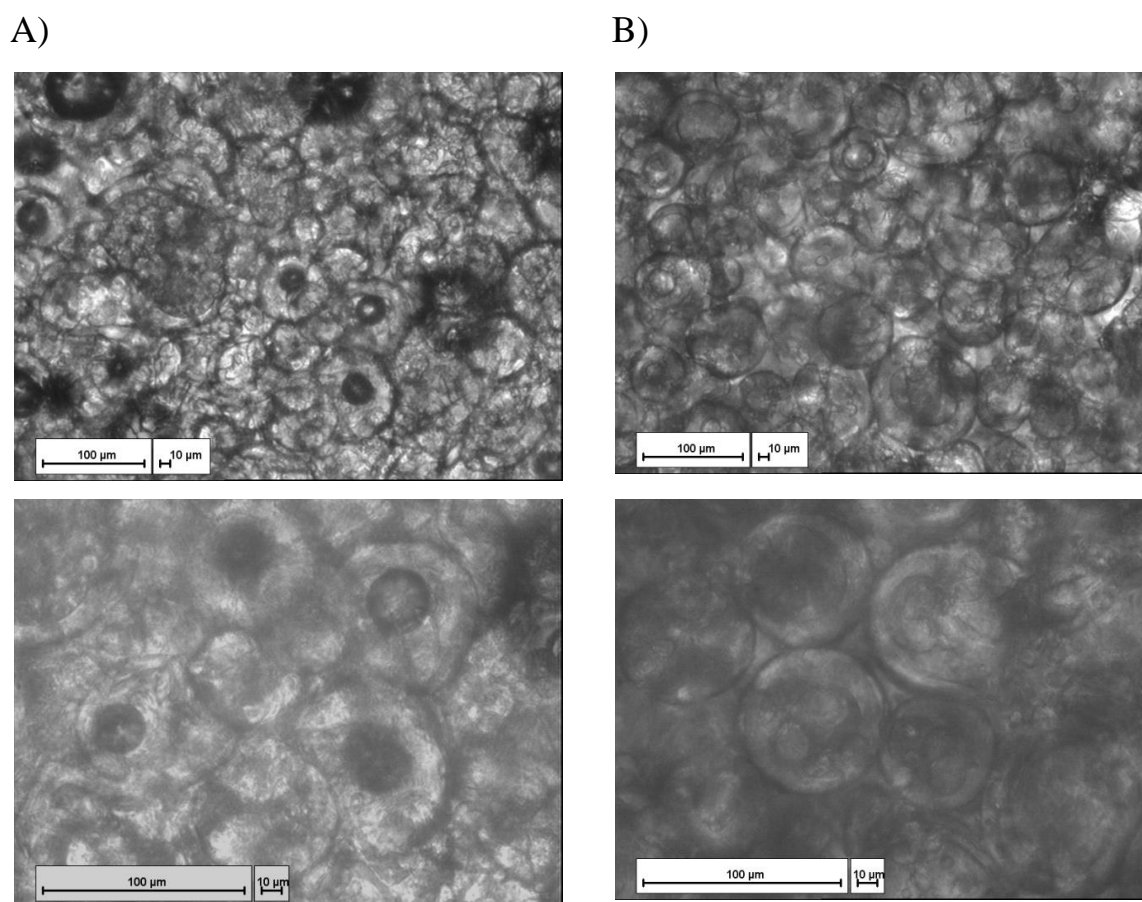


Рис. 4.14. Мікроскопія плівки Kollidon SR, отриманої методом пресування:

А) до експозиції у воді; В) після експозиції у воді

За результатами мікроскопічного аналізу було з'ясовано, що після експозиції плівки у воді спостерігається еластичне відновлення первинної, близької до сферичної, форми часток.

Таким чином, набухання гідратованої матричної системи Kollidon SR можна пояснити пружним відновленням сферичної форми та збільшенням розміру окремих часток під час гідратації.

За матеріалами розділу опубліковано роботи [212, 213].

Висновки до розділу 4

1. Встановлено, що за здатністю до уповільнення вивільнення TMZ•2HCl та Granulac 200 з однієї матричної таблетки, для обох розчинних компонентів досліджені матриксоутворювачі розташовуються в однаковій послідовності: Ethocel 10 > Precirol ATO 5 > Kollidon SR > Eudragit RSPO.

2. Встановлено, що швидкість вивільнення розчинних компонентів з таблетки (Р 4.3), що містить TMZ•2HCl, Granulac 200 і Kollidon K30 у складі Kollidon SR, зменшується в послідовності: TMZ•2HCl > Granulac 200 > Kollidon K30, що узгоджується із зменшенням розчинності та збільшенням в'язкості розчинів цих речовин.

3. Встановлено, що використання Kollidon значно уповільнює вивільнення TMZ•2HCl з матричних таблеток Ethocel 10, в порівнянні з наповнювачем Granulac 200, а здатність до уповільнення вивільнення зменшується зі зменшенням молекулярної маси Kollidon в послідовності: K-90 > K-25 > K-17.

4. Доведено, що набухання гідратованої матричної системи Kollidon SR відбувається за рахунок набухання часток Kollidon SR та асоційованого з цим пружного відновлення сферичної форми часток Kollidon SR.

РОЗДІЛ 5
ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ТИПУ НАПОВНЮВАЧІВ ТА РОЗМІРУ ЧАСТОК
РОЗЧИННИХ НАПОВНЮВАЧІВ НА КІНЕТИКУ ВИВІЛЬНЕННЯ
ТРИМЕТАЗИДИНУ ДИГІДРОХЛОРИДУ *IN VITRO* З МАТРИЧНИХ
ТАБЛЕТОК

5.1. Вивчення впливу типу наповнювачів на кінетику вивільнення
триметазидину дигідрохлориду *in vitro* з матричних таблеток

Для вивчення впливу на кінетику вивільнення $TMZ \cdot 2HCl$ з матричних таблеток було обрано три типи матриксоутворювачів та три типи наповнювачів. Типи матриксоутворювачів: нерозчинний ненабухаючий Ethocel 10, нерозчинний набухаючий Kollidon SR та розчинний набухаючий Methocel K4M. Типи наповнювачів: розчинний Neosorb P100T (сорбітол); нерозчинний при pH 6,8, але розчинний у pH 1 Emcompress ($CaHPO_4 \cdot 2H_2O$); нерозчинний набухаючий Avicel PH-101 (МКЦ) (рис. 5.1).

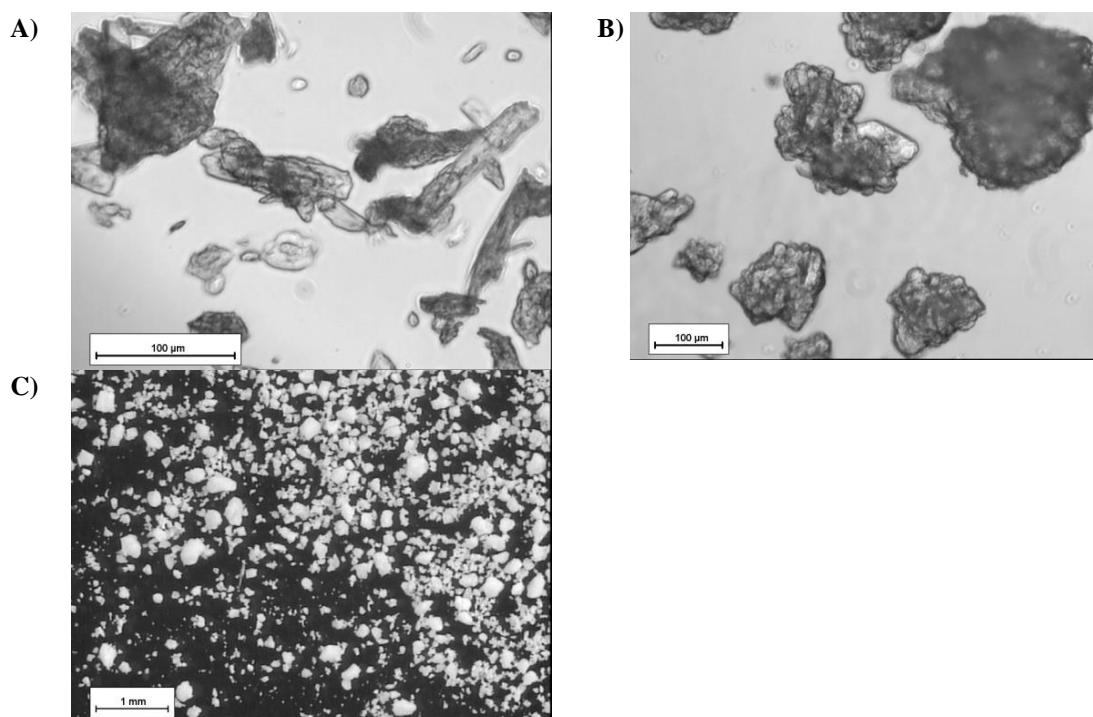


Рис. 5.1. Мікроскопія різних типів наповнювачів: А) Avicel PH-101;
В) Emcompress; С) Neosorb P100T

Зменшення здатності до уповільнення вивільнення $\text{TMZ}\cdot 2\text{HCl}$ з нерозчинної ненабухаючої матриці Ethocel 10 для різних типів наповнювачів у середовищі рН 6,8 зменшується в послідовності: Emcompress > Avicel PH-101 > Neosorb P100T (рис. 5.2, табл. 5.1).

Таблиця 5.1

Вплив типу наповнювача на вивільнення $\text{TMZ}\cdot 2\text{HCl}$ з матричних таблеток Ethocel 10

Номер складу	P 5.1		P 5.2		P 5.3	
Наповнювач	Neosorb P100T		Avicel PH-101		Emcompress	
Час, год	M.V.	S.D.	M.V.	S.D.	M.V.	S.D.
0,5	24,2	0,3	19,2	0,1	18,7	0,3
1	33,1	0,5	26,7	0,3	25,6	0,4
2	45,1	0,5	37,2	0,3	34,6	0,4
3	53,4	0,4	45,2	0,4	41,3	0,3
4	60,1	0,3	51,6	0,6	46,7	0,3
5	65,5	0,3	57,4	0,8	51,2	0,3
6	70,0	0,3	62,2	0,9	55,0	0,3
7	74,0	0,4	66,9	1,2	58,5	0,3
8	77,3	0,3	71,1	1,0	61,6	0,3
10	82,9	0,2	78,3	1,6	66,9	0,4
12	87,2	0,2	84,3	1,8	71,5	0,8
14	90,8	0,1	89,0	2,3	75,4	0,8
18	95,6	0,1	94,6	1,6	81,4	1,4
20	97,3	0,3	96,3	1,5	84,0	1,5

Зменшення здатності до уповільнення вивільнення $\text{TMZ}\cdot 2\text{HCl}$ з нерозчинної набухаючої матриці Kollidon SR для різних типів наповнювачів у середовищі рН 6,8 зменшується в послідовності: Avicel PH-101 > Emcompress > Neosorb P100T (рис. 5.3, табл. 5.2).

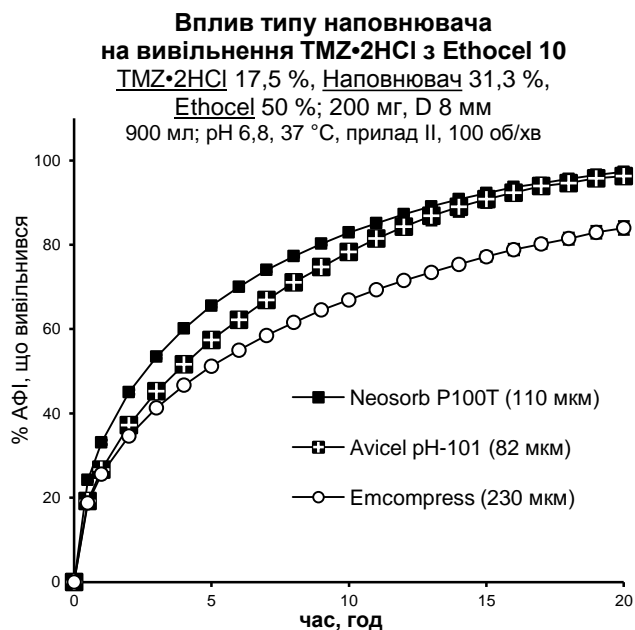


Рис. 5.2. Вплив типу наповнювача на вивільнення TMZ•2HCl із матричних таблеток з Ethocel 10

Зменшення здатності до уповільнення вивільнення TMZ•2HCl з розчинної набухаючої матриці Methocel K4M для різних типів наповнювачів у середовищі рН 6,8 зменшується в послідовності: Avicel PH-101 > Emcompress > Neosorb P100T (рис. 5.4, табл. 5.3).

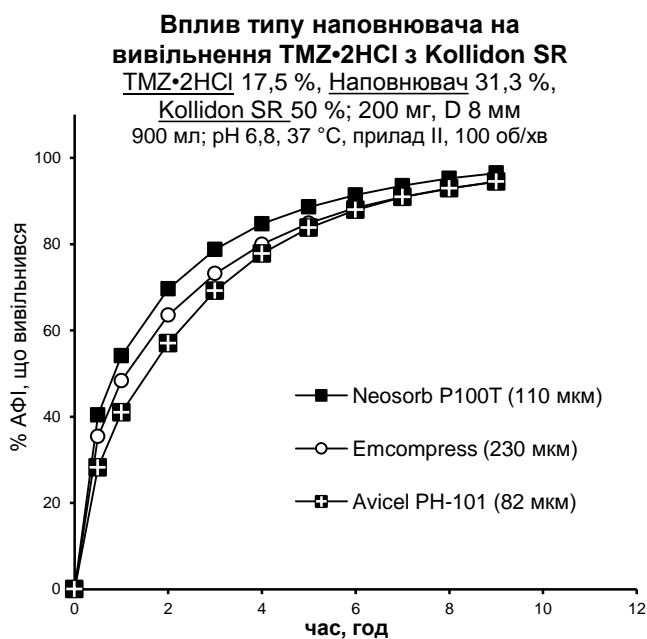


Рис. 5.3. Вплив типу наповнювача на вивільнення TMZ•2HCl з матричних таблеток Kollidon SR

Вплив типу наповнювача на вивільнення $\text{TMZ}\cdot 2\text{HCl}$ з матричних таблеток

Kollidon SR

Номер складу	P 5.4		P 5.5		P 5.6	
	Neosorb P100T		Avicel PH-101		Emcompress	
Наповнювач	M.V.	S.D.	M.V.	S.D.	M.V.	S.D.
Час, год						
0,5	40,4	0,0	35,4	0,1	28,2	0,6
1	54,1	0,1	48,3	0,2	40,9	0,5
2	69,6	0,1	63,5	0,1	57,0	0,5
3	78,8	0,1	73,2	0,1	69,2	0,2
4	84,7	0,1	79,9	0,0	77,8	0,2
5	88,6	0,0	84,8	0,1	83,8	0,1
6	91,4	0,0	88,5	0,0	87,9	0,1
7	93,5	0,0	91,0	0,1	90,9	0,0
8	95,2	0,0	92,9	0,1	92,9	0,1
9	96,5	0,1	94,4	0,0	94,5	0,1

При застосуванні Neosorb P100T вивільнення АФІ із матричних таблеток з Ethocel 10 (рис. 5.2), Kollidon SR (рис. 5.3) та Methocel K4M (рис. 5.4, табл. 5.3) у середовищі фосфатного буферу рН 6,8 була вищою, ніж при застосуванні

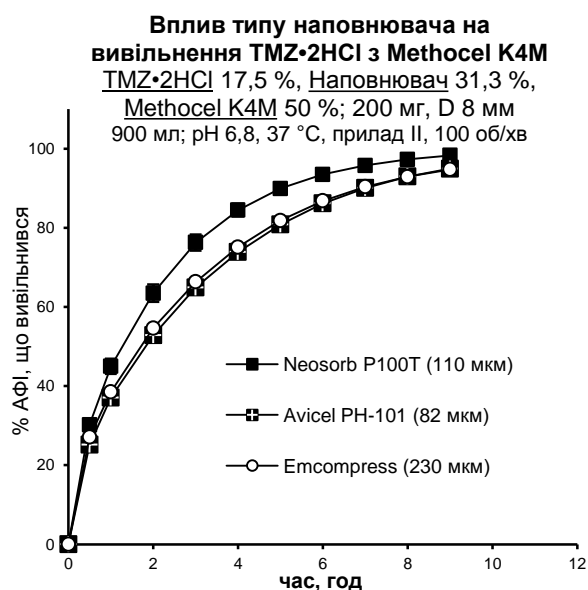


Рис. 5.4. Вплив типу наповнювача на вивільнення $\text{TMZ}\cdot 2\text{HCl}$ з матричних таблеток Methocel K4M

Вплив типу наповнювача на вивільнення TMZ•2HCl з матричних таблеток**Methocel K4M**

Номер складу	P 3.7		P 3.8		P 3.9	
Наповнювач	Neosorb P100T		Avicel PH-101		Emcompress	
Час, год	M.V.	S.D.	M.V.	S.D.	M.V.	S.D.
0,5	30,2	1,2	25,1	0,4	27,1	0,1
1	45,0	1,9	37,1	0,7	38,5	0,2
2	63,5	2,2	52,8	1,3	54,7	0,2
3	76,3	2,0	64,9	1,5	66,3	0,2
4	84,5	1,6	73,8	1,3	75,1	0,1
5	89,9	1,1	80,8	1,2	81,8	0,1
6	93,5	0,8	86,2	0,9	86,8	0,1
7	95,8	0,7	90,0	0,7	90,4	0,0
8	97,3	0,6	93,0	0,5	92,9	0,0
9	98,3	0,4	94,9	0,4	94,7	0,0

Emcompress та Avicel PH-101. Neosorb P100T є розчинною субстанцією, яка після розчинення не перешкоджає дифузії рідини вглиб таблетки та дифузії TMZ•2HCl з таблетки в середовище як у гель-шарі розчинної набухаючої матричної таблетки, так і в складі нерозчинних матричних систем.

Щодо порівняння впливу Emcompress та Avicel PH-101 на вивільнення з різних матричних таблеток, то вивільнення TMZ•2HCl 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 набухаючій матриці Methocel K4M.

У випадку з нерозчинною ненабухаючою матрицею Ethocel 10 застосування Neosorb P100T призводить до утворення перколяційних шляхів у структурі нерозчинної матриці, через які АФІ дифундує в середовище. Застосування Emcompress призводить до блокування перколяційних шляхів. Таким чином,

Emcompress стає компонентом нерозчинного каркасу 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 частки Avicel PH-101 у порах нерозчинних матричних таблеток.

У випадку з нерозчинною набухаючою матрицею Kollidon SR застосування Neosorb P100T призводить до утворення перколяційних шляхів у структурі нерозчинної матриці, через які вода дифундує в таблетку, а TMZ•2HCl – у середовище. Застосування Emcompress призводить до блокування перколяційних шляхів, але вбачається, що при гідратації та набуханні Kollidon SR утворюються альтернативні перколяційні шляхи та змінюється розмір блокованих пор, що призводить до менш ефективного уповільнення вивільнення в порівнянні з Ethocel 10. На противагу Emcompress, Avicel PH-101 здатен до гідратації та набухання, що в набухаючій матриці призводить до утворення більш щільної структури, в порівнянні з таблетками з матрикоутворювачем Emcompress, та уповільнення дифузії АФІ крізь пори за рахунок Avicel PH-101 як додаткового дифузійного бар'єру в порах матриці, через який має дифундувати TMZ•2HCl, перш ніж вивільниться з таблетки.

У випадку з розчинною набухаючою матрицею Methocel K4M при застосуванні розчинного Neosorb P100T спостерігається швидше вивільнення АФІ, в порівнянні з нерозчинними Emcompress та Avicel PH-101, яке відбувається за рахунок полегшення дифузії шляхом пришвидшення гідратації Methocel K4M, переміщенню фронту набухання та ерозії полімеру. Застосування Emcompress призводить до зменшення площі дифузії води в таблетку і, як наслідок, до уповільнення гідратації та ерозії полімеру, а також до уповільнення вивільнення TMZ•2HCl. На противагу Emcompress, нерозчинний Avicel PH-101 здатен до гідратації та набухання, тому Avicel PH-101 не перешкоджає: проникненню води в таблетку та, як наслідок, гідратації полімеру і переміщенню фронту набухання, що пришвидшує ерозію полімеру та вивільнення АФІ в порівнянні з наповнювачем Emcompress.

Загальновідомо, що Emcompress має рН-залежне розчинення та розчинний в кислому середовищі. Тому була досліджена кінетика вивільнення $\text{TMZ}\cdot 2\text{HCl}$ з Emcompress-вмісних матричних таблеток з різними матриксуотворювачами в середовищі з рН, що імітує середовище шлунка та кишківника. Вивільнення $\text{TMZ}\cdot 2\text{HCl}$ з матричних таблеток з матриксуотворювачами Ethocel 10, Kollidon SR та Methocel K4M в присутності Emcompress було вищим в середовищі з рН 1, ніж з рН 6,8 (рис. 5.5, табл. 5.4).

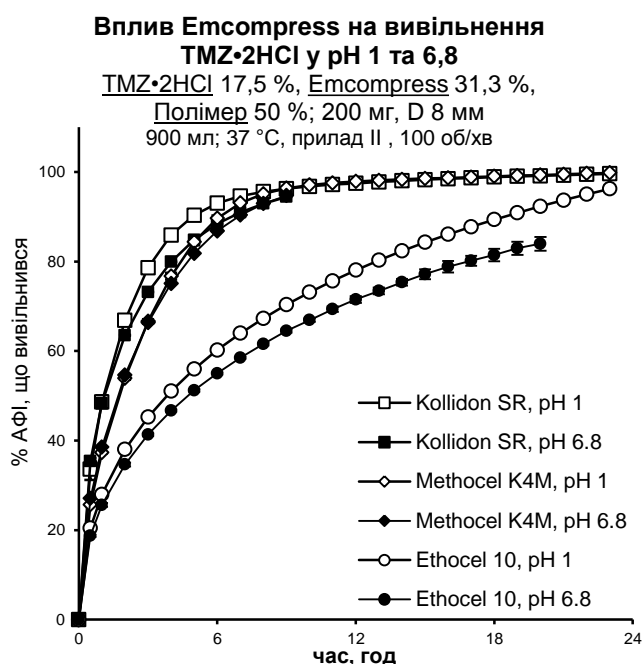


Рис. 5.5. Вплив середовища розчинення на вивільнення $\text{TMZ}\cdot 2\text{HCl}$ з матричних таблеток, що містили в якості наповнювача Emcompress

Таблиця 5.4

Вплив середовища розчинення на вивільнення $\text{TMZ}\cdot 2\text{HCl}$ з матричних таблеток, що містили в якості наповнювача Emcompress

№ складу	Р 3.6				Р 3.9				Р 3.3			
	Kollidon SR				Methocel K4M				Ethocel 10			
Полімер												
рН	рН 1		рН 6,8		рН 1		рН 6,8		рН 1		рН 6,8	
Час, год	M.V.	S.D.	M.V.	S.D.	M.V.	S.D.	M.V.	S.D.	M.V.	S.D.	M.V.	S.D.
0,5	33,6	2,4	28,2	0,6	25,7	0,1	27,1	0,1	20,5	0,1	18,7	0,3
1	48,7	1,4	40,9	0,5	37,3	0,2	38,5	0,2	28,0	0,2	25,6	0,4
2	66,9	0,7	57,0	0,5	53,9	0,3	54,7	0,2	38,0	0,3	34,6	0,4
3	78,6	0,3	69,2	0,2	66,6	0,5	66,3	0,2	45,2	0,3	41,3	0,3

Продовження табл. 5.4

№ складу	P 3.6				P 3.9				P 3.3			
	Kollidon SR				Methocel K4M				Ethocel 10			
рН	рН 1		рН 6,8		рН 1		рН 6,8		рН 1		рН 6,8	
Час, год	M.V.	S.D.	M.V.	S.D.	M.V.	S.D.	M.V.	S.D.	M.V.	S.D.	M.V.	S.D.
4	85,9	0,2	77,8	0,2	76,7	0,7	75,1	0,1	51,0	0,3	46,7	0,3
5	90,3	0,1	83,8	0,1	84,4	0,7	81,8	0,1	56,0	0,4	51,2	0,3
6	93,0	0,0	87,9	0,1	89,7	0,6	86,8	0,1	60,2	0,3	55,0	0,3
7	94,6	0,0	90,9	0,0	93,1	0,4	90,4	0,0	64,0	0,3	58,5	0,3
8	95,6	0,1	92,9	0,1	95,1	0,3	92,9	0,0	67,3	0,4	61,6	0,3
9	96,3	0,0	94,5	0,1	96,4	0,1	94,7	0,0	70,4	0,3	64,5	0,4
10	96,8	0,0	-	-	97,1	0,0	-	-	73,1	0,3	66,9	0,4
11	97,2	0,0	-	-	97,5	0,0	-	-	75,7	0,3	69,3	0,6
12	97,4	0,1	-	-	97,9	0,0	-	-	78,1	0,4	71,5	0,8
14	98,0	0,1	-	-	98,3	0,0	-	-	82,4	0,3	75,4	0,8
16	98,5	0,1	-	-	98,7	0,1	-	-	86,1	0,3	78,9	1,3
18	98,9	0,1	-	-	99,0	0,1	-	-	89,4	0,3	81,4	1,4
20	99,1	0,1	-	-	99,3	0,1	-	-	92,3	0,2	84,0	1,5

На відміну від поведінки Emcompress у середовищі з рН 6,8, у середовищі рН 1 Emcompress виступає в ролі розчинного наповнювача.

Для ілюстрації ефекту рН-залежної розчинності Emcompress на мікроскопії поперечного розрізу Kollidon SR можна побачити нерозчинені кристали Emcompress після 10 годин тесту «Розчинення» у фосфатному буфері рН 6,8 (рис. 5.6 В1, В2), які відсутні після тесту «Розчинення» у 0,1 Н розчині НСІ (рН 1) (рис 5.6 А). Таким чином, при застосуванні Emcompress вивільнення $TMZ \cdot 2HCl$ є швидшим в середовищі рН 1, ніж в середовищі рН 6,8: у нерозчинних матричних таблетках обумовлено утворенням додаткових перколяційних шляхів, через які АФІ дифундує в середовище; а у випадку з розчинною матрицею Methocel K4M обумовлено швидшим проникненням води в таблетку за рахунок розчинення Emcompress, швидшою гідратацією та ерозією ГПМЦ, швидшою дифузійною $TMZ \cdot 2HCl$ з таблетки в середовище.

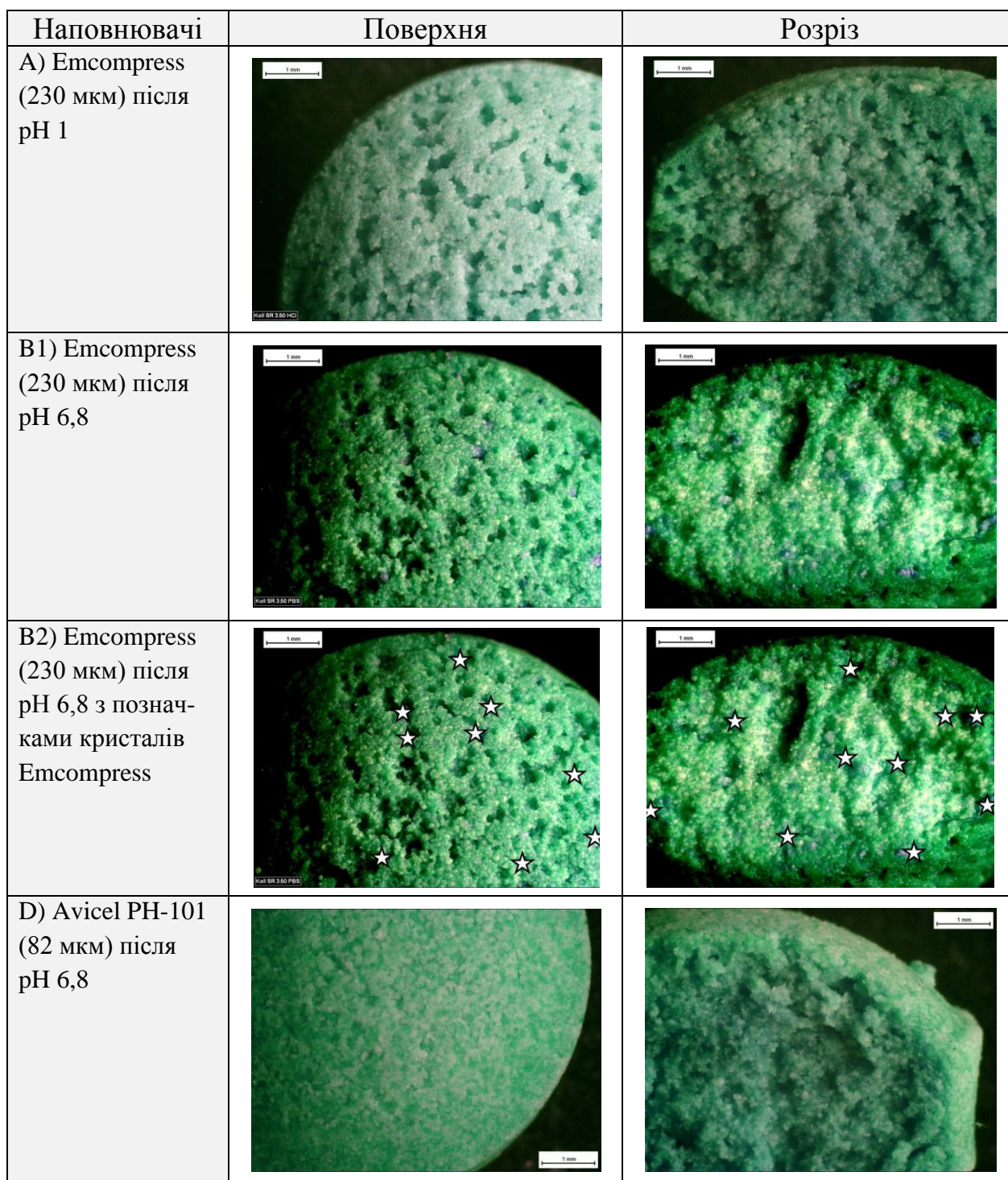


Рис. 5.6. Мікроскопія матричних таблеток Kollidon SR після тесту «Розчинення»: А) у рН 1, що містили Emcompress (P 3.6); В1) у рН 6,8, що містили Emcompress (P 3.6); В2) те ж саме, що й у В1, але з позначками (зірочкою) кристалів Emcompress (P 3.6); С) у рН 6,8, що містили Avicel PH-101 (P 3.5)

5.2. Вивчення впливу розчинних наповнювачів з різним розміром часток на кінетику вивільнення триметазидину дигідрохлориду *in vitro* з матричних таблеток

На більш деталізованому рівні компоненти таблетки утворюють кластери. В залежності від кількості, розміру, форми, об'ємного співвідношення компонентів та методу виробництва таблеток, ці кластери мають специфічну структуру.

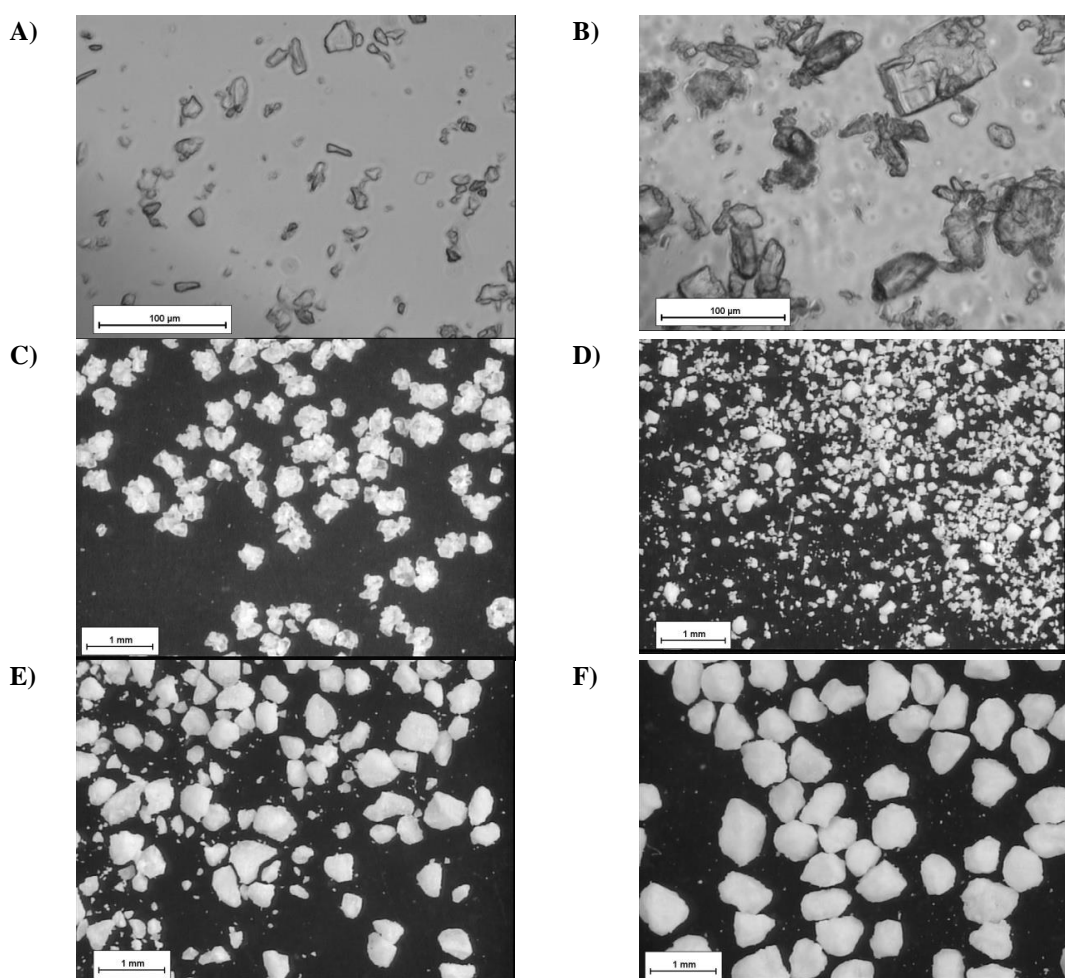


Рис. 5.7. Мікроскопія наповнювачів: *лактози моногідрату*: A) Sorbolac 400; B) Granulac 200; C) Capsulac 60; *сорбітолу*: D) Neosorb P100T; E) Neosorb P60; F) Neosorb 60/30

Окрім компонентів таблетки, що зазначені в рецептурі, в утворенні матричної структури та кластерів приймає участь повітря, яке повністю не видаляється під час пресування.

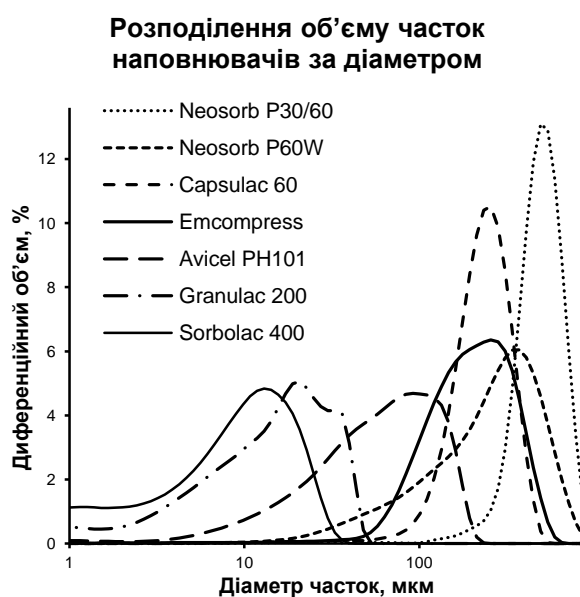
Для вивчення розміру часток розчинних матриксуотворювачів на кінетику вивільнення $TMZ \cdot 2HCl$ в якості наповнювачів було використано відносно менш розчинну лактозу та більш розчинний сорбітол з різним розміром (табл. 5.5, рис. 5.7) і морфологією (рис. 5.8) часток.

Таблиця 5.5

Розмір діаметру часток (мкм) компонентів таблеток

Інгредієнти		Середній розмір часток	S.D.	D ₁₀	D ₅₀	D ₉₀
1	Ethocel 10	5,8	4,7	0,9	4,9	11,7
2	Kollidon SR	86,6	45,1	29,1	83,1	150,0
3	Methocel K4M	87,0	59,9	17,2	74,3	176,5
4	TMZ•2HCl	20,9	12,5	6,1	19,2	38,4
5	Caffeine	23,9	19,3	2,7	19,2	53,4
6	Sorbolac 400	10,5	7,7	1,24	9,3	21,4
7	Granulac 200	16,7	12,2	2,6	14,1	35,7
8	Capsulac 60	250,7	88,0	144,7	245,2	368,7
9	Neosorb P60 W	299,0	183,0	72,1	281,0	553,0
10	Neosorb P30/60	513,0	158,0	331,0	509,0	715,0
11	Avicel PH-101	82,2	55,3	22,7	71,4	156
12	Emcompress	229,5	116,1	96,2	210,5	394,4
13	Pruv	14,9	10,2	2,7	13,2	29,6

А)



В)

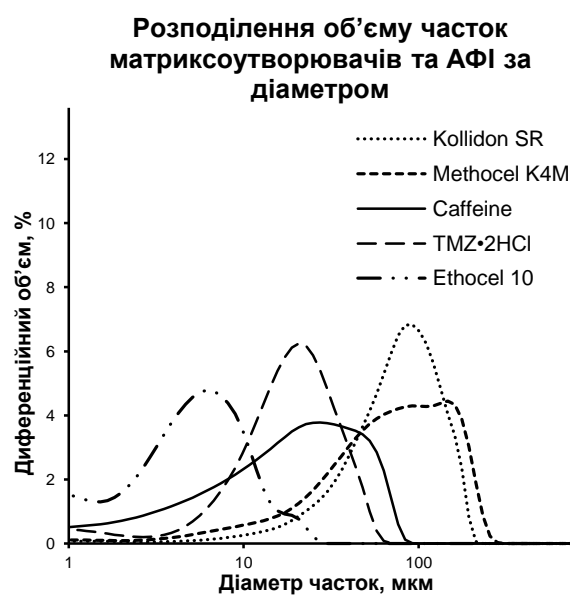


Рис. 5.8. Розподілення об'єму часток наповнювачів за їх діаметром

Відповідно до експериментальних даних збільшення розміру часток лактози моногідрату від 11 до 17 та 251 мкм (Sorbolac 400, Granulac 200 та Capsulac 60) і сорбітолу від 110 до 299 та 513 мкм (Neosorb P100T, P60W та P30/60) уповільнює вивільнення $\text{TMZ}\cdot 2\text{HCl}$ з матричних таблеток з матрицютворювачем Ethocel 10 (рис. 5.9, табл. 5.6).

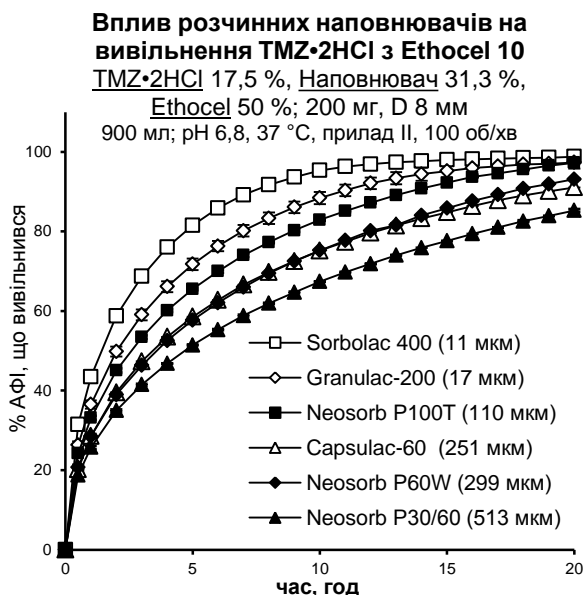


Рис. 5.9. Вплив розчинних наповнювачів з різним розміром часток на вивільнення $\text{TMZ}\cdot 2\text{HCl}$ із матричних таблеток з Ethocel 10

Таблиця 5.6

Вплив розчинних наповнювачів з різним розміром часток на вивільнення $\text{TMZ}\cdot 2\text{HCl}$ з матричних таблеток Ethocel 10

№ складу	P 5.10		P 5.11		P 5.12		P 5.1		P 5.13		P 5.14	
Наповнювач	Лактози моногідрат						Сорбітол (Neosorb)					
Тип	Sorbolac 400 (11 мкм)		Granulac 200 (17 мкм)		Capsulac 60 (251 мкм)		P100T (110 мкм)		P60W (299 мкм)		P30/60 (531 мкм)	
Час, год	M.V.	S.D.	M.V.	S.D.	M.V.	S.D.	M.V.	S.D.	M.V.	S.D.	M.V.	S.D.
0,5	31,5	0,9	26,3	0,9	20,2	0,4	24,2	0,3	20,7	0,7	18,8	0,5
1	43,5	1,1	36,5	1,0	28,6	0,7	33,1	0,5	28,5	0,6	25,7	0,4
2	58,8	0,9	49,8	1,3	39,5	0,5	45,1	0,5	39,0	0,3	35,0	0,3
3	68,7	0,8	59,0	1,4	47,3	0,6	53,4	0,4	46,3	0,1	41,5	0,3
4	76,0	0,8	66,1	1,4	53,5	0,6	60,1	0,3	52,6	0,4	46,8	0,1

№ складу	P 3.10		P 3.11		P 3.12		P 3.1		P 3.13		P 3.14	
Тип	Sorbolac 400 (11 мкм)		Granulac 200 (17 мкм)		Capsulac 60 (251 мкм)		P100T (110 мкм)		P60W (299 мкм)		P30/60 (531 мкм)	
Час, год	M.V.	S.D.	M.V.	S.D.	M.V.	S.D.	M.V.	S.D.	M.V.	S.D.	M.V.	S.D.
5	81,5	1,0	71,7	1,4	58,6	0,8	65,5	0,3	57,7	0,3	51,4	0,2
6	85,9	1,2	76,3	1,3	62,8	0,9	70,0	0,3	62,0	0,3	55,3	0,2
7	89,2	1,0	80,2	1,4	66,6	1,2	74,0	0,4	66,0	0,3	58,9	0,3
8	91,7	1,0	83,3	1,4	69,8	1,0	77,3	0,3	69,5	0,1	61,9	0,2
10	95,3	0,9	88,4	1,5	75,2	1,6	82,9	0,2	75,2	0,1	67,4	0,1
12	96,9	1,0	92,1	1,4	79,6	1,8	87,2	0,2	80,2	0,1	71,9	0,1
16	98,2	0,9	96,0	1,6	86,4	1,8	93,7	0,1	87,7	0,1	79,4	0,0
20	98,8	0,7	97,3	1,5	91,1	1,5	97,3	0,3	93,1	0,2	85,3	0,3

Збільшення розміру часток сорбітолу від 110 до 299 та 513 мкм майже не впливає на кінетику вивільнення $\text{TMZ}\cdot 2\text{HCl}$ з матричних таблеток з матриксоутворювачем Kollidon SR (рис. 5.10, табл. 5.7). Здатність до уповільнення вивільнення розташовується в послідовності: Neosorb P100T \approx P60W \approx P30/60 > Granulac 200 > $\text{TMZ}\cdot 2\text{HCl}$.

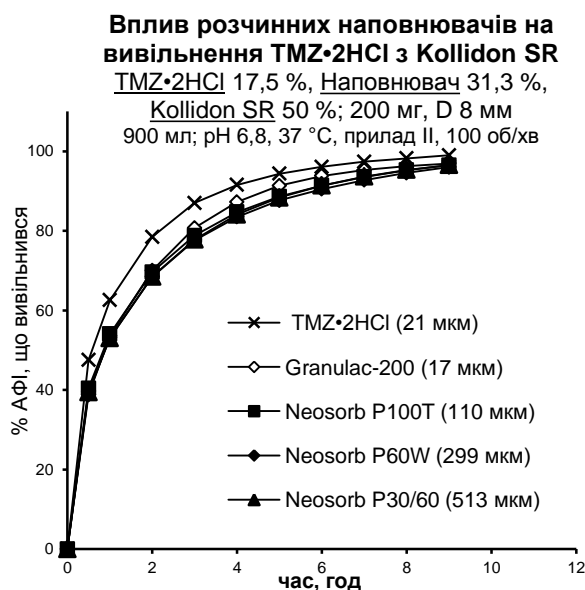


Рис. 5.10. Вплив розчинних наповнювачів з різним розміром часток на вивільнення $\text{TMZ}\cdot 2\text{HCl}$ з матричних таблеток Kollidon SR

**Вплив розчинних наповнювачів з різним розміром часток на вивільнення
TMZ•2HCl з матричних таблеток Kollidon SR**

№ складу	P 3.15		P 3.17		P 3.19		P 3.20		P 3.21	
Наповнювач	TMZ•2HCl (21 мкм)		Granulac 200 (17 мкм)		Neosorb P100T (110 мкм)		Neosorb P60W (299 мкм)		Neosorb P30/60 (531 мкм)	
Час, год	M.V.	S.D.	M.V.	S.D.	M.V.	S.D.	M.V.	S.D.	M.V.	S.D.
0,5	47,5	0,2	38,7	0,1	40,4	0,0	39,6	0,7	39,4	0,0
1	62,6	0,3	53,6	0,4	54,1	0,1	53,2	0,8	53,0	0,1
2	78,5	0,4	70,0	0,4	69,6	0,1	68,4	0,9	68,5	0,5
3	87,0	0,4	80,7	0,5	78,8	0,1	77,6	0,8	77,8	0,5
4	91,5	0,2	87,2	0,4	84,7	0,1	83,5	0,7	84,1	0,4
5	94,3	0,3	91,3	0,4	88,6	0,0	87,6	0,5	88,4	0,4
6	96,1	0,2	93,8	0,5	91,4	0,0	90,5	0,5	91,4	0,4
7	97,4	0,1	95,3	0,7	93,5	0,0	92,7	0,4	93,6	0,4
8	98,2	0,2	96,2	0,6	95,2	0,0	94,5	0,3	95,3	0,3
9	99,0	0,2	96,9	0,6	96,5	0,1	96,0	0,2	96,5	0,3

Збільшення розміру часток сорбітолу від 110 до 299 та 513 мкм (Neosorb P100T, P60W і P30/60) майже не впливає на кінетику вивільнення TMZ•2HCl з матричних таблеток з матрикоутворювачем Methocel K4M (рис. 5.11, табл. 5.8). Здатність до уповільнення вивільнення розташовується в послідовності: Granulac 200 > Neosorb P100T ≈ P60W ≈ P30/60.

Як відомо, розчинні компоненти з нерозчинних матричних таблеток вивільняються за рахунок дифузії крізь пори нерозчинної матриці, утворені розчинними компонентами. Збільшення розміру часток призводить до зменшення їх кількості на одиницю маси. Збільшення відношення ε/τ , тобто збільшення розміру часток, що призводить до зменшення звивистості пор, мало б прискорювати вивільнення. Але результати експерименту свідчать про інше. Збільшення розміру часток лактози та сорбітолу уповільнили вивільнення з

нерозчинної ненабухаючої матриці Ethocel 10 (рис. 5.9) та нерозчинної набухаючої матриці Kollidon SR (рис. 5.10.).

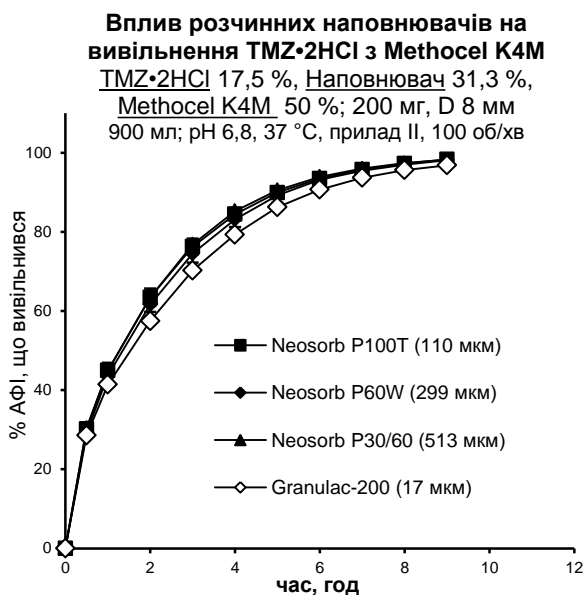


Рис. 5.11. Вплив розчинних наповнювачів на вивільнення TMZ•2HCl з матричних таблеток Methocel K4M

Таблиця 5.8

Вплив розчинних наповнювачів на вивільнення TMZ•2HCl з матричних таблеток Methocel K4M

№ складу	P 3.22		P 3.23		P 3.24		P 3.25	
	Neosorb P100T (110 мкм)		Neosorb P60W (299 мкм)		Neosorb P30/60 (531 мкм)		Granulac 200 (17 мкм)	
Час, год	M.V.	S.D.	M.V.	S.D.	M.V.	S.D.	M.V.	S.D.
0,5	30,2	1,2	29,2	0,9	30,4	0,4	28,5	0,6
1	45,0	1,9	43,7	2,0	45,0	0,6	41,4	0,6
2	63,5	2,2	61,6	1,9	63,4	0,5	57,5	0,8
3	76,3	2,0	74,5	2,3	76,8	0,0	70,3	0,5
4	84,5	1,6	83,2	2,0	85,3	0,2	79,3	0,6
5	89,9	1,1	89,2	1,9	90,5	0,2	86,3	0,5
6	93,5	0,8	93,2	1,6	93,9	0,2	90,7	0,3
7	95,8	0,7	95,5	1,2	96,0	0,0	93,7	0,4
8	97,3	0,6	97,0	1,0	97,4	0,1	95,6	0,2
9	98,3	0,4	98,2	0,7	98,3	0,1	96,9	0,3

Такий результат може бути пояснено з позиції перколяційної теорії. Мікроскопія поверхні та поперечного розрізу (рис. 5.12) матричних таблеток Kollidon SR після тесту «Розчинення» дає уявлення про структуру нерозчинних матричних таблеток, яка узгоджується з даними аналізу розміру часток отриманих методом розсіювання лазерного світла і мікроскопічного аналізу Kollidon SR та наповнювачів. Результати тесту «Розчинення» і мікроскопія структури нерозчинних матричних таблеток дозволяють зробити висновок, що збільшення розміру часток лактози та сорбітолу призводить до збільшення їх ізоляції у матричній структурі – зменшення частоти контакту між частками зіставного розміру, збільшення ймовірності утворення «закритих» кластерів в нерозчинних матрицях. Таким чином, знижується ймовірність утворення перколяційних шляхів частками наповнювача, в той час як вивільнення $TMZ \cdot 2HCl$ лімітується порами, утвореними частками розчинних компонентів матричних таблеток.

На відміну від нерозчинних матричних таблеток, кінетика вивільнення $TMZ \cdot 2HCl$ з матричних таблеток Methocel K4M (рис. 5.11) практично не залежала від розміру часток сорбітолу. Цей результат пояснюється відмінністю механізмів вивільнення розчинних компонентів з нерозчинних та розчинних матричних таблеток. У випадку розчинних матричних таблеток (як з Methocel K4M) після контакту з водним середовищем на поверхні таблетки формується шар гідрогелю, який лімітує дифузію води в таблетку і розчину АФІ та інших розчинних компонентів з таблетки в середовище. На відміну від нерозчинних матриць, де розчинні компоненти відповідають за формування пор та пористої структури, яка відповідає за кінетику вивільнення АФІ, у розчинних матрицях Methocel K4M розмір часток розчинного наповнювача не вплинув на кінетику вивільнення $TMZ \cdot 2HCl$. Проте, вивільнення розчинних компонентів було повільнішим для лактози моногідрату в порівнянні із сорбітолом. Такий результат узгоджується з більшою розчинністю сорбітолу (>1000 мг/мл) ніж лактози моногідрату (210 мг/мл) (табл. 5.9).

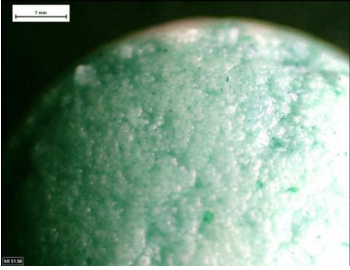
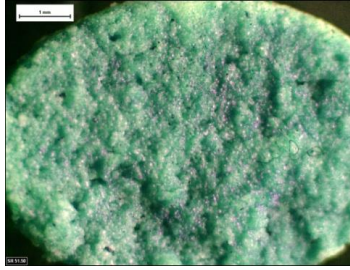

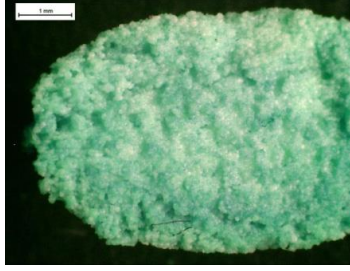
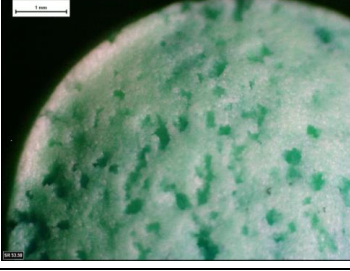

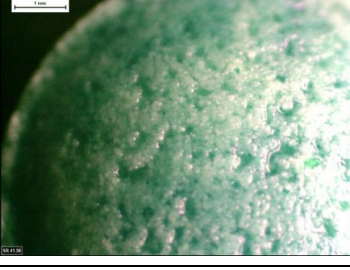
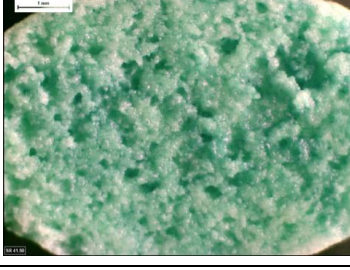
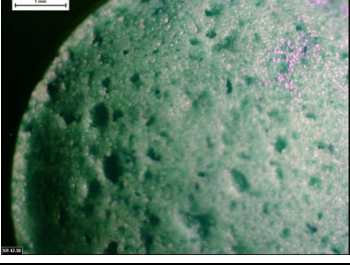

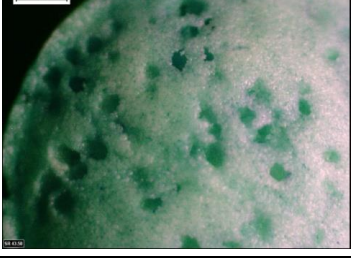
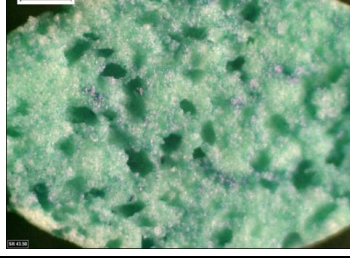
Наповнювачі		Поверхня	Розріз
Лактози моногідрат	Р 3.16 Sorbolac 400 (11 мкм)		
	Р 3.17 Granulac 200 (17 мкм)		
	Р 3.18 Capsulac 60 (251 мкм)		
Сорбітол	Р 3.19 Neosorb P100T (110 мкм)		
	Р 3.20 Neosorb P60W (299 мкм)		
	Р 3.21 Neosorb P 30/60 (513 мкм)		

Рис. 5.12. Мікроскопія матричних таблеток Kollidon SR після тесту «Розчинення», що містили лактози моногідрат та сорбітол

Розчинність АФІ та наповнювачів матричних таблеток

Компоненти	У середовищі, подібному до			
	шлунка		кишківника	
	pH	Розчинність, мг/мл	pH	Розчинність, мг/мл
Триметазидину дигідрохлорид	0,6	620	6,7	340
Кофеїн безводний	1,0	20	6,9	20
Лактози моногідрат	0,9	210	6,5	210
Сорбітол	0,7	> 1000	6,6	> 1000
Кальцію гідрофосфат дигідрат	1,0	200	6,8	0

5.3. Вивчення впливу типу наповнювачів та розчинних наповнювачів з різним розміром часток на кінетику вивільнення кофеїну *in vitro* з матричних таблеток Kollidon SR

Зменшення здатності до уповільнення вивільнення кофеїну з нерозчинної набухаючої матриці Kollidon SR для різних типів наповнювачів у середовищі pH 6,8 зменшується в послідовності: Avicel PH-101 > Emcompress > Neosorb P100T (рис. 5.13, табл. 5.10).

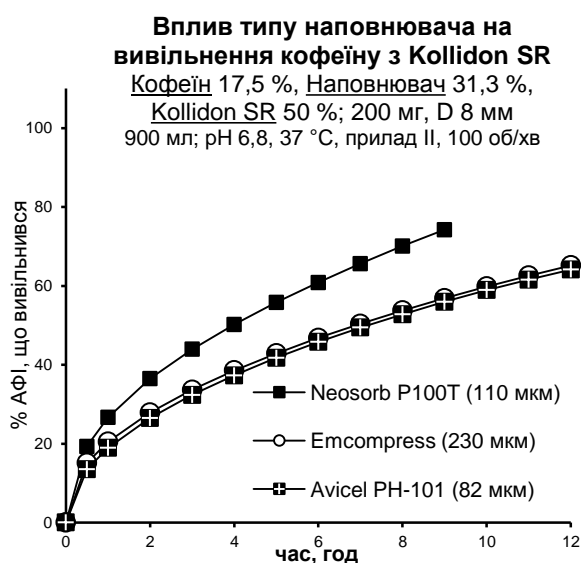


Рис. 5.13. Вплив типу наповнювача на вивільнення кофеїну із матричних таблеток з Kollidon SR

Вплив типу наповнювача на вивільнення кофеїну із матричних таблеток**з Kollidon SR**

№ складу	P 5.26		P 5.27		P 5.28	
	Neosorb P100T (110 мкм)		Emcompress (230 мкм)		Avicel PH-101 (82 мкм)	
Час, год	M.V.	S.D.	M.V.	S.D.	M.V.	S.D.
0,5	19,3	0,1	15,1	0,1	13,5	0,0
1	26,6	0,2	20,5	0,1	18,9	0,0
2	36,5	0,3	27,9	0,2	26,5	0,1
3	43,9	0,4	33,6	0,1	32,4	0,2
4	50,2	0,6	38,6	0,2	37,3	0,2
5	55,8	0,7	42,8	0,1	41,8	0,3
6	60,8	0,7	46,8	0,1	45,8	0,4
7	65,6	0,7	50,4	0,0	49,4	0,4
8	70,1	0,7	53,7	0,0	52,8	0,4
9	74,2	0,8	56,9	0,0	56,0	0,4
10	-	-	59,8	0,0	59,0	0,4
11	-	-	62,6	0,1	61,6	0,4
12	-	-	65,2	0,0	64,1	0,4

Вивільнення кофеїну із нерозчинних набухаючі матричних таблеток з Kollidon SR уповільнювалось: зі зменшенням розміру часток лактози від 11 до 251 мкм; зі зменшенням розміру часток сорбітолу від 110 до 513 мкм (рис. 5.14, табл. 5.11). Порівнюючи близьку кінетику вивільнення кофеїну з матричних таблеток з лактозою з розміром часток 251 мкм та сорбітолу з розміром часток 110 мкм, можна дійти висновку що зі збільшенням розчинності наповнювача вивільнення кофеїну прискорюється. Підкріпленням цього висновку може служити кінетика вивільнення кофеїну з матричних таблеток Kollidon SR без наповнювача, в яких наповнювач компенсовано АФІ кофеїну з розміром часток 24 мкм. Вивільнення з цих таблеток значно повільніше за вивільнення з таблеток з більш розчинними наповнювачами.

За матеріалами розділу опубліковано роботи [214-216].

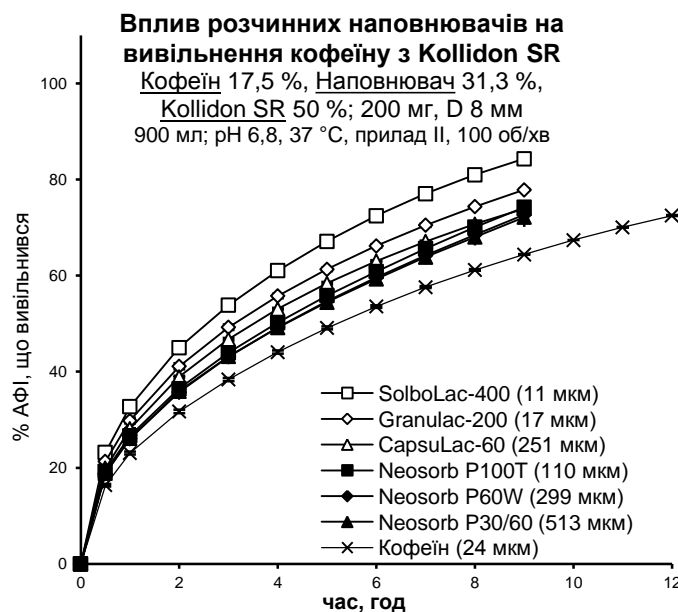


Рис. 5.14. Вплив розчинних наповнювачів з різним розміром часток на вивільнення кофеїну із матричних таблеток з Kollidon SR

Таблиця 5.11

Вплив розчинних наповнювачів з різним розміром часток на вивільнення кофеїну з матричних таблеток Kollidon SR

№ складу	P 5.29		P 5.30		P 5.31		P 5.26		P 5.32		P 5.33		P 5.34	
	Sorbolac 400 (11 мкм)		Granulac 200 (17 мкм)		Capsulac 60 (251 мкм)		P100T (110 мкм)		P60W (299 мкм)		P30/60 (531 мкм)		Кофеїн (24 мкм)	
Час, год	M.V	S.D	M.V	S.D	M.V	S.D	M.V	S.D	M.V	S.D	M.V	S.D	M.V	S.D
0,5	23,2	0,1	21,4	0,5	19,9	0,1	19,3	0,1	18,8	0,4	18,9	0,5	11,0	0,1
1	32,7	0,1	29,8	0,6	28,1	0,1	26,6	0,2	26,1	0,5	26,1	0,6	16,7	0,1
2	45,0	0,3	41,1	0,6	38,9	0,2	36,5	0,3	35,7	0,7	35,9	0,7	25,4	0,1
3	53,8	0,5	49,2	0,5	46,7	0,3	43,9	0,4	43,1	0,7	43,2	0,9	32,5	0,1
4	61,0	0,6	55,8	0,5	53,1	0,3	50,2	0,6	49,2	0,8	49,2	1,0	38,8	0,1
5	67,1	0,5	61,3	0,4	58,4	0,3	55,8	0,7	54,7	1,0	54,5	1,1	44,6	0,1
6	72,4	0,6	66,2	0,4	63,0	0,2	60,8	0,7	59,6	1,2	59,3	1,2	49,9	0,1
7	77,1	0,5	70,5	0,3	67,1	0,2	65,6	0,7	64,2	1,4	63,9	1,5	54,8	0,1
8	81,0	0,5	74,4	0,2	70,7	0,2	70,1	0,7	68,5	1,5	68,0	1,7	59,5	0,1
9	84,3	0,5	77,8	0,2	73,9	0,2	74,2	0,8	72,6	1,7	72,1	2,0	63,9	0,2
12	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	75,5	0,3

Висновки до розділу 5

1. Встановлено, що вивільнення АФІ із матричних таблеток з матриксоутворювачами Ethocel 10, Kollidon SR та Methocel K4M при використанні сорбітолу була вищою, ніж при використанні Emcompress та Avicel PH-101.

2. 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 – з набуханням матриксоутворюючого полімеру та Avicel PH-101, з Methocel K4M – зі зменшенням площі дифузії.

3. Встановлено, що вивільнення триметазидину дигідрохлориду з матричних таблеток Ethocel 10, Kollidon SR та Methocel K4M у присутності Emcompress, що має рН-залежне розчинення, було вищим в середовищі з рН 1 ніж з рН 6,8, що узгоджується з більшою розчинністю Emcompress у середовищі з рН 1, а швидше вивільнення у середовищі з рН 1 пояснюється по аналогії до впливу розчинних наповнювачів.

4. Встановлено, що вивільнення АФІ з матричних таблеток Ethocel 10, Kollidon SR та Methocel K4M уповільнюється зі зменшенням розчинності АФІ від триметазидину дигідрохлориду до кофеїну та при зменшенні розчинності наповнювачів від сорбітолу до лактози моногідрату.

5. 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 та Kollidon SR; не впливає на вивільнення АФІ з розчинних матричних таблеток Methocel K4M.

РОЗДІЛ 6

**ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ДІАМЕТРУ ТА ВИСОТИ, МАСИ ТА РОМІРУ
ТАБЛЕТКИ НА КІНЕТИКУ ВИВІЛЬНЕННЯ ТРИМЕТАЗИДИНУ
ДИГІДРОХЛОРИДУ *IN VITRO* З МАТРИЧНИХ ТАБЛЕТОК З РІЗНИМИ
МАТРИКСОУТВОРЮВАЧАМИ У ПОРІВНЯННІ З КОФЕЇНОМ**

6.1. Вивчення впливу зміни діаметру таблетки без зміни маси на співвідношення S/V та вивільнення триметазидину дигідрохлориду

Під час розробки матричних таблеток з уповільненим вивільненням розробники часто стикаються з необхідністю зміни висоти та діаметру матричної таблетки, такими як зміна розміру та форми пресуючого інструменту. Тому важливо передбачити, як ці зміни вплинуть на кінетику вивільнення АФІ.

А) TMZ•2HCl

В) Кофеїн

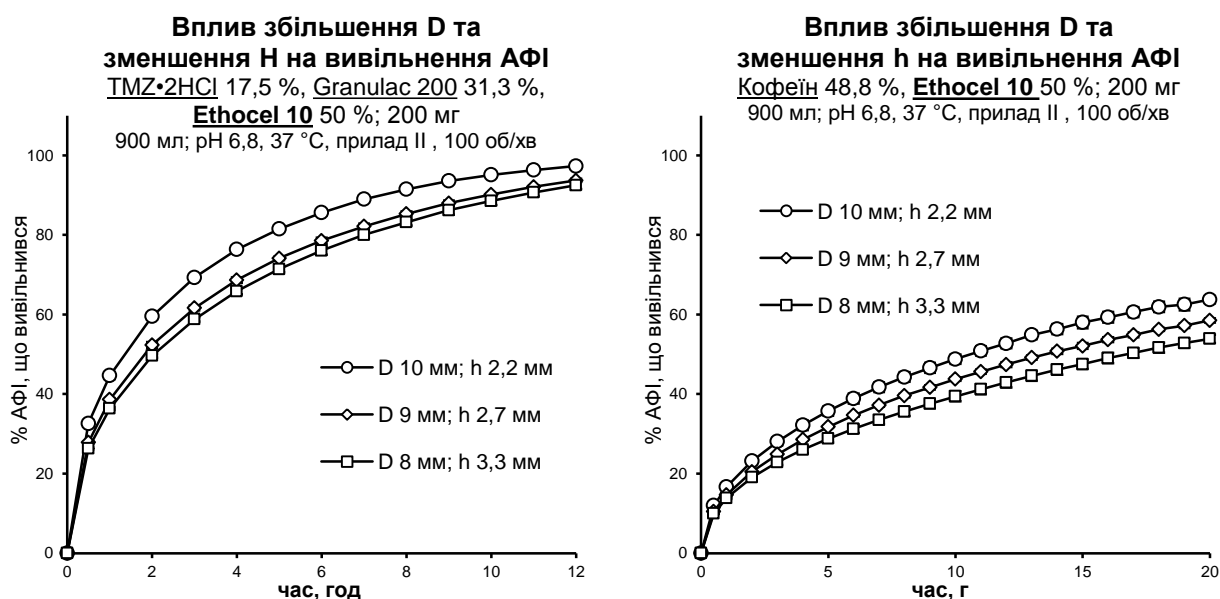


Рис. 6.1. Вплив зміни діаметра та висоти таблеток з матриксуотворювачем Ethocel 10 без зміни маси таблеток на кінетику вивільнення: А) TMZ•2HCl; В) кофеїну

Для вивчення впливу початкового співвідношення S/V на вивільнення *in vitro* АФІ з матричних таблеток нерозчинного ненабухаючого Ethocel 10, нерозчинного набухаючого Kollidon SR, розчинного набухаючого Methocel K4M

було досліджено збільшення діаметру плоскоциліндричної таблетки зі зменшенням її висоти без зміни маси.

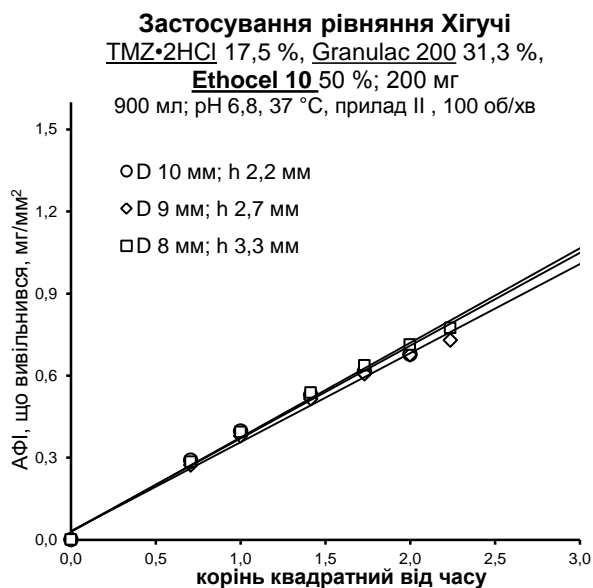
Збільшення діаметру плоскоциліндричної таблетки з матриксуотворювачем Ethocel 10 від 8 до 9 та 10 мм зі зменшенням її висоти (h) без зміни маси призвело до збільшення поверхневої площі таблетки без зміни об'єму, збільшення співвідношення S/V та пришвидшення вивільнення TMZ•2HCl і кофеїну (рис. 6.1, табл. 6.1).

Таблиця 6.1

Кінетика вивільнення TMZ•2HCl і кофеїну з матричних таблеток Ethocel 10

№ складу	P 6.1		P 6.2		P 6.3		P 6.4		P 6.5		P 6.6	
АФІ	TMZ•2HCl						Кофеїн					
Діаметр та висота табл.	D 10 мм; h 2,2 мм		D 9 мм; h 2,7 мм		D 8 мм; h 3,3 мм		D 10 мм; h 2,2 мм		D 9 мм; h 2,7 мм		D 8 мм; h 3,3 мм	
Час, год	M.V.	S.D.	M.V.	S.D.	M.V.	S.D.	M.V.	S.D.	M.V.	S.D.	M.V.	S.D.
0,5	32,6	0,8	27,8	0,3	26,3	0,2	12,0	0,2	10,5	0,1	10,0	0,1
1	44,6	0,9	38,6	0,4	36,4	0,3	16,7	0,4	14,7	0,1	13,9	0,3
2	59,5	0,6	52,3	0,7	49,6	0,5	23,1	0,7	20,5	0,0	19,1	0,5
3	69,3	0,4	61,6	0,6	58,8	0,5	28,1	1,0	24,9	0,1	22,9	0,7
4	76,4	0,4	68,7	0,7	65,9	0,8	32,2	1,2	28,6	0,2	26,0	0,8
5	81,5	0,3	74,1	0,5	71,4	0,8	35,7	1,2	31,8	0,3	28,8	0,9
6	85,6	0,6	78,6	0,7	76,1	1,0	38,9	1,3	34,7	0,4	31,3	1,0
7	89,0	0,5	82,1	0,7	80,0	0,9	41,7	1,2	37,2	0,4	33,5	1,1
8	91,5	0,5	85,3	0,6	83,2	0,9	44,3	1,2	39,6	0,4	35,6	1,2
9	93,6	0,3	88,0	0,6	86,2	1,1	46,6	1,2	41,7	0,5	37,6	1,2
10	95,1	0,4	90,2	0,4	88,5	1,0	48,8	1,2	43,8	0,5	39,4	1,2
11	96,3	0,6	92,1	0,3	90,7	0,9	50,8	1,2	45,6	0,5	41,2	1,2
12	97,3	0,4	93,7	0,4	92,5	0,9	52,7	1,2	47,4	0,6	42,9	1,2
14	-	-	-	-	-	-	56,3	1,2	50,8	0,6	46,1	1,3
16	-	-	-	-	-	-	59,3	1,3	53,7	0,6	49,0	1,3
20	-	-	-	-	-	-	63,8	0,9	58,5	0,5	53,9	1,1

Пряма залежність співвідношення M_t/S від \sqrt{t} свідчить про дифузійний характер вивільнення TMZ•2HCl і кофеїну (рис. 6.2, табл. 6.2).

А) $\text{TMZ} \cdot 2\text{HCl}$ 

В) Кофеїн

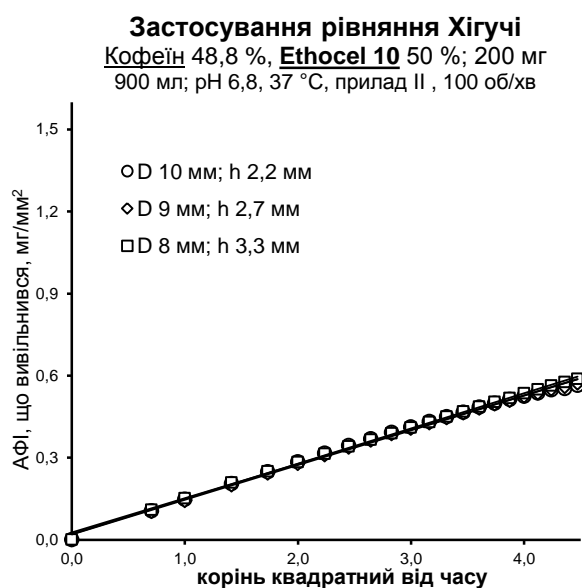


Рис. 6.2. Застосування рівняння Хігучі до даних вивільнення з матричних таблеток Ethocel 10: А) $\text{TMZ} \cdot 2\text{HCl}$; В) кофеїну

Таблиця 6.2

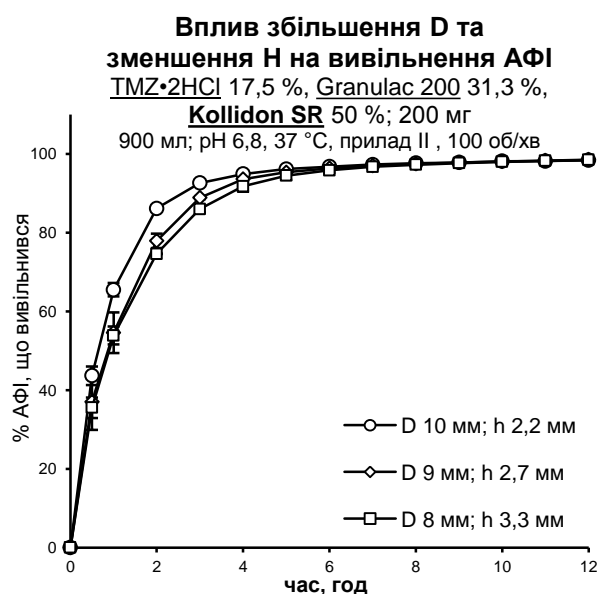
Застосування рівняння Хігучі до даних вивільнення $\text{TMZ} \cdot 2\text{HCl}$ і кофеїну з матричних таблеток Ethocel 10

№ складу	Р 6.1	Р 6.2	Р 6.3	Р 6.4	Р 6.5	Р 6.6
АФІ	$\text{TMZ} \cdot 2\text{HCl}$			Кофеїн		
Діаметр та висота табл.	D 10 мм; h 2,2 мм	D 9 мм; h 2,7 мм	D 8 мм; h 3,3 мм	D 10 мм; h 2,2 мм	D 9 мм; h 2,7 мм	D 8 мм; h 3,3 мм
\sqrt{t}	M.V.	M.V.	M.V.	M.V.	M.V.	M.V.
0,7	0,29	0,27	0,29	0,11	0,10	0,11
1,0	0,40	0,38	0,39	0,15	0,14	0,15
1,4	0,53	0,51	0,54	0,20	0,20	0,21
1,7	0,62	0,61	0,64	0,25	0,24	0,25
2,0	0,68	0,67	0,71	0,28	0,28	0,28
2,2	0,29	0,73	0,77	0,32	0,31	0,31
2,4	-	-	-	0,34	0,34	0,34
2,6	-	-	-	0,37	0,36	0,37

№ складу	Р 6.1	Р 6.2	Р 6.3	Р 6.4	Р 6.5	Р 6.6
АФІ	TMZ•2HCl			Кофеїн		
Діаметр та висота табл.	D 10 мм; h 2,2 мм	D 9 мм; h 2,7 мм	D 8 мм; h 3,3 мм	D 10 мм; h 2,2 мм	D 9 мм; h 2,7 мм	D 8 мм; h 3,3 мм
\sqrt{t}	M.V.	M.V.	M.V.	M.V.	M.V.	M.V.
3,0	-	-	-	0,41	0,41	0,41
3,2	-	-	-	0,43	0,43	0,43
3,5	-	-	-	0,47	0,46	0,47
3,7	-	-	-	0,50	0,50	0,50
4,0	-	-	-	0,52	0,52	0,53
4,2	-	-	-	0,55	0,55	0,56
4,5	-	-	-	0,56	0,57	0,59

Збільшення діаметру плоскоциліндричної таблетки з матриксуотворювачами Kollidon SR та Methocel K4M від 8 до 9 і 10 мм зі зменшенням її висоти без зміни маси таблетки призводить до аналогічного пришвидшення вивільнення TMZ•2HCl і кофеїну (рис. 6.3 та 6.4, табл. 6.3 та 6.4).

А) TMZ•2HCl



В) Кофеїн

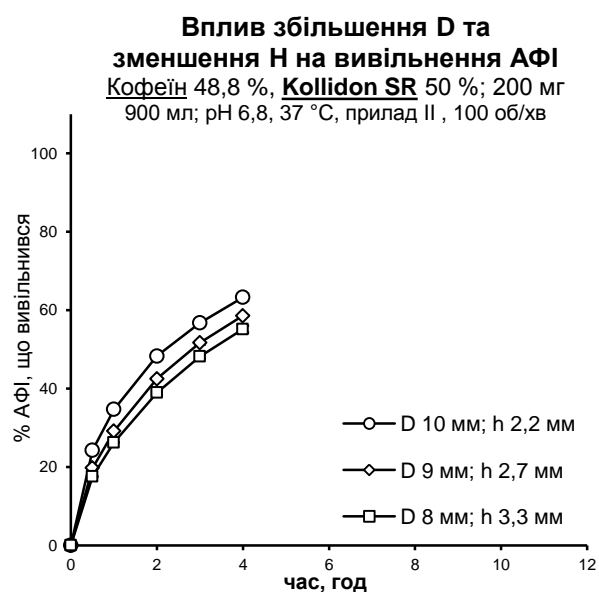


Рис. 6.3. Вплив зміни діаметра та висоти таблеток з Kollidon SR без зміни маси таблеток на кінетику вивільнення: А) TMZ•2HCl; В) кофеїну

А) $\text{TMZ} \cdot 2\text{HCl}$

В) Кофеїн

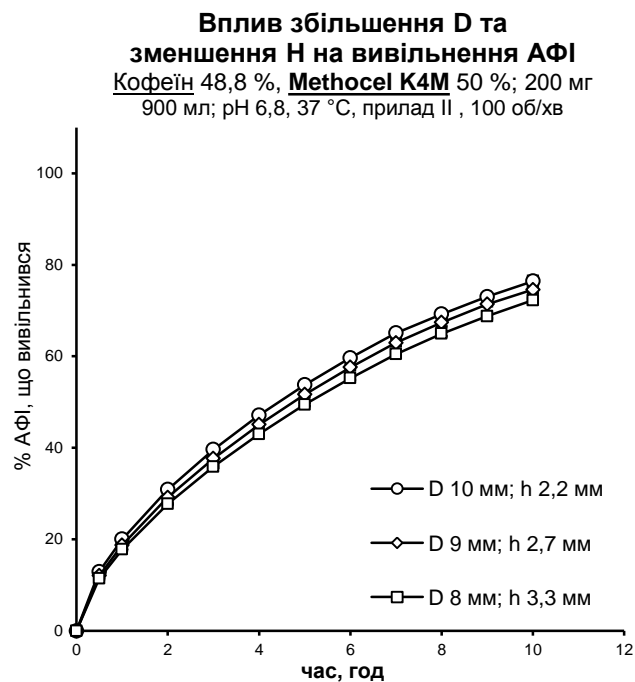
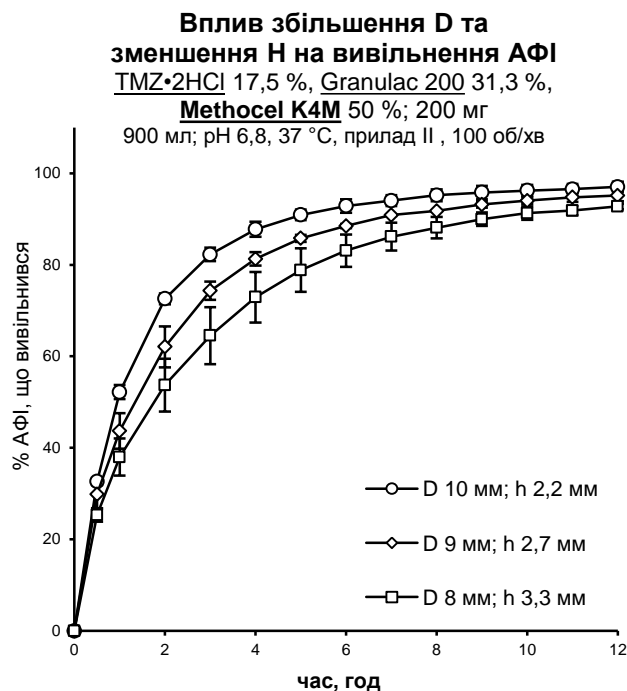


Рис. 6.4. Вплив зміни діаметра та висоти таблеток з Methocel K4M без зміни маси таблеток на кінетику вивільнення: А) $\text{TMZ} \cdot 2\text{HCl}$; В) кофеїну

Таблиця 6.3

Кінетика вивільнення $\text{TMZ} \cdot 2\text{HCl}$ і кофеїну з матричних таблеток Kollidon SR

№ складу	P 6.7		P 6.8		P 6.9		P 6.10		P 6.11		P 6.12	
АФІ	$\text{TMZ} \cdot 2\text{HCl}$						Кофеїн					
Діаметр та висота табл.	D 10 мм; h 2,2 мм		D 9 мм; h 2,7 мм		D 8 мм; h 3,3 мм		D 10 мм; h 2,2 мм		D 9 мм; h 2,7 мм		D 8 мм; h 3,3 мм	
Час, год	M.V.	S.D.	M.V.	S.D.	M.V.	S.D.	M.V.	S.D.	M.V.	S.D.	M.V.	S.D.
0,5	43,7	2,3	37,1	7,1	35,6	2,6	24,3	0,6	19,8	0,3	17,6	0,1
1	65,5	1,7	54,6	5,1	53,9	2,3	34,7	0,5	29,2	0,2	26,3	0,0
2	86,1	0,2	77,9	1,9	74,6	0,1	48,3	0,2	42,5	0,2	38,9	0,5
3	92,6	0,2	88,9	0,4	86,0	0,8	56,7	0,1	51,7	0,4	48,2	0,5
4	94,9	0,4	93,6	0,7	91,8	1,3	63,3	0,8	58,6	0,0	55,2	0,8
5	96,2	0,3	95,3	0,5	94,5	1,1	-	-	-	-	-	-
6	96,8	0,5	96,4	0,2	95,8	0,6	-	-	-	-	-	-
7	97,3	0,5	97,1	0,1	96,7	0,5	-	-	-	-	-	-
8	97,7	0,6	97,5	0,0	97,2	0,5	-	-	-	-	-	-

Продовження табл. 6.3

№ складу	P 6.7		P 6.8		P 6.9		P 6.10		P 6.11		P 6.12	
Діаметр та висота табл.	D 10 мм; h 2,2 мм		D 9 мм; h 2,7 мм		D 8 мм; h 3,3 мм		D 10 мм; h 2,2 мм		D 9 мм; h 2,7 мм		D 8 мм; h 3,3 мм	
Час, год	M.V.	S.D.	M.V.	S.D.	M.V.	S.D.	M.V.	S.D.	M.V.	S.D.	M.V.	S.D.
9	97,8	0,5	97,8	0,0	97,7	0,5	-	-	-	-	-	-
10	98,2	0,6	98,1	0,0	98,0	0,4	-	-	-	-	-	-
12	98,4	0,4	98,6	0,2	98,5	0,4	-	-	-	-	-	-

Таблиця 6.4

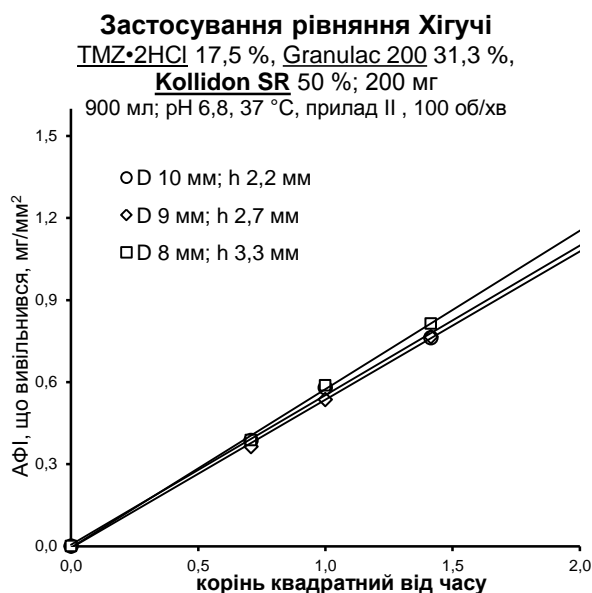
Кінетика вивільнення TMZ•2HCl і кофеїну з матричних таблеток

Methocel K4M

№ складу	P 6.13		P 6.14		P 6.15		P 6.16		P 6.17		P 6.18	
АФІ	TMZ•2HCl						Кофеїн					
Діаметр та висота табл.	D 10 мм; h 2,2 мм		D 9 мм; h 2,7 мм		D 8 мм; h 3,3 мм		D 10 мм; h 2,2 мм		D 9 мм; h 2,7 мм		D 8 мм; h 3,3 мм	
Час, год	M.V.	S.D.	M.V.	S.D.	M.V.	S.D.	M.V.	S.D.	M.V.	S.D.	M.V.	S.D.
0,5	32,6	0,8	29,9	3,1	25,3	1,5	12,9	0,1	12,1	0,1	11,4	0,1
1	52,2	1,6	43,7	3,9	38,0	4,1	20,0	0,1	18,8	0,1	17,8	0,2
2	72,6	1,2	62,1	4,5	53,7	5,8	30,9	0,1	29,2	0,0	27,7	0,2
3	82,3	1,5	74,3	2,0	64,5	6,2	39,6	0,3	37,7	0,2	35,9	0,3
4	87,7	1,6	81,3	1,5	72,9	5,5	47,2	0,4	45,1	0,4	43,0	0,4
5	90,9	1,1	85,8	0,8	78,8	4,7	53,7	0,5	51,7	0,5	49,5	0,4
6	92,9	1,5	88,5	0,4	83,1	3,5	59,7	0,6	57,6	0,7	55,2	0,4
7	94,0	1,2	90,9	0,2	86,2	3,0	65,1	0,8	63,0	0,7	60,5	0,4
8	95,2	1,3	91,8	0,1	88,1	2,3	69,2	0,7	67,4	0,9	64,9	0,5
9	95,8	1,5	93,2	0,7	89,9	1,5	73,0	0,4	71,4	0,4	68,8	0,5
10	96,2	1,2	94,0	0,7	91,3	1,5	76,4	1,2	74,6	0,8	72,3	0,3
11	96,5	1,1	94,8	1,0	91,8	1,0	-	-	-	-	-	-
12	97,0	1,1	95,1	1,2	92,7	0,6	-	-	-	-	-	-

У випадку використання матрикоутворювачів Kollidon SR та Methocel K4M, як і у випадку з Ethocel 10, отримана лінійна залежність співвідношення

M_t/S від \sqrt{t} , що свідчить про дифузійний характер вивільнення $TMZ \cdot 2HCl$ і кофеїну (рис. 6.5 та 6.6, табл. 6.5 та 6.6).

A) $TMZ \cdot 2HCl$ 

B) Кофеїн

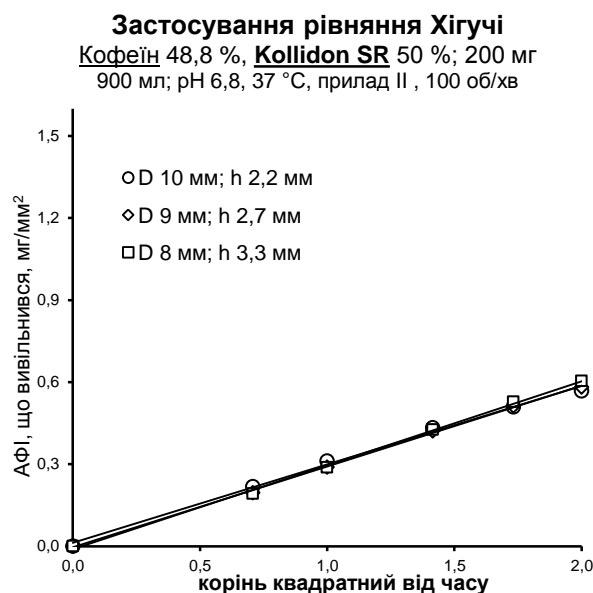
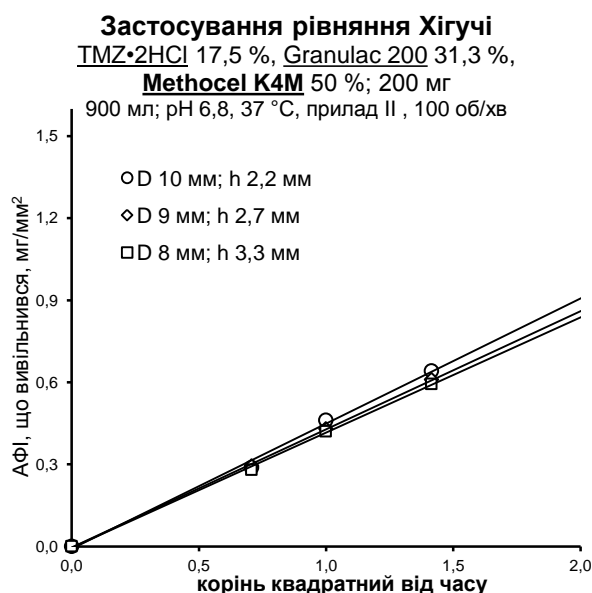


Рис. 6.5. Застосування рівняння Хігучі до даних вивільнення з матричних таблеток Kollidon SR: A) $TMZ \cdot 2HCl$; B) кофеїну

A) $TMZ \cdot 2HCl$ 

B) Кофеїн

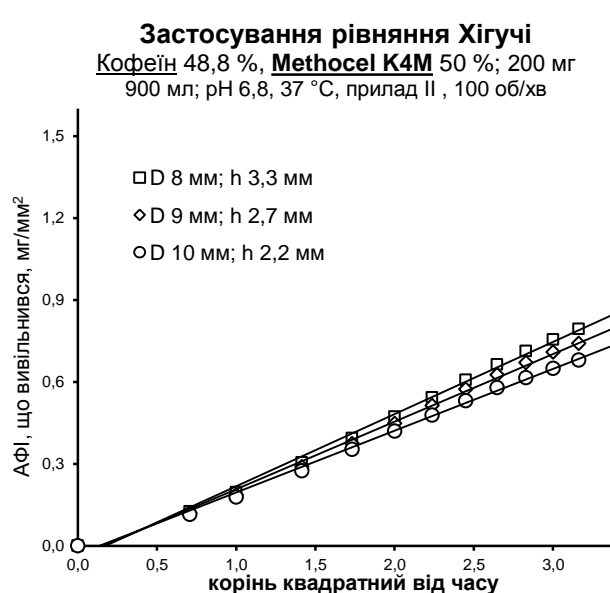


Рис. 6.6. Застосування рівняння Хігучі до вивільнення з матричних таблеток Methocel K4M: A) $TMZ \cdot 2HCl$; B) кофеїну

Таблиця 6.5

Застосування рівняння Хігучі до даних вивільнення TMZ•2HCl і кофеїну з матричних таблеток Kollidon SR

№ складу	P 6.7	P 6.8	P 6.9	P 6.10	P 6.11	P 6.12
АФІ	TMZ•2HCl			Кофеїн		
Діаметр та висота табл.	D 10 мм; h 2,2 мм	D 9 мм; h 2,7 мм	D 8 мм; h 3,3 мм	D 10 мм; h 2,2 мм	D 9 мм; h 2,7 мм	D 8 мм; h 3,3 мм
\sqrt{t}	M.V.	M.V.	M.V.	M.V.	M.V.	M.V.
0,7	0,39	0,36	0,39	0,22	0,20	0,19
1,0	0,58	0,54	0,59	0,31	0,29	0,29
1,4	0,76	0,77	0,81	0,43	0,42	0,43
1,7	-	-	-	0,51	0,51	0,53
2,0	-	-	-	0,57	0,58	0,60

Таблиця 6.6

Застосування рівняння Хігучі до вивільнення TMZ•2HCl і кофеїну з матричних таблеток Methocel K4M

№ складу	P 6.13	P 6.14	P 6.15	P 6.16	P 6.17	P 6.18
АФІ	TMZ•2HCl			Кофеїн		
Діаметр та висота табл.	D 10 мм; h 2,2 мм	D 9 мм; h 2,7 мм	D 8 мм; h 3,3 мм	D 10 мм; h 2,2 мм	D 9 мм; h 2,7 мм	D 8 мм; h 3,3 мм
\sqrt{t}	M.V.	M.V.	M.V.	M.V.	M.V.	M.V.
0,7	0,29	0,29	0,28	0,12	0,12	0,13
1,0	0,46	0,43	0,42	0,18	0,19	0,20
1,4	0,64	0,61	0,59	0,27	0,29	0,30
1,7	-	-	-	0,35	0,37	0,39
2,0	-	-	-	0,42	0,45	0,47
2,2	-	-	-	0,48	0,51	0,54
2,4	-	-	-	0,53	0,57	0,61
2,6	-	-	-	0,58	0,63	0,66
2,8	-	-	-	0,62	0,67	0,71
3,0	-	-	-	0,65	0,71	0,76
3,2	-	-	-	0,68	0,74	0,79

Збільшення діаметру плоскоциліндричної таблетки від 8 до 9 та 10 мм зі зменшенням її висоти без зміни маси призвело до збільшення поверхневої площі без зміни об'єму. Що, згідно результатів експерименту, вплинуло на збільшення S/V : $1,1 < 1,2 < 1,3 \text{ мм}^2/\text{мм}^3$, відповідно до діаметру (табл. 6.7). Збільшення співвідношення S/V для таблеток з матриксуотворювачами Ethocel 10, Kollidon SR, Methocel K4M призвело до пришвидшення вивільнення $\text{TMZ}\cdot 2\text{HCl}$ і кофеїну незалежно від розчинності та здатності до набухання використаних матриксуотворювачів.

Таблиця 6.7

Вплив зміни діаметру таблеток без зміни маси на S/V та вивільнення АФІ

Матриксуотворювач	Діаметр, мм	TMZ•2HCl		Кофеїн	
		S/V , $\text{мм}^2/\text{мм}^3$	$M_{t=2}$, %	S/V , $\text{мм}^2/\text{мм}^3$	$M_{t=2}$, %
Ethocel 10	8	1,10	35,1	1,11	13,0
	9	1,19	37,0	1,17	14,5
	10	1,32	42,1	1,31	16,4
Kollidon SR	8	1,11	52,8	1,11	27,5
	9	1,19	55,1	1,20	30,0
	10	1,31	60,9	1,35	34,1
Methocel K4M	8	1,13	38,0	1,12	19,6
	9	1,19	43,9	1,21	20,6
	10	1,31	51,3	1,33	21,8

* $M_{t=2}$, % – кількість АФІ, що вивільнилась через 2 години тесту «Розчинення»

Залежність $(M_t/S)/\sqrt{t}$ від S/V , отримана після застосування рівняння Лапідуса та Лорді до вивільнення $\text{TMZ}\cdot 2\text{HCl}$ і кофеїну з матричних таблеток Ethocel 10, Kollidon SR, Methocel K4M, свідчить про близьку до лінійної залежність вивільнення АФІ від початкового співвідношення S/V (табл. 6.7, рис. 6.7).

Таким чином, зміна висоти та діаметру матричних таблеток суттєво впливає на кінетику вивільнення АФІ *in vitro* та може використовуватися як важіль впливу для отримання бажаної *in vitro/in vivo* кінетики вивільнення АФІ.

А) TMZ•2HCl

В) Кофеїн

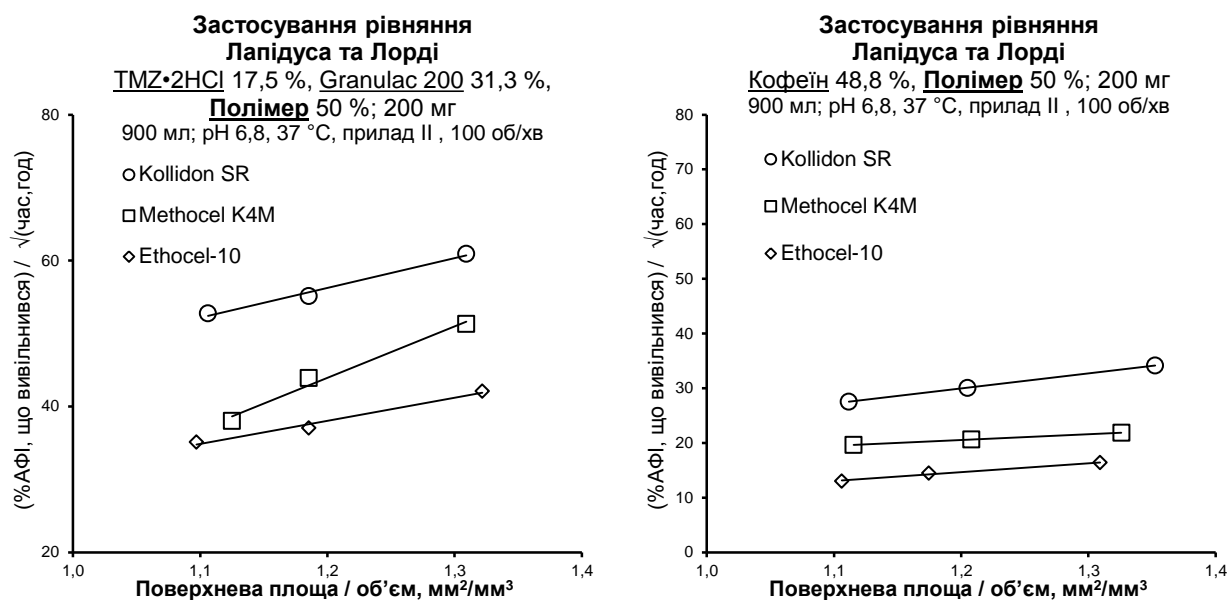


Рис. 6.7. Вплив зміни діаметру таблеток без зміни маси на S/V та вивільнення:

А) TMZ•2HCl; В) кофеїну

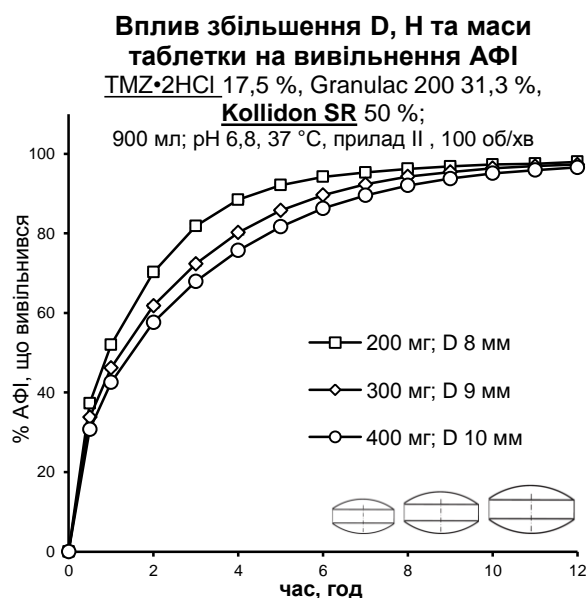
6.2. Вивчення впливу зміни діаметру та маси таблеток на співвідношення поверхневої площі таблетки до її об'єму і вивільнення триметазидину дигідрохлориду

Необхідністю зміни розмірів матричної таблетки, пов'язана зі зміною розміру пресуючого інструменту, збільшенням або зменшення таблетки для пропорційної зміни дози є типовим завданням під час розробки матричних таблеток з уповільненим вивільненням. Тому важливо передбачити, як ці зміни вплинуть на кінетику вивільнення АФІ.

Для вивчення впливу початкового співвідношення S/V на вивільнення *in vitro* АФІ з матричних таблеток нерозчинного набухаючого Kollidon SR, розчинного набухаючого Methocel K4M матрикоутворювачів було досліджено збільшення діаметру двоопуклої таблетки зі збільшенням її висоти та маси.

Зменшення співвідношення S/V для таблеток з матрицютворювачами Kollidon SR та Methocel K4M призвело до уповільнення вивільнення TMZ•2HCl і кофеїну, незалежно від розчинності та здатності до набухання використаних полімерів (рис. 6.8 та 6.9, табл. 6.8 та 6.9).

A) TMZ•2HCl



B) Кофеїн

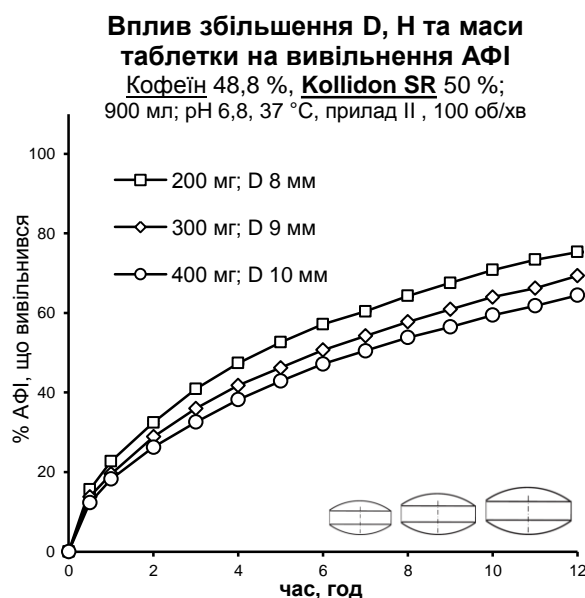
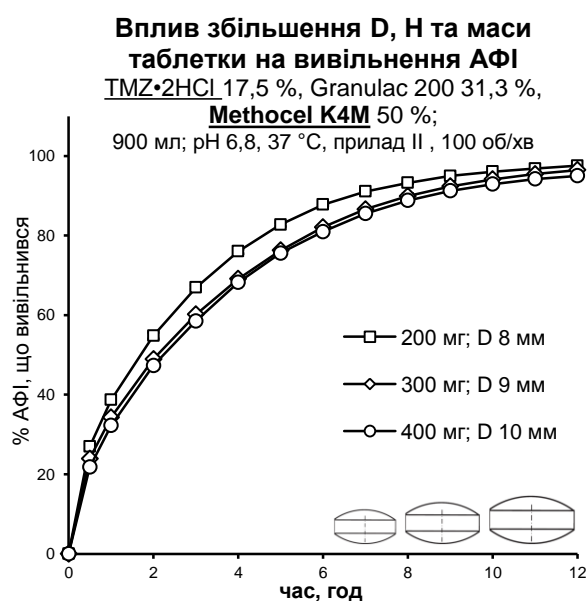


Рис. 6.8. Вплив збільшення маси та розміру таблеток з Kollidon SR на вивільнення:

A) TMZ•2HCl; B) кофеїну

A) TMZ•2HCl



B) Кофеїн

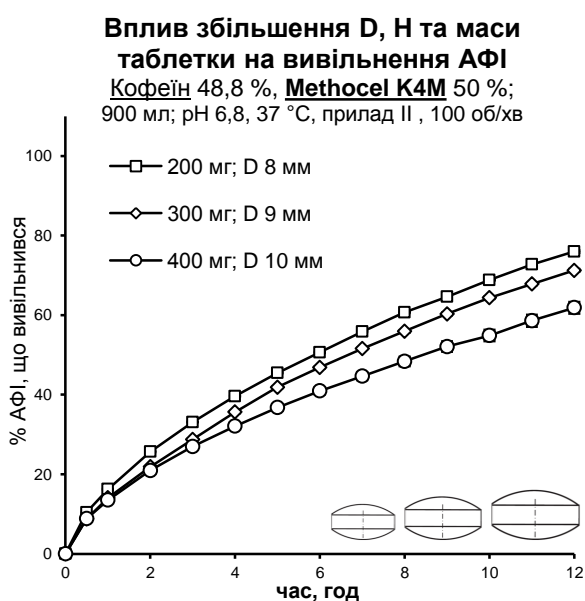


Рис. 6.9. Вплив збільшення маси та розміру таблеток з Methocel K4M на

вивільнення: A) TMZ•2HCl; B) кофеїну

Пряма залежність співвідношення M_t/S від \sqrt{t} свідчить про дифузійний характер вивільнення $TMZ \cdot 2HCl$ та кофеїну (рис. 6.10).

Таблиця 6.8

**Кінетика вивільнення $TMZ \cdot 2HCl$ та кофеїну із матричних таблеток з
Kollidon SR**

№ складу	P 6.19		P 6.20		P 6.21		P 6.22		P 6.23		P 6.24	
АФІ	TMZ•2HCl						Кофеїн					
Діаметр та висота табл.	200 мг; D 8 мм		300 мг; D 9 мм		400 мг; D 10 мм		200 мг; D 8 мм		300 мг; D 9 мм		400 мг; D 10 мм	
Час, г	M.V.	S.D.	M.V.	S.D.	M.V.	S.D.	M.V.	S.D.	M.V.	S.D.	M.V.	S.D.
0,5	37,3	0,1	33,8	0,1	30,7	0,5	15,6	0,3	13,8	0,1	12,3	0,1
1	52,0	0,4	46,2	0,3	42,5	0,5	22,7	0,3	19,6	0,0	18,3	0,2
2	70,2	0,4	61,8	0,3	57,6	0,5	32,5	0,4	28,9	0,0	26,2	0,2
3	81,9	0,5	72,4	0,4	68,0	0,4	40,9	0,3	36,0	0,1	32,6	0,2
4	88,5	0,4	80,2	0,4	75,7	0,3	47,4	0,3	41,8	0,0	38,2	0,2
5	92,1	0,4	85,8	0,3	81,7	0,2	52,6	0,3	46,2	0,0	42,9	0,2
6	94,2	0,5	89,6	0,3	86,3	0,3	57,1	0,2	50,7	0,1	47,2	0,2
7	95,3	0,7	92,3	0,2	89,6	0,2	60,4	0,2	54,2	0,1	50,5	0,1
8	96,2	0,6	94,3	0,2	92,0	0,1	64,3	0,2	57,8	0,1	53,8	0,1
9	96,8	0,6	95,4	0,1	93,8	0,1	67,5	0,1	60,9	0,1	56,5	0,1
10	37,3	0,1	33,8	0,1	30,7	0,5	70,8	0,0	64,0	0,2	59,5	0,3
11	52,0	0,4	46,2	0,3	42,5	0,5	73,4	0,1	66,2	0,1	61,8	0,4
12	70,2	0,4	61,8	0,3	57,6	0,5	75,3	0,1	69,3	0,2	64,5	0,3
13	81,9	0,5	72,4	0,4	68,0	0,4	76,6	0,1	70,7	0,2	66,8	0,3

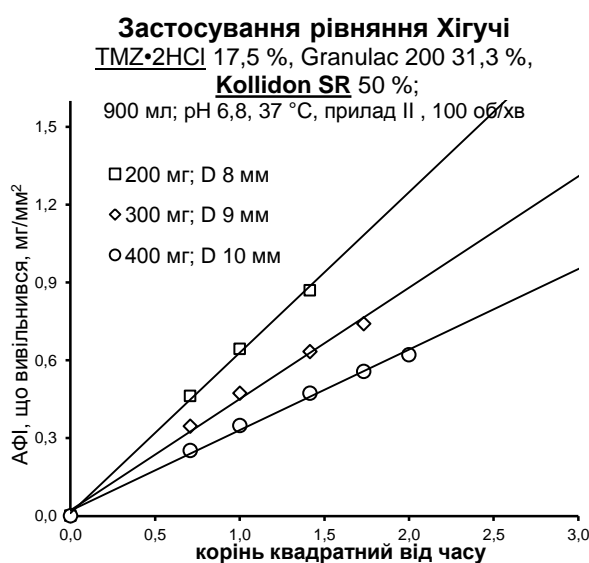
Таблиця 6.9

**Кінетика вивільнення $TMZ \cdot 2HCl$ та кофеїну з матричних таблеток
Methocel K4M**

№ складу	P 6.25		P 6.26		P 6.27		P 6.28		P 6.29		P 6.30	
АФІ	TMZ•2HCl						Кофеїн					
Діаметр та висота табл.	200 мг; D 8 мм		300 мг; D 9 мм		400 мг; D 10 мм		200 мг; D 8 мм		300 мг; D 9 мм		400 мг; D 10 мм	
Час, год	M.V.	S.D.	M.V.	S.D.	M.V.	S.D.	M.V.	S.D.	M.V.	S.D.	M.V.	S.D.
0,5	26,9	0,6	23,9	0,1	21,8	0,5	10,4	0,1	8,8	0,1	8,8	0,0
1	38,7	0,6	34,3	0,1	32,3	0,5	16,2	0,1	14,1	0,1	13,5	0,0

№ складу	P 6.25		P 6.26		P 6.27		P 6.28		P 6.29		P 6.30	
	M.V.	S.D.	M.V.	S.D.	M.V.	S.D.	M.V.	S.D.	M.V.	S.D.	M.V.	S.D.
2	54,8	0,8	48,9	0,1	47,4	0,6	25,6	0,1	21,9	0,1	20,9	0,2
3	67,0	0,5	60,2	0,0	58,5	0,6	33,1	0,1	28,8	0,2	27,0	0,1
4	76,0	0,6	69,1	0,2	68,2	0,5	39,6	0,1	35,6	0,3	32,1	0,4
5	82,7	0,5	76,3	0,2	75,6	0,5	45,5	0,1	41,9	0,2	36,7	0,6
6	87,8	0,3	82,1	0,4	81,0	0,4	50,6	0,1	46,9	0,3	40,9	0,8
7	91,1	0,4	86,6	0,5	85,5	0,3	55,8	0,1	51,6	0,2	44,7	1,0
8	93,3	0,2	89,9	0,6	88,8	0,2	60,7	0,1	55,9	0,3	48,4	1,1
9	95,0	0,3	92,4	0,6	91,2	0,2	64,6	0,2	60,3	0,3	52,1	1,3
10	96,1	0,4	94,2	0,5	92,9	0,2	68,8	0,2	64,4	0,3	54,9	1,4
12	97,6	0,5	96,5	0,6	95,0	0,1	76,0	0,3	71,3	0,3	61,9	1,5

Залежність $(M_t/S)/\sqrt{t}$ від S/V , отримана після застосування рівняння Лапідуса та Лорді до вивільнення $TMZ \cdot 2HCl$ та кофеїну (рис. 6.12) з матричних таблеток Ethocel 10, Kollidon SR, Methocel K4M, свідчить, що дифузійне вивільнення $TMZ \cdot 2HCl$ та кофеїну знаходиться у близькій до лінійної залежності від початкового співвідношення S/V , згідно рівняння Лапідуса та Лорді

A) $TMZ \cdot 2HCl$ 

B) Кофеїн

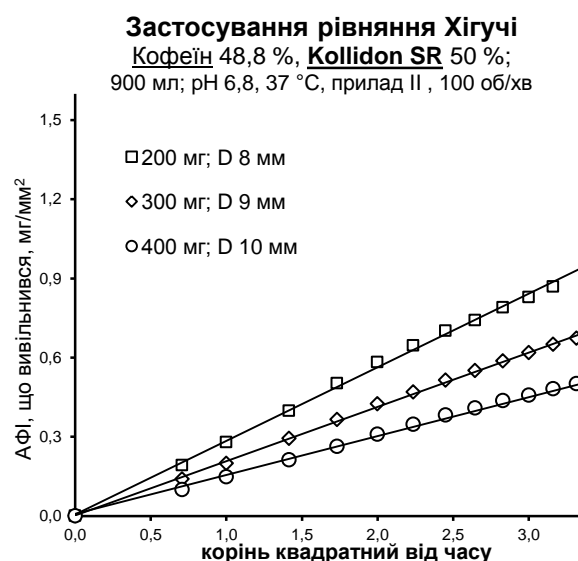
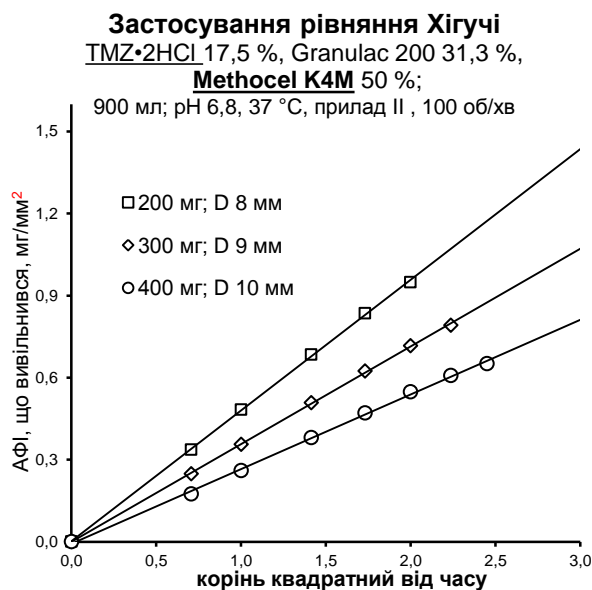


Рис. 6.10. Застосування рівняння Хігучі до вивільнення із матричних таблеток з Kollidon SR: А) $TMZ \cdot 2HCl$; В) кофеїну

А) $\text{TMZ}\cdot 2\text{HCl}$ 

В) Кофеїн

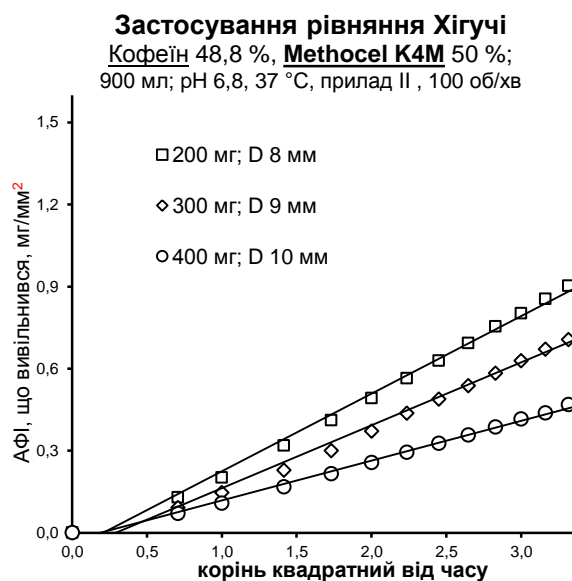


Рис. 6.11. Застосування рівняння Хігучі до вивільнення із матричних таблеток з Methocel K4M: А) $\text{TMZ}\cdot 2\text{HCl}$; В) кофеїну

збільшення початкового діаметру таблетки від 8 до 9 та 10 мм і одночасного збільшення маси таблетки від 200 до 300 та 400 мг призвело до зменшення співвідношення S/V : $1,1 < 1,2 < 1,3 \text{ мм}^2/\text{мм}^3$, відповідно до діаметру таблеток (табл. 6.12).

Таблиця 6.10

Застосування рівняння Хігучі до вивільнення $\text{TMZ}\cdot 2\text{HCl}$ та кофеїну із матричних таблеток з Kollidon SR

№ складу	Р 6.19	Р 6.20	Р 6.21	Р 6.22	Р 6.23	Р 6.24
АФІ	$\text{TMZ}\cdot 2\text{HCl}$			Кофеїн		
Діаметр та висота табл.	200 мг; D 8 мм	300 мг; D 9 мм	400 мг; D 10 мм	200 мг; D 8 мм	300 мг; D 9 мм	400 мг; D 10 мм
\sqrt{t}	M.V.	M.V.	M.V.	M.V.	M.V.	M.V.
0,7	0,46	0,35	0,25	0,19	0,14	0,10
1,0	0,64	0,47	0,35	0,28	0,20	0,15
1,4	0,87	0,63	0,47	0,40	0,29	0,21
1,7	-	0,74	0,56	0,50	0,37	0,26
2,0	-	-	0,62	0,58	0,42	0,31

Продовження табл. 6.10

№ складу	P 6.19	P 6.20	P 6.21	P 6.22	P 6.23	P 6.24
АФІ	TMZ•2HCl			Кофеїн		
\sqrt{t}	M.V.	M.V.	M.V.	M.V.	M.V.	M.V.
2,2	-	-	-	0,65	0,47	0,35
2,4	-	-	-	0,70	0,51	0,38
2,6	-	-	-	0,74	0,55	0,41
2,8	-	-	-	0,79	0,59	0,44
3,0	-	-	-	0,83	0,62	0,46
3,2	-	-	-	0,87	0,65	0,48

Таблиця 6.11

**Застосування рівняння Хігучі до вивільнення TMZ•2HCl та кофеїну із
матричних таблеток з Methocel K4M**

№ складу	P 6.25	P 6.26	P 6.27	P 6.28	P 6.29	P 6.30
АФІ	TMZ•2HCl			Кофеїн		
Діаметр та висота табл.	200 мг; D 8 мм	300 мг; D 9 мм	400 мг; D 10 мм	200 мг; D 8 мм	300 мг; D 9 мм	400 мг; D 10 мм
\sqrt{t}	M.V.	M.V.	M.V.	M.V.	M.V.	M.V.
0,7	0,34	0,25	0,18	0,13	0,09	0,07
1,0	0,48	0,36	0,26	0,20	0,15	0,11
1,4	0,68	0,51	0,38	0,32	0,23	0,17
1,7	0,84	0,62	0,47	0,41	0,30	0,22
2,0	0,95	0,72	0,55	0,49	0,37	0,26
2,2	-	0,79	0,61	0,56	0,44	0,29
2,4	-	-	0,65	0,63	0,49	0,33
2,6	-	-	-	0,69	0,54	0,36
3,0	-	-	-	0,80	0,63	0,42
3,3	-	-	-	0,90	0,71	0,47

Пряма залежність співвідношення M_t/S від \sqrt{t} , відповідно до рівняння 2, свідчить про дифузійний характер вивільнення TMZ•2HCl та кофеїну (табл. 6.12, рис. 6.12).

Залежність $(M_t/S)/\sqrt{t}$ від S/V , отримана після застосування рівняння Лапідуса та Лорді до вивільнення $TMZ \cdot 2HCl$ і кофеїну з матричних таблеток Kollidon SR, Methocel K4M, свідчить, що дифузійне вивільнення $TMZ \cdot 2HCl$ та кофеїну знаходиться у близькій до лінійної залежності від початкового співвідношення S/V , згідно рівняння Лапідуса та Лорді.

За матеріалами розділу опубліковано роботи [217, 218].

Таблиця 6.12

Вплив зміни діаметру і маси таблеток на S/V та вивільнення АФІ

Матрико- утворювач	Діаметр, мм	Маса таблетки, мг	TMZ•2HCl		Кофеїн	
			S/V,	*M _{t=2} ,	S/V,	M _{t=2} ,
			мм ² /мм ³	%	мм ² /мм ³	%
Kollidon SR	8	200	0,94	18,1	0,93	23,0
	9	300	0,84	15,5	0,82	20,4
	10	400	0,74	14,8	0,74	18,6
Methocel K4M	8	200	0,94	38,8	0,93	49,7
	9	300	0,83	34,6	0,82	43,7
	10	400	0,74	33,5	0,75	40,8

*M_{t=2}, % – кількість АФІ, що вивільнилась через 2 години тесту «Розчинення»

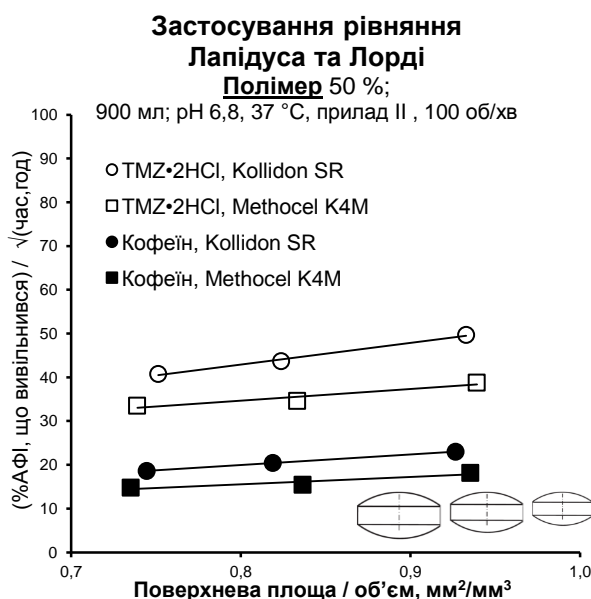


Рис. 6.12. Вплив зміни діаметру і маси таблеток на S/V та вивільнення 3 матричних таблеток $TMZ \cdot 2HCl$ і кофеїну

Висновки до розділу 6

1. Встановлено, що збільшення діаметру та зменшення висоти таблетки без зміни її маси супроводжується збільшенням співвідношення поверхневої площі до об'єму таблеток (S/V). Незалежно від здатності до набухання та розчинності матриксоутворювачів Ethocel 10, Kollidon SR, Methocel K4M і розчинності АФІ, дифузійне вивільнення $TMZ \cdot 2HCl$ і кофеїну знаходиться у близькій до лінійної залежності від початкового співвідношення S/V .

2. Встановлено, що збільшення маси та розміру таблетки супроводжується зменшенням співвідношення S/V . Незалежно від розчинності матриксоутворювачів Kollidon SR та Methocel K4M і розчинності АФІ, дифузійне вивільнення $TMZ \cdot 2HCl$ і кофеїну зменшувалося зі зменшенням початкового співвідношення S/V та знаходиться у близькій до лінійної залежності від початкового співвідношення S/V .

3. Доведено, 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* та, як наслідок, *in vivo* кінетики вивільнення АФІ.

РОЗДІЛ 7
ВПЛИВ МЕХАНІЧНОГО НАВАНТАЖЕННЯ НА КІНЕТИКУ
ВИВІЛЬНЕННЯ ТРИМЕТАЗИДИНУ ДИГІДРОХЛОРИДУ.
ОБҐРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ МАТРИЧНИХ ТАБЛЕТОК
ТРИМЕТАЗИДИНУ ДИГІДРОХЛОРИДУ

7.1. Вивчення впливу комбінації полімерів Methocel K та різних типів наповнювачів на стійкість матричних таблеток триметазидину дигідрохлориду до механічного впливу, що імітує механічне навантаження антрального відділу шлунка

Тест «Розпадання таблеток» – добре відомий, доступний, легкий у використанні та стандартизований фармакопейний тест. Робоча частина приладу – «кошик» складається з шести відділень, кожне відділення – трубка, що знизу обмежена металевою сіткою. В кожне відділення кладуть досліджувану таблетку та, в нашому випадку, стандартний диск. Кошик занурюють у рідину (37 °C), де він зазнає вертикальні обернено-поступальні рухи з частотою 30 ± 2 циклів за хвилину. Імпульсне навантаження під час тесту «Розпадання таблеток» з використанням дисків становить близько 0,31 Н [189], що співставно з механічним впливом перистальтичних скорочень антрального відділу шлунка (до 0,65 Н) [185].

Під час проходження через шлунково-кишковий тракт матричні таблетки зазнають деструктивного механічного впливу з боку антрального відділу шлунка. Фармакопейний тест «Розпадання таблеток» з використанням дисків було обрано для імітації деструктивного механічного впливу з боку антрального відділу шлунка. Methocel K, гідроксипропілметилцелюлоза зі ступенем заміщення на -CH₃ радикал 19-24 % та на -CH₂CH(OH)CH₃ радикал – 7-12 %, є найпоширенішим розчинним матриксоутворювачем. Існують різні типи Methocel K, що відрізняються за молекулярною масою і в'язкістю розчинів, які утворюють (табл. 3.1.). З метою оцінки впливу комбінації типів Methocel K на стійкість

таблеток до навантаження було виготовлено матричні таблетки з модельною легкокорозчинною субстанцією триметазидину дигідрохлоридом (TMZ•2HCl), різним співвідношенням типів Methocel K (K4M та K100LV), наповнювачем Granulac 200, Avicel PH-101 та Emcompress.

За результатами попередніх досліджень під час дослідження ерозії матричних таблеток з розчинними матриксоутворювачами без впливу гідродинамічних сил (рис. 3.4) та тесту «Розчинення» (рис. 3.7) було з'ясовано, що при використанні K100LV ерозія матричних таблеток та вивільнення TMZ•2HCl проходили швидше, ніж при використанні Methocel з більшою молекулярною масою, що узгоджується зі збільшенням в'язкості розчинів цих полімерів від K100LV до K4M. Відповідно до цих результатів було сформовано припущення, що матричні таблетки з використанням K100LV менш стійкі до механічного впливу перистальтики шлунка.

Здійснена порівняльна оцінка впливу комбінації Metocel K4M та K100LV в співвідношенні 7:3, 8:2, 9:1 та тільки Metocel K4M у якості матриксоутворювача на стійкість матричних таблеток TMZ•2HCl до впливу імітованого навантаження з боку антрального відділу шлунка в середовищі 0,1 Н кислоти хлористоводневої. З'ясовано, що час до повного розпадання матричних таблеток збільшується на 2,5 години при збільшенні вмісту Metocel K4M від 7 до 9 частин та до 4,5 годин при використанні тільки Metocel K4M (рис. 7.1, табл. 7.1).

Таблиця 7.1

Час до повної ерозії матричних таблеток Methocel K під час тесту «Розпадання таблеток» з використанням дисків у середовищі 0,1 Н розчину кислоти хлористоводневої

Номер складу таблеток	P 7.1		P 7.2		P 7.3		P 7.4	
	M.V.	S.D.	M.V.	S.D.	M.V.	S.D.	M.V.	S.D.
Матриксоутворювач	K4M / K100LV (7:3)		K4M / K100LV (8:2)		K4M / K100LV (9:1)		K4M	
Час до повного розпадання, г	5,5	0,5	7,5	0,5	8	1	10	1

Розпадання матричних таблеток у кошиках з дисками:
Вплив комбінації полімерів на ерозію таблеток
 TMZ•2HCl 17,5 %, Granulac 200 31,3 %, Methocel 50 %;
 200 мг, D 8 мм, 0,1 Н, 37 °С, розчин кислоти хлористоводневої (рН 1)

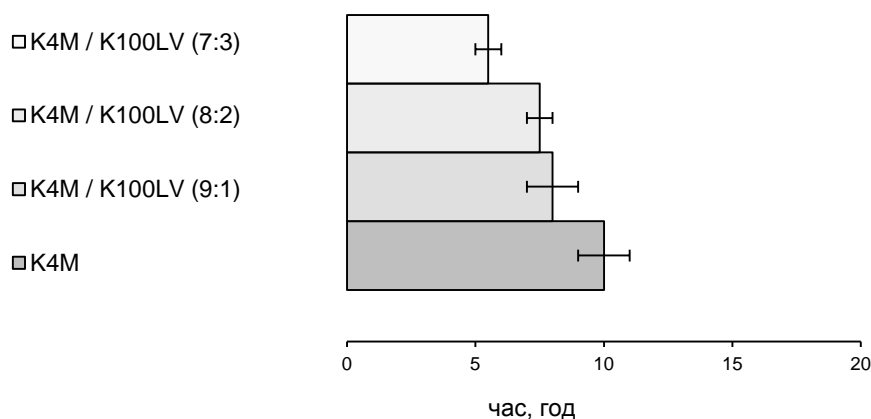


Рис. 7.1. Час до повної ерозії матричних таблеток з Methocel K під час тесту «Розпадання таблеток» з використанням дисків у середовищі 0,1 Н розчину кислоти хлористоводневої

Здійснена порівняльна оцінка впливу наповнювачів Granulac 200, Avicel PH-101 та Emcompress на стійкість таблеток з Methocel K4M (у якості матриксоутворювача) до імітованого навантаження з боку антрального відділу шлунка в середовищі 0,1 Н кислоти хлористоводневої. З'ясовано, що час до повного розпадання матричних таблеток збільшується на 3 години при використанні нерозчинного наповнювача Emcompress у порівнянні з розчинним Granulac 200, та на 4,5 години при використанні набухаючого наповнювача Avicel PH-101 у порівнянні з розчинним Granulac 200 (рис. 7.2, табл. 7.2).

Таблиця 7.2

Час до повної ерозії матричних таблеток Methocel K з різними типами наповнювачів під час тесту «Розпадання таблеток» з використанням дисків у середовищі 0,1 Н розчину кислоти хлористоводневої

Номер складу таблеток	P 7.4		P 7.5		P 7.6	
	M.V.	S.D.	M.V.	S.D.	M.V.	S.D.
Матриксоутворювач	Granulac 200		Emcompress		Avicel PH-101	
Час до повного розпадання, г	10	1	13	1	14,5	1

Розпадання матричних таблеток у кошиках з дисками:
Вплив типу наповнювача на ерозію таблеток
 TMZ·2HCl 17,5 %, Наповнювач 31,3 %, Methocel K4M 50 %;
 200 мг, D 8 мм; 0,1 Н, 37 °С, розчин кислоти хлористоводневої (рН 1)

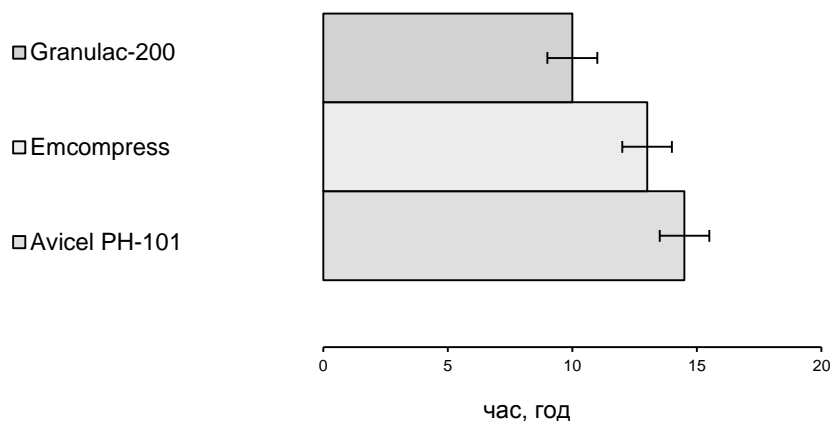


Рис. 7.2. Час до повної ерозії матричних таблеток Methocel K4M з різними типами наповнювачів під час тесту «Розпадання таблеток» з використанням дисків у середовищі 0,1 Н розчину кислоти хлористоводневої

Таким чином, при збільшенні концентрації більш в'язкого полімеру та при заміні розчинного наповнювача на нерозчинний або набухаючий наповнювач підвищується стійкість матричних таблеток триметазидину дигідрохлориду до механічного впливу перистальтичних скорочень антрального відділу шлунка.

7.2. Вивчення впливу матриксоутворювача на стійкість матричних таблеток триметазидину дигідрохлориду до механічного навантаження, що імітує механічний вплив пілоричного сфінктера

Евакуація рідини зі шлунка відбувається за рахунок скорочення шлунка та утворення градієнта тиску між шлунком і 12-палою кишкою за рахунок скорочень в антральному відділі шлунка, де перистальтика посилюється у напрямку до пілоричного сфінктера. Під час стискання пілоричного сфінктера таблетка, що в ньому опиняється, зазнає механічного впливу 1,2-1,89 Н [186], а після цього або проходить далі через пілоричний сфінктер до 12-палої кишки, або виштовхується

назад у шлунок та зазнає повторного впливу перистальтичних скорочень антрального відділу шлунка (рис. 1.2).

Для оцінки впливу різних матриксуотворювачів та наповнювачів на стійкість матричних таблеток до механічного навантаження, що імітує механічний вплив пілоричного сфінктера, під час тесту «Розчинення» таблетку виймали з середовища розчинення (0,1 Н розчин кислоти хлористоводневої) та піддавали її механічному навантаженню в 2 Н протягом однієї хвилини, після чого таблетку повертали у середовище розчинення.

Для порівняння впливу матриксуотворювачів було використано нерозчинний ненабухаючий Ethocel 10, нерозчинний набухаючий Kollidon SR та розчинний набухаючий Methocel K4M. Згідно з експериментальними даними (рис. 7.3, табл. 7.3), механічне навантаження після першої, другої та четвертої годин тесту «Розчинення» не мало впливу на кінетику вивільнення триметазидину дигідрохлориду з таблеток, що містили матриксуотворювач Ethocel 10. Такий результат може бути пояснений тим, що вивільнення АФІ з цих матричних таблеток відбувається за рахунок дифузії крізь пори таблетки, яка містить 50 % Ethocel 10 та має міцний матричний каркас, що не зазнав деформації при

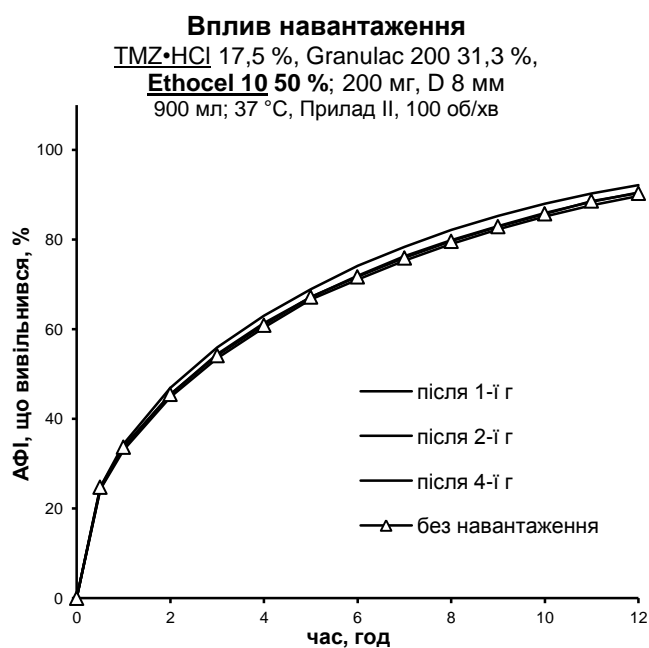


Рис. 7.3. Вплив навантаження на вивільнення TMZ·2HCl з матричних таблеток з матриксуотворювачем у середовищі 0,1 Н розчину кислоти хлористоводневої

Вплив механічного навантаження на вивільнення TMZ•2HCl з таблеток з матриксуотворювачем Ethocel 10 у середовищі 0,1 Н розчину кислоти хлористоводневої

Номер складу таблеток	Р 7.7			
АФІ	TMZ•2HCl			
Прикладення навантаження	Відсутнє	Після 1-ї години	Після 2-ї години	Після 4-ї години
Час, г	M.V.	M.V.	M.V.	M.V.
0,5	24,8	24,4	24,3	24,8
1	33,7	33,8	33,1	34,5
2	45,5	45,4	44,9	46,9
3	54,1	54,4	53,5	55,9
4	60,9	61,4	60,3	63,0
5	67,2	67,2	66,6	69,0
6	71,7	72,0	71,1	74,1
7	75,9	76,3	75,3	78,4
8	79,6	79,9	79,0	82,1
9	82,9	83,0	82,3	85,3
10	85,7	85,9	85,1	88,0
11	88,6	88,4	87,6	90,3
12	90,3	90,5	89,7	92,2

механічному навантаженні. Таким чином, після механічного навантаження та повернення таблетки у середовище розчинення умови не змінилися – ані поверхнева площа таблетки, ані довжина дифузійних шляхів.

При використанні нерозчинного набухаючого матриксуотворювача Kollidon SR був помітним вплив механічного навантаження після четвертої години тесту «Розчинення» на кінетику вивільнення триметазидину дигідрохлориду (рис. 7.4, табл. 7.4). Отриманий результат може бути пояснений тим, що матриксуотворювач Kollidon SR протягом тесту «Розчинення» набухає і стає еластичним. Під впливом механічного навантаження еластична таблетка стискається до фронту набухання, а після зняття навантаження відновлює свою

форму протягом декількох хвилин. Таким чином, для розчиненого АФІ скорочується дифузійний шлях від фронту дифузії до поверхні таблетки, що пришвидшує вивільнення, або розчинений АФІ потрапляє у середовище за рахунок витискання його з пластичної матриці при механічному надавлюванні.

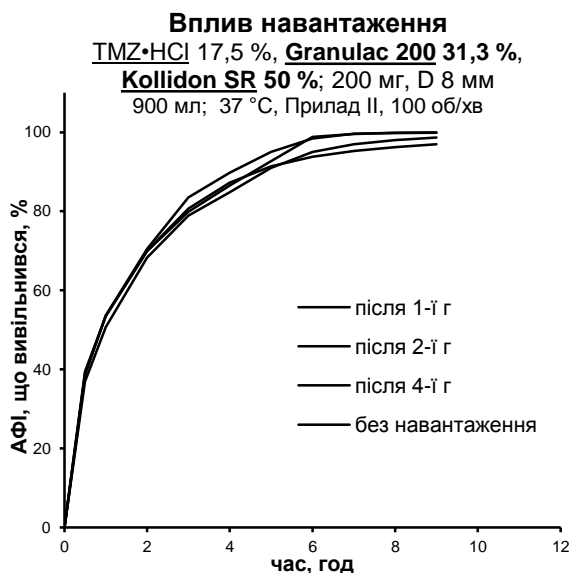


Рис. 7.4. Вплив навантаження на вивільнення TMZ·2HCl із таблеток з Kollidon SR у середовищі 0,1 Н розчину кислоти хлористоводневої

Таблиця 7.4

Вплив навантаження на вивільнення TMZ·2HCl із таблеток з Kollidon SR у середовищі 0,1 Н розчину кислоти хлористоводневої

АФІ / Номер складу	TMZ·2HCl / P 7.8			
Прикладення навантаження	Відсутнє	Після 1-ї години	Після 2-ї години	Після 4-ї години
Час, год	M.V.	M.V.	M.V.	M.V.
0,5	38,7	37,0	38,7	39,5
1	53,6	50,7	53,6	53,5
2	70,0	68,3	70,5	69,9
3	80,7	78,9	83,5	79,9
4	87,2	84,8	89,8	86,5
5	91,3	91,0	95,0	92,7
6	93,8	95,0	98,4	98,8
7	95,3	97,0	99,7	99,6
8	96,2	98,0	99,8	99,9
9	96,9	98,7	99,9	100,0

При використанні розчинного набухаючого матриксуотворювача Methocel K4M вплив механічного навантаження помітний вже після 1-ої години.

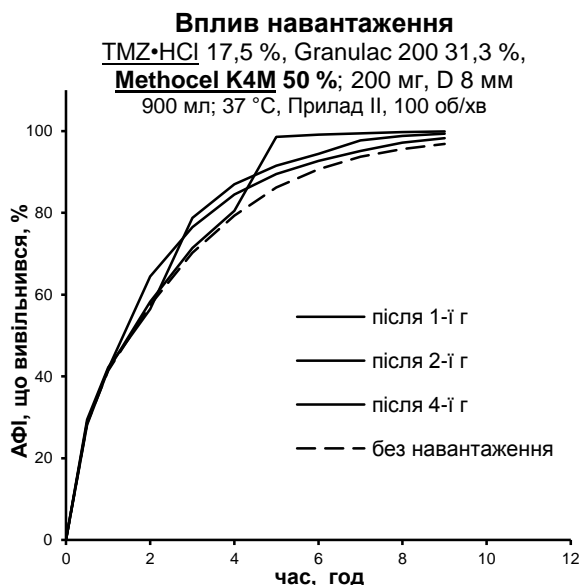


Рис. 7.5. Вплив навантаження на вивільнення TMZ•2HCl із таблеток з Methocel K4M у середовищі 0,1 Н розчину кислоти хлористоводневої

Таблиця 7.5

Вплив навантаження на вивільнення TMZ•2HCl із матричних таблеток з Methocel K4M у середовищі 0,1 Н розчину кислоти хлористоводневої

Номер складу таблеток	Р 7.9			
	TMZ•2HCl			
АФІ	Відсутнє	Після 1-ї години	Після 2-ї години	Після 4-ї години
Прикладення навантаження				
Час, год	М.В.	М.В.	М.В.	М.В.
0,5	28,5	28,8	29,5	28,2
1	41,4	41,9	42,3	41,7
2	57,5	64,5	56,5	58,3
3	70,3	76,5	78,8	71,4
4	79,3	84,5	87,0	80,5
5	86,3	89,5	91,5	98,6
6	90,7	92,7	94,4	99,1
7	93,7	95,2	97,8	99,5
8	95,6	97,2	98,8	99,8
9	96,9	98,3	99,4	99,9

Під час навантаження таблетки зазнавали пластичної деформації. Гель на поверхні матричних таблеток Methocel K4M легко піддається впливу механічних втручань. Так, раніше було продемонстровано, що вивільнення триметазидину дигідрохлориду збільшується навіть при підвищенні швидкості обертання лопаті з 50 об/хв (рис. 3.9, табл. 3.7) до 100 об/хв (рис. 3.8, табл. 3.6). За рахунок сплющування таблетки – незворотної пластичної деформації, збільшувалася поверхнева площа таблетки, та, відповідно, збільшувалося співвідношення поверхневої площі до об'єму таблетки, що стало причиною пришвидшення вивільнення АФІ. Збільшення впливу механічного навантаження на кінетику вивільнення АФІ з матричної таблетки з Methocel K4M від навантаження після першої години до навантаження після другої і четвертої годин можна пояснити товщиною шару гелю. Чим довше таблетка пробула у середовищі розчинення, тим глибше пересунувся фронт набухання до центру таблетки і став товстішим шар гелю, тим більшої деформації зазнала матрична таблетка і більшим стало співвідношення S/V .

7.3. Вивчення впливу різних типів наповнювачів на стійкість матричних таблеток триметазидину дигідрохлориду з матриксоутворювачем Kollidon SR до механічного навантаження, що імітує навантаження пілоричного сфінктера, у порівнянні з кофеїном

Для порівняння впливу наповнювачів у складі таблеток з модельними субстанціями триметазидину дигідрохлориду (620 мг/мл) та кофеїну (20 мг/мл) з нерозчинним набухаючим матриксоутворювачем Kollidon SR було використано: розчинний Granulac 200 (210 мг/мл), набухаючий Avicel PH-101 та нерозчинний Emcompress. Оскільки кофеїн має меншу розчинність ніж триметазидину дигідрохлорид, то швидкість переміщення фронту дифузії та набухання в таблетках з цими модельними субстанціями теж була різною. Тому додаткове використання, окрім триметазидину дигідрохлориду, субстанції кофеїну обумовлене бажанням порівняти вплив механічного навантаження, що імітує

механічний вплив пілоричного сфінктера, на таблетки з різною динамікою пререміщення фронту набухання – з різною товщиною шару набухлого Kollidon SR.

А) $\text{TMZ} \cdot 2\text{HCl}$

В) Кофеїн

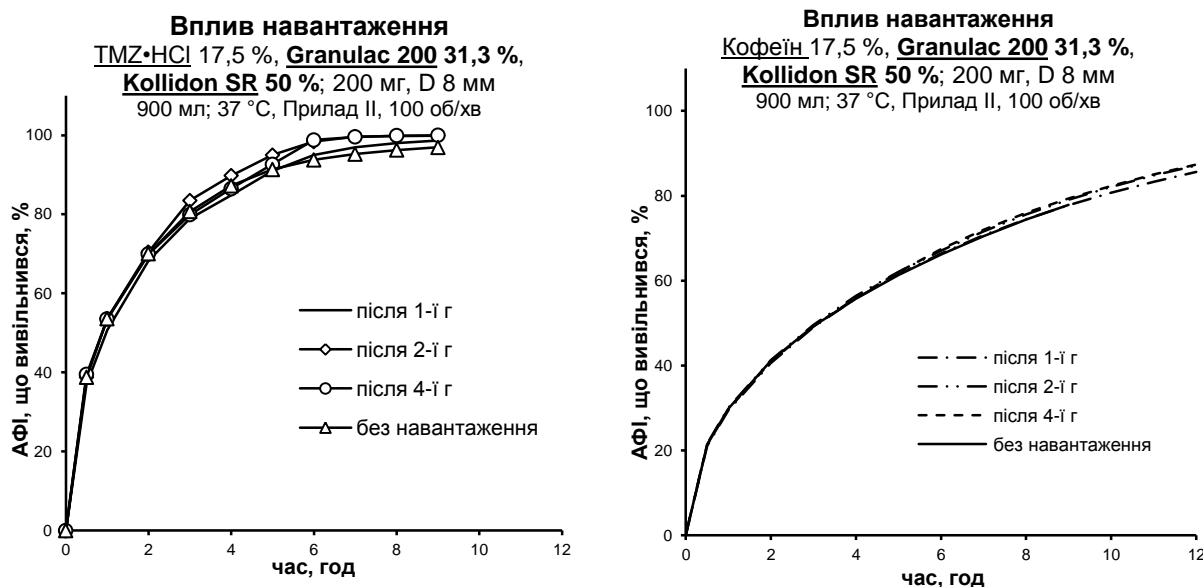


Рис. 7.6. Вплив навантаження на вивільнення з матричних таблеток на основі Kollidon SR з наповнювачем Granulac 200 у середовищі 0,1 Н розчину кислоти хлористоводневої: А) $\text{TMZ} \cdot 2\text{HCl}$; В) кофеїну

При використанні наповнювача Granulac 200 механічне навантаження після другої і четвертої годин тесту «Розчинення» мало незначний вплив на кінетику вивільнення триметазидину та практично не вплинуло на кінетику вивільнення кофеїну (рис. 7.6, табл. 7.6). Таким чином, можна зробити висновок, що чим більшим є шар гідратованого набухлого матриксоутворювача Kollidon SR, тим більший вплив має механічне навантаження на кінетику вивільнення АФІ. Це опосередковано підтверджує наведене вище припущення про те, що вивільнення пришвидшується за рахунок скорочення шляху дифузії або розчинений АФІ потрапляє у середовище за рахунок його витискання з пластичної матриці при механічному надавлюванні.

У порівнянні з Granulac 200 використання Avicel-101 зменшує вплив механічного навантаження на кінетику вивільнення $\text{TMZ} \cdot 2\text{HCl}$ з таблетки після

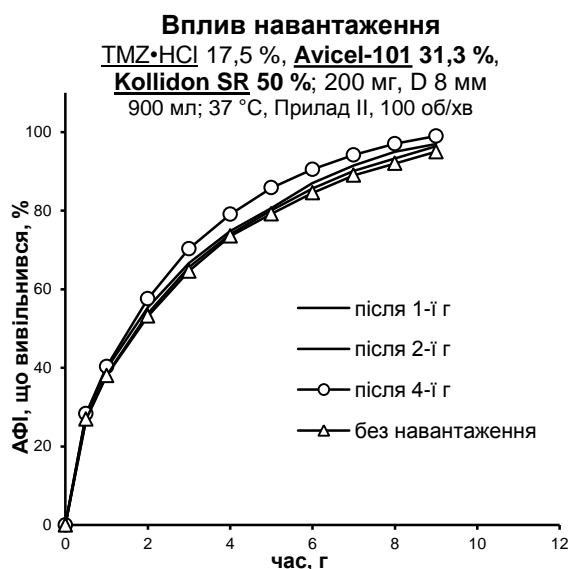
другої години і стає помітним при навантаженні після четвертої години тесту «Розчинення» (рис. 7.7, табл. 7.7).

Таблиця 7.6

Вплив навантаження на вивільнення TMZ•2HCl та кофеїну з матричних таблеток на основі Kollidon SR з наповнювачем Granulac 200 у середовищі 0,1 Н розчину кислоти хлористоводневої

Номер складу таблеток	Р 7.8				Р 7.10			
	TMZ•2HCl				Кофеїн			
АФІ	Від-сутнє	Після 1-ї години	Після 2-ї години	Після 4-ї години	Від-сутнє	Після 1-ї години	Після 2-ї години	Після 4-ї години
Прикладення навантаження	М.В.	М.В.	М.В.	М.В.	М.В.	М.В.	М.В.	М.В.
Час, год	М.В.	М.В.	М.В.	М.В.	М.В.	М.В.	М.В.	М.В.
0,5	38,7	37,0	38,7	39,5	21,4	21,0	21,6	21,4
1	53,6	50,7	53,6	53,5	29,8	29,4	30,0	29,7
2	70,0	68,3	70,5	69,9	41,1	40,6	41,3	41,0
3	80,7	78,9	83,5	79,9	49,2	49,0	49,5	49,2
4	87,2	84,8	89,8	86,5	55,8	55,8	56,4	56,0
5	91,3	91,0	95,0	92,7	61,3	61,5	62,1	62,0
6	93,8	95,0	98,4	98,8	66,2	66,4	67,1	67,4
7	95,3	97,0	99,7	99,6	70,5	70,7	71,6	72,0
8	96,2	98,0	99,8	99,9	74,4	74,4	75,6	76,0
9	96,9	98,7	99,9	100,0	77,8	77,8	79,1	79,4
10	-	-	-	-	-	80,7	82,1	82,3
11	-	-	-	-	-	83,3	84,8	85,0
12	-	-	-	-	-	85,6	87,1	87,4

На таблетки з модельною субстанцією кофеїну механічне навантаження, як і у випадку з Granulac 200, практично не вплинуло. Зменшення впливу механічного навантаження на кінетику вивільнення TMZ•2HCl, у порівнянні з Granulac 200, можна пояснити здатністю Avicel-101 до набухання. Набухання часток Avicel-101 у матричній структурі таблеток Kollidon SR з одного боку перешкоджає дифузії АФІ, а з іншого – додає гідратованому набухлому шару додаткової пружності.

А) $\text{TMZ}\cdot 2\text{HCl}$ 

В) Кофеїн

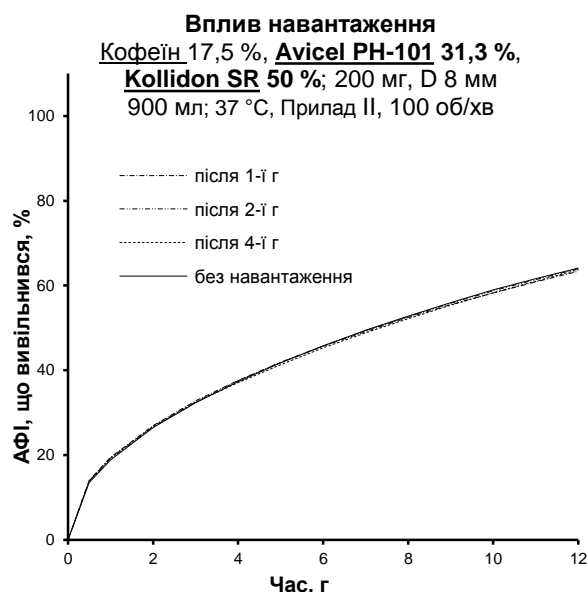


Рис. 7.7. Вплив навантаження на вивільнення з матричних таблеток на основі Kollidon SR з наповнювачем Avicel-101 у середовищі 0,1 Н розчину кислоти хлористоводневої: А) $\text{TMZ}\cdot 2\text{HCl}$; В) кофеїну

Таблиця 7.7

Вплив навантаження на вивільнення $\text{TMZ}\cdot 2\text{HCl}$ та кофеїну з матричних таблеток на основі Kollidon SR з наповнювачем Avicel-101 у середовищі 0,1 Н розчину кислоти хлористоводневої

Номер складу таблеток	Р 7.11				Р 7.12			
	TMZ·2HCl				Кофеїн			
АФІ								
Прикладення навантаження	Відсутнє	Після 1-ї години	Після 2-ї години	Після 4-ї години	Відсутнє	Після 1-ї години	Після 2-ї години	Після 4-ї години
Час, г	M.V.	M.V.	M.V.	M.V.	M.V.	M.V.	M.V.	M.V.
0,5	26,9	27,1	28,3	28,3	13,5	14,1	13,9	13,9
1	38,0	38,2	39,8	40,3	18,9	19,5	19,2	19,3
2	53,2	53,9	55,4	57,6	26,5	26,9	26,7	26,8
3	64,6	65,6	66,7	70,3	32,4	32,8	32,5	32,5
4	73,5	74,0	74,8	79,0	37,3	37,6	37,5	37,1
5	79,2	80,1	80,7	85,8	41,8	41,8	41,9	41,3
6	84,5	85,6	87,0	90,5	45,8	45,7	45,8	45,3
7	89,0	90,1	91,5	94,2	49,4	49,2	49,4	48,9

Продовження табл. 7.7

Номер складу таблеток	Р 7.11				Р 7.12			
АФІ	TMZ•2HCl				Кофеїн			
Прикладення навантаження	Відсутнє	Після 1-ї години	Після 2-ї години	Після 4-ї години	Відсутнє	Після 1-ї години	Після 2-ї години	Після 4-ї години
Час, г	M.V.	M.V.	M.V.	M.V.	M.V.	M.V.	M.V.	M.V.
8	92,0	93,3	95,0	97,0	52,8	52,5	52,7	52,2
9	95,0	96,4	97,0	99,0	56,0	55,5	55,8	55,3
10	-	-	-	-	59,0	58,2	58,7	58,3
11	-	-	-	-	61,6	60,9	61,4	61,0
12	-	-	-	-	64,1	63,4	64,0	63,7

7.4. Обґрунтування складу та технології матричних таблеток триметазидину дигідрохлориду

Для вибору оптимального складу матричних таблеток проведено порівняння кінетики вивільнення триметазидину дигідрохлориду з матричних таблеток Предуктал MR (Preductal MR, реєстраційне посвідчення № UA/3704/02/01 від 28.03.2012; виробництва компанії Les Laboratoires Servier, Франція) та матричних таблеток з різними матриксуотворювачами *in vitro*.

Для виготовлення матричних таблеток (табл. 7.8) використовувалася однакова процедура виготовлення таблеток. Запропоновану технологію виготовлення матричних таблеток, яка передбачає послідовні стадії просіювання, змішування та пресування таблеток – метод прямого пресування можна відносно просто масштабувати до промислових розмірів. Кожне вітчизняне фармацевтичне підприємство що займається виготовленням таблеток має обладнання за допомогою якого можна реалізувати запропоновані технологічні стадії, тому що таке ж обладнання використовується для виробництва тривіальних таблеток з негайним вивільненням АФІ. Окрім можливостей широкого промислового

застосування, метод прямого пресування є найбільш бажаним для виробників таблеток з огляду на відносну простоту виконання, економічність, меншу кількість критичних точок технологічного процесу у порівнянні з методами вологої та сухої грануляції.

Таблиця 7.8

Відсотковий склад матричних таблеток (вага таблетки 200 мг)

Інгредієнти	Вміст компонентів, %		
	P 8.1	P 8.2	P 8.3
Триметазидину дигідрохлорид	17,7	17,7	17,7
Granulac 200	31,1	16,1	16,1
Ethocel Std. 10 FP	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

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

Результати порівняння кінетики вивільнення триметазидину дигідрохлориду *in vitro* (рис. 7.9, табл. 7.10) свідчать про подібність кінетики вивільнення з Preductal MR з гідроксипропілметилцелюлозою у якості матриксоутворювача та з досліджуваних матричних таблеток (табл. 7.9). Коефіцієнт подібності (f_2) при використанні нерозчинного ненабухаючого Ethocel-10 становить 70,6 % (P 8.1), з нерозчинним набухаючим Kollidon SR – 73,3 % (P 8.2), з розчинним набухаючим полімером Methocel K4M – 90,5 % (P 8.3).

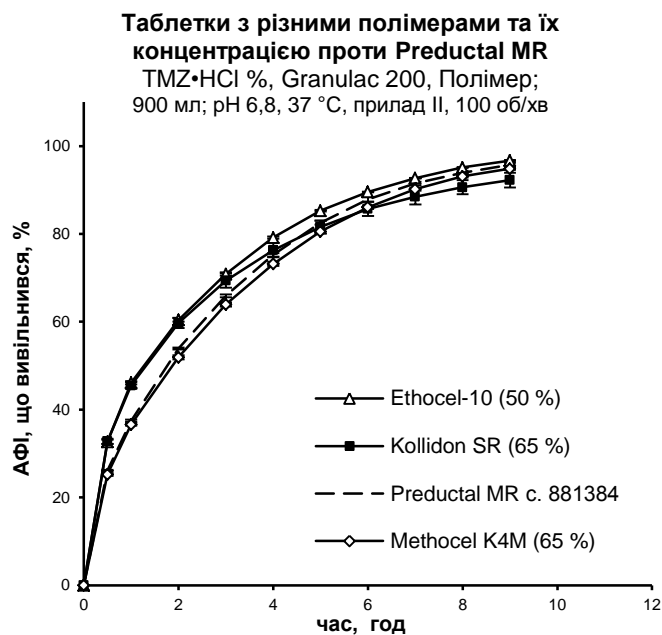


Рис. 7.8. Порівняння кінетики вивільнення TMZ•2HCl з матричних таблеток Preductal MR та таблеток з різними полімерами

З огляду на стійкість матричних таблеток до імітованого механічного навантаження ШКТ, що обговорювалось у підрозділі 7.2, з наведених рецептур таблеток (табл. 7.8 та 7.9, рис. 7.8) для промислового впровадження пропонується склад матричних таблеток, що містить Ethocel-10.

За матеріалами розділу опубліковано роботу [219, 220].

Таблиця 7.9

Порівняння кінетики вивільнення TMZ•2HCl з матричних таблеток Preductal MR та таблеток з різними полімерами

№ складу	P 8.1 Ethocel-10 (50 %)		P 8.2 Kollidon SR (65 %)		P 8.3 Methocel K4M (65 %)		Preductal MR с. 881384	
	M.V.	S.D.	M.V.	S.D.	M.V.	S.D.	M.V.	S.D.
0,5	32,7	0,5	32,8	0,6	25,2	0,3	26,1	0,2
1	46,1	0,4	45,5	0,8	36,6	0,3	37,5	0,2
2	60,4	0,4	59,7	1,2	51,9	0,5	53,9	0,2
3	70,9	0,4	69,4	1,6	63,9	0,5	65,9	0,3
4	79,2	0,2	76,3	1,6	73,2	0,5	75,2	0,4
5	85,3	0,2	81,6	1,5	80,5	0,4	82,6	0,4

№ складу	P 8.1		P 8.2		P 8.3		Preductal MR с. 881384	
	Ethocel-10 (50 %)		Kollidon SR (65 %)		Methocel K4M (65 %)			
Час, год	M.V.	S.D.	M.V.	S.D.	M.V.	S.D.	M.V.	S.D.
6	89,6	0,1	85,7	1,6	86,1	0,3	87,9	0,5
7	92,7	0,1	88,5	1,7	90,2	0,3	91,5	0,4
8	95,1	0,0	90,6	1,6	93,1	0,3	93,9	0,4
9	96,7	0,1	92,3	1,7	94,9	0,3	95,7	0,5

Висновки до розділу 7

1. Встановлено, що у таблетках з 50-відсотковим вмістом матриксуотворювача Methocel K зі збільшенням частки Methocel K100LV від 0 до 3 та відповідним зменшенням частки Methocel K4M зменшується стійкість таблеток до механічного впливу у тесті «Розпадання таблеток». Таким чином, стійкість таблеток до механічного впливу, що імітує механічний вплив перистальтичних скорочень антрального відділу шлунка, зменшується зі збільшенням частки менш в'язкого полімеру Methocel K100LV.

2. Встановлено, що стійкість таблеток з матриксуотворювачем Methocel K4M до механічного впливу у тесті «Розпадання таблеток» у середовищі 0,1 Н розчину кислоти хлористоводневої, при використанні наповнювачів, зменшується в послідовності: Avicel PH-101 > Emcompress > Granulac 200. Таким чином, при заміні розчинного наповнювача на набухаючий, підвищується стійкість матричних таблеток триметазидину дигідрохлориду до механічного навантаження, що імітує механічний вплив перистальтичних скорочень антрального відділу шлунка.

3. Встановлено, що стійкість таблеток до імітованого навантаження, що імітує механічний вплив пілоричного сфінктера, при використанні різних матриксуотворювачів зменшується в послідовності: Ethocel 10 > Kollidon SR > Methocel K4M. Таблетки з нерозчинним ненабухаючим Ethocel 10 не зазнали

впливу від механічного навантаження і зміни кінетики вивільнення триметазидину дигідрохлориду, в той час як вплив навантаження на таблетки з нерозчинним набухаючим матриксуотворювачем Kollidon SR був меншим, ніж вплив на таблетки з розчинним набухаючим Methocel K4M. Також встановлено, що рівень впливу залежить від ступеня гідратації полімеру, тобто чим більшим є шар набухлого полімеру, тим більший вплив механічного навантаження на кінетику вивільнення триметазидину дигідрохлориду.

4. Встановлено, що стійкість таблеток з матриксуотворювачем Kollidon SR до механічного навантаження, що імітує механічний вплив пілоричного сфінктера, при застосуванні різних наповнювачів зменшується в послідовності: Avicel PH-101 > Granulac 200, тобто рівень впливу механічного навантаження на підвищення вивільнення триметазидину дигідрохлориду збільшується від Avicel PH-101 до Granulac 200.

5. Встановлено, що стійкість таблеток з матриксуотворювачем Kollidon SR до механічного навантаження, що імітує механічний вплив пілоричного сфінктера, при використанні різних АФІ, збільшується від триметазидину дигідрохлориду (620 мг/мл) до кофеїну (20 мг/мг). Також встановлено, що кінетики вивільнення кофеїну, незалежно від наповнювача (Emcompress, Avicel PH-101, Granulac 200), практично не зазнали впливу від механічного навантаження.

6. Таким чином розроблено та обґрунтовано фармацевтичну композицію з пролонгованим вивільненням триметазидину дигідрохлориду та відповідну технологію виробництва. Запропонований склад, з етилцелюлозою у якості матриксуотворювача, та відповідна технологія забезпечують підвищену механічну міцність матричних таблеток, яка дозволяє знизити вплив механічного навантаження на кінетику вивільнення триметазидину дигідрохлориду у порівнянні з таблетками на Preductal MR, що містять в якості матриксуотворювача гідроксипропілметилцелюлозу.

ЗАГАЛЬНІ 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 матриксуотворювачів на кінетику вивільнення $\text{TMZ}\cdot 2\text{HCl}$.

– експериментально доведено, що для таблеток з розчинними матриксуотворювачами, 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 матриксуотворювачів на кінетику вивільнення $\text{TMZ}\cdot 2\text{HCl}$ та доведено, що набухання таблеток з матриксуотворювачем 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 матриксуотворювачами 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

TMZ•2HCl. 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 TMZ•2HCl і кофеїну, вивільнення АФІ зменшується зі зменшенням початкового співвідношення S/V. Встановлено, що вивільнення АФІ ($\% / (\text{час, г})^{0,5}$) 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 матриксоутворювача 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 матриксоутворювачем 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 матриксоутворювача на ступінь зміни кінетики вивільнення TMZ•2HCl після одноразового навантаження (2 Н) продовж тесту «Розчинення», що імітує механічне навантаження з боку пілоричного сфінктера. Встановлено, що при використанні різних матриксоутворювачів ступінь впливу механічного навантаження на вивільнення TMZ•2HCl 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 TMZ•2HCl після одноразового навантаження продовж тесту «Розчинення». Встановлено, що при використанні різних наповнювачів ступінь впливу механічного навантаження на вивільнення TMZ•2HCl збільшувався від таблеток з нерозчинним набухаючим Avicel PH-101 до розчинного Granulac 200.

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

– запропоновано та обґрунтовано склад та технологію виготовлення матричних таблеток TMZ•2HCl.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Бачинська І. В. Ішемічна хвороба серця – актуальність, поширеність, вплив на інвалідизацію та смертність. Гострий коронарний синдром – домінантна проблема сучасності: статистичні факти / І. В. Бачинська // Буковинський медичний вісник. – 2013. – № 4, Т. 68. – С. 174-178.
2. Приходько Ю. В. Хроническая ишемическая болезнь сердца в практике терапевта: оптимизация лечебной тактики / Ю. В. Приходько // Мед. газета «Здоров'я України». – 2010. – № 4, Т. 233. – С. 71-72.
3. Рудик Б. І. Вибрані лекції з кардіології. 2-ге вид. – Тернопіль, 2002. – С. 81-89.
4. Воронков Л. Г. Пацієнт із ХСН в Україні: аналіз даних популяції пацієнтів, обстежених у рамках першого національного зрізового дослідження UNIVERS: II. Лікування / Л. Г. Воронков // Серцева недостатність. – 2012. – № 2, Т. 2. – С. 6-13.
5. Жарінов О. Й. Сучасна тактика ведення пацієнтів з ІХС: від точної діагностики до ефективної антиішемічної терапії / О. Й. Жарінов // Мед. газета «Здоров'я України». – 2010. – № 3, Т. 233. – С. 21.
6. Swarbrick J. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. 3-rd Ed. – New York: Taylor & Francis Books, 2007. – P. 1082-1103.
7. Xiaoling Li., Bhaskara R. J. Design of Controlled Release Drug Delivery Systems. – New York: McGraw-Hill Companies. – 2006. – P. 115-120.
8. Kewal K. J. Drug Delivery Systems (Methods in Molecular Biology). – Basel: Humana Press, 2008. – P. 217-238.
9. Crowley P. J. Formulation design: new drugs from old / P.J. Crowley, L.G. Martini // Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies. – 2004. – Vol. 1 – P. 537-542.
10. Nokhodchi A. The Role of Oral Controlled Release Matrix Tablets in Drug Delivery Systems / A. Nokhodchi, S. Raja, P. Patel, K. Asare-Addo // BioImpacts. – 2012. – Vol. 4, № 2. – P. 175-187.

11. Bernardo-Escudero R. Comparison of the pharmacokinetics of a new 15-mg modified-release tablet formulation of metoclopramide versus a 10-mg immediate-release tablet: A single- and multiple-dose, randomized, open-label, parallel-group study in healthy Mexican male volunteers / R. Bernardo-Escudero [et al.] // *Clinical Therapeutics*. – 2011. – Vol. 33, № 5. – P. 630-643.
12. Velasco M. V. In vitro evaluation of SR matrix tabs prepared with new modified polymeric carbohydrates / M. V. Velasco [et al.] // *Int J Pharm*. – 1996. – Vol. 136. – P. 107-115.
13. Perez-Marcos B. Release of propranolol hydrochloride from matrix tablets of HPMC K4M and Carbopol 974 / B. Perez-Marcos [et al.] // *Int J Pharm*. – 1994. – Vol. 111. – P. 251-259.
14. Dimitrov M. Study of Verapamil hydrochloride release from compressed hydrophilic Polyox-WSR tablets / M. Dimitrov, N. Lambov // *Int J Pharm*. – 1999. – Vol. 189. – P. 105-111.
15. Hercules Inc. KLUCEL hydroxypropylcellulose: Physical and Chemical Properties. Product Data. – USA, 2001. Режим доступа: <http://www.ashland.com/>.
16. Sandip B. T. Controlled Release Formulation of Tramadol Hydrochloride Using Hydrophilic and Hydrophobic Matrix System / B.T. Sandip [et al.] // *AAPS PharmSciTech*. – 2003. – Vol. 4. – Article 31. Режим доступа: <http://www.aaps.org/publications/>.
17. Emami J. Formulation of sustained – release lithium carbonate matrix tablets: influence of hydrophilic materials on the release rate and *in vitro-in vivo* evaluation / J. Emami, N. Tavakoli, A. Movahedian // *J Pharm Sci*. – 2004. – Vol. 7. – P. 338-44.
18. Vueba M. L. Influence of cellulose ether polymers on ketoprofen release from hydrophilic matrix tablets / M. L. Vueba [et al.] // *Eur J of Pharm and Biopharm*. – 2004. – Vol. 58. – P. 51-59.
19. Tapia-Albarran M. Effect of formulation and process variables on the release behavior of amoxicillin matrix tablets / M. Tapia-Albarran, L. Villafuerte-Robles // *Drug Dev Ind Pharm*. – 2004. – Vol. 30. – P. 901-908.

20. Al-Saidan S. M. *In vitro* and *in vivo* evaluation of guar gum matrix tablets for oral controlled release of water-soluble diltiazem hydrochloride / S. M. Al-Saidan [et al.] // AAPS Pharm. Sci Tech. – 2005. – Vol. 6. – P. 14-21. Режим доступа: <http://www.aaps.org/publications/>.
21. Nerurkar J. Controlled-release matrix tablets of ibuprofen using cellulose ethers and carrageenans: effect of formulation factors on dissolution rates / J. Nerurkar [et al.] // Eur J Pharm. Biopharm. – 2005. – Vol. 61, № 1-2. – P. 56-68.
22. Liew C. V. Evaluation of sodium alginate as drug release modifier in matrix tablets / C. V. Liew, L. W. Chan, A. L. Ching, P. W. S. Heng // Int J Pharm. – 2006. – Vol. 309. – P. 25-37.
23. Meyanathan S. N. Formulation and evaluation of dextromethorphan hydrobromide sustained release tablets / S. N. Meyanathan [et al.] // Drug Deliv. – 2008. – Vol. 15, № 7. – P. 429-435.
24. Kojima H. Extended release of a large amount of highly water-soluble diltiazem hydrochloride by utilizing counter polymer in polyethylene oxides (PEO)/polyethylene glycol (PEG) matrix tablets / H. Kojima [et al.] // Eur J Pharm. Biopharm. – 2008. – Vol. 70, № 2. – P. 556-562.
25. Ramenskaya G. V. Comparative *in vitro* dissolution testing of trimetazidine prolonged-release tablets / G. V. Ramenskaya, V. S. Shlykov, O. A. Dekhanova // Pharm. Chem. J. – 2009. – Vol. 43, № 12. – P. 677-679.
26. Park J. S. A pharma-robust design method to investigate the effect of PEG and PEO on matrix tablets / J. S. Park [et al.] // Int J Pharm. – 2010. – Vol. 393, № 1-2. – P. 79-87.
27. Patel R. R. Novel technologies of oral controlled release drug delivery system / R. R. Patel, J. K. Patel // Syst. Rev. Pharm. – 2010. – Vol. 1. – P. 128-32.
28. Chaibva F. A. Swelling, erosion and drug release characteristics of salbutamol sulfate from hydroxypropyl methylcellulose-based matrix tablets / F. A. Chaibva, S. M. Khamanga, R. B. Walker // Drug Dev Ind Pharm. – 2010. – Vol. 36, № 12. – P. 1497-1510.

29. Shoaib M. H. Development and evaluation of hydrophilic colloid matrix of famotidine tablets / M. H. Shoaib [et al.] // AAPS PharmSciTech. – 2010. – Vol. 11, № 2. – P. 708-718.
30. Hamza Yel-S. Design and *in vitro* evaluation of novel sustained-release matrix tablets for lornoxicam based on the combination of hydrophilic matrix formers and basic pH-modifiers / Yel-S. Hamza, M. H. Aburahma // Pharm Dev Technol. – 2010. – Vol. 15, № 2. – P. 139-153.
31. Kadajji V. G. Water Soluble Polymers for Pharmaceutical Applications / V. G. Kadajji, G. V. Betageri // Polymers. – 2011. – Vol. 3. – P. 1972-2009.
32. The Lubrizol Corporation. Pharmaceutical Polymers for Oral Solid Dosage Forms. Technical Data Sheet. – USA, 2011. – P. 1-7. Режим доступа: <https://www.lubrizol.com/>.
33. Reddy M. R. Formulation and Evaluation of release of trimetazidine dihydrochloride HPMC matrix tablet / M. R. Reddy, G. Srikanth, B. Manendar // J. of Drug Delivery and Therapeutics. – 2012. – Vol. 4, № 2. – P. 101-103.
34. Dinesh M. Formulation and evaluation of sustained release tablets of trimetazidine dihydrochloride / M. Dinesh [et al.] // IRJP. – 2013. – Vol. 4, № 1. – P. 267-270.
35. Aulton M. E. Pharmaceutics: the Science of Dosage Form Design, 2-nd Ed. – Churchill Livingstone, 2002. – P. 289-305.
36. Bamba M. Release mechanisms in gelforming sustained release preparations / M. Bamba, F. Puisieux, J.-P. Marty, J. T. Carstensen // Int J Pharm. – 1979. – Vol. 2. – P. 307-315.
37. Lee P. I. Diffusion release of a solute from a polymeric matrix – approximate analytical solutions / P. I. Lee // J Membr Sci. – 1980. – Vol. 7. – P. 255-275.
38. Lu D. R. Nonlinear data fitting for controlled release devices: an integrated computer program / D. R. Lu, K. Abu-Izza, F. Mao // Int J Pharm. – 1996. – Vol. 129. – P. 243-251.

39. Sood A. Drug release evaluation of diltiazem CR preparations / A. Sood, R. Panchagnula // *Int J Pharm.* – 1998. – Vol. 175. – P. 95-107.
40. Colombo P. Observation of swelling process and diffusion front position during swelling in hydroxypropyl methyl cellulose matrices containing a soluble drug / P. Colombo, N. A. Peppas, R. Bettini // *Control. Release.* – 1999. – Vol. 61. – P. 83-91.
41. Siepmann J. Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose/ J. Siepmann, N. A. Peppas // *Adv Drug Delivery Rev.* – 2001. – Vol. 48, № 2-3. – P. 139-157.
42. Ferrero C. Fronts movement as a useful tool for hydrophilic matrix release mechanism elucidation / C. Ferrero, A. Munoz-Ruiz, M. R. Jimenez-Castellanos // *Int J Pharm.* – 2000. – Vol. 202. – P. 21-28.
43. Zuleger S. Polymer particle erosion controlling drug release. I. Factors influencing drug release and characterization of the release mechanism / S. Zuleger, B. C. Lippold // *Int J Pharm.* – 2001. – Vol. 217. – P. 139-152.
44. Solinis M. A. Release of ketoprofen enantiomers from HPMC K100M matrices – diffusion studies / M. A. Solinis [et al.] // *Int. J. Pharm.* – 2002. – Vol. 239. – P. 61-68.
45. Maggi L. Dissolution behaviour of hydrophilic matrix tablets containing two different polyethylene oxides (PEOs) for the controlled release of a water-soluble drug. Dimensionality study / L. Maggi [et al.] // *Biomaterials.* – 2002. – Vol. 23. – P. 1113-1119.
46. Simo C. Drug Delivery systems: polymers and drugs monitored by capillary electromigration methods / C. Simo, A. Cifuentes, A. Galardo // *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* – 2003. – Vol. 797. – P. 217-243.
47. Jamzad S. Analysis of macromolecular changes and drug release from hydrophilic matrix systems / S. Jamzad, L. Tutunji, R. Fassihi // *Int J Pharm.* – 2005. – Vol. 292. – P. 75-85.
48. Jamzad S. Analysis of macromolecular changes and drug release from hydrophilic matrix systems / S. Jamzad, L. Tutunji, R. Fassihi // *Int J of Pharm.* – 2005. – Vol. 292. – P. 75-85.

49. The Dow Chemical Company. Using Dow Excipients for Controlled Release of Drugs in Hydrophilic Matrix Systems. Technical Data Sheet. – USA, 2006.

Режим доступа: <https://www.dow.com>.

50. Sriamornsak P. Swelling, erosion and release behavior of alginate-based matrix tablets / P. Sriamornsak, N. Thirawong, K. Korkerd // Eur J of Pharm and Biopharm. – 2007. – Vol. 66. – P. 435-450.

51. Chirico S. Analysis and modeling of swelling and erosion behaviour for pure HPMC tablet / S. Chirico [et al.] // J of Controlled Release. – 2007. – Vol. 122. – P. 181-188.

52. Ghimire M. *In vitro* and *in vivo* erosion profiles of hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) matrix tablets / M. Ghimire [et al.] // J of Controlled Release. – 2010. – Vol. 147. – P. 70-75.

53. Tajiri T. Release mechanisms of acetaminophen from polyethylene oxide/polyethylene glycol matrix tablets utilizing magnetic resonance imaging / T. Tajiri [et al.] // Int J Pharm. – 2010. – Vol. 395. – P. 147-153.

54. Avalle P. The use of in situ near infrared spectroscopy to provide mechanistic insights into gel layer development in HPMC hydrophilic matrices / P. Avalle, S. R. Pygall, N. Gower, A. Midwinter // Eur J of Pharm Sci. – 2011. – Vol. 43. – P. 400-408.

55. Siepmann J. Higuchi equation: Derivation, applications, use and misuse / J. Siepmann, N. A. Peppas // Int. J. Pharm. – 2011. – Vol. 481, № 1. – P. 6-12.

56. Cahyadi C. The butterfly effect: A physical phenomenon of hypromellose matrices during dissolution and the factors affecting its occurrence / C. Cahyadi, L. W. Chan, P. Colombo, P. W. S. Heng // Int J Pharm. – 2011. – Vol. 406. – P. 31-40.

57. Tolia G. Study of drug release and tablet characteristics of silicone adhesive matrix tablets / G. Tolia, S. K. Li // Eur J of Pharm and Biopharm. – 2012. – Vol. 82. – P. 518-525.

58. Zarzycki R. Drug release from hydrogel matrices / R. Zarzycki, Z. Modrzejewska, K. Nawrotek // Ecological Chem and Engineering. – 2010. – Vol. 17, № 2. – P. 117-136.

59. Higuchi T. Rate of release of medicaments from ointment bases containing drugs in suspension / T. Higuchi // *J Pharm Sci.* – 1961. – Vol. 50. – P. 83-91.
60. Korsmeyer R. W. Effect of the morphology of hydrophilic polymeric matrices on the diffusion and release of water soluble drugs / R. W. Korsmeyer, N. A. Peppas // *J Membr Sci.* – 1981. – Vol. 9. – P. 211-227.
61. Korsmeyer R. W. Solute and penetrant diffusion in swellable polymers. I. Mathematical modeling / R. W. Korsmeyer, S. R. Lustig, N. A. Peppas // *J Polym Sci.* – 1986. – Vol. 24. – P. 395-408.
62. Korsmeyer R. W. Solute and penetrant diffusion in swellable polymers. II. Verification of theoretical models / R. W. Korsmeyer, E. V. Meerwall, N. A. Peppas // *J Polym Sci.* – 1986. – Vol. 24. – P. 409-434.
63. Baveja S. K. Zero-order release hydrophilic matrix tablets of β -adrenergic blockers / S. K. Baveja, K. V. Ranga Rao, K. P. Devi // *Int J Pharm.* – 1987. – Vol. 39. – P. 39-45.
64. Genc L. Studies on controlled release dimenhydrinate from matrix tablet formulations / L. Genc, H. Bilac, E. Guler // *Pharm Acta Helvetiae.* – 1999. – Vol. 74. – P. 43-49.
65. Siepmann J. A new model describing the swelling and drug release kinetics from hydroxypropyl methylcellulose tablets / J. Siepmann, K. Podual, M. Sriwongjanya, N. A. Peppas, R. Bodmeier // *J Pharm Sci.* – 1999. – Vol. 88. – P. 65-72.
66. Costa P. Modelling and comparison of dissolution profiles / P. Costa, J.M.S. Lobo // *Eur J of Pharm Sci.* – 2001. – Vol. 13. – P. 123-133.
67. Siepmann J. Understanding and predicting drug delivery from hydrophilic matrix tablets using the “sequential layer” model / J. Siepmann, A. Streubel, N.A. Peppas // *Pharm Res.* – 2002. – Vol. 19. – P. 306-314.
68. Faisant N. Mathematical modeling of drug release from bioerodible microparticles: effect of gamma-irradiation /N. Faisant, J. Siepmann, J. Richard, J. P. Benoit // *Eur J Pharm Biopharm.* – 2003. – Vol. 56. – P. 271-279.

69. Rinaki E. The power law can describe the 'entire' drug release curve from HPMC-based matrix tablets: a hypothesis / E. Rinaki, G. Valsami, P. Macheras // *Int J of Pharm.* – 2003. – Vol. 255. – P. 199-207.
70. Frenning G. Drug release modeled by dissolution, diffusion, and immobilization / G. Frenning, M. Strømme // *Int J Pharm.* – 2003. – Vol. 250. – P. 137-145.
71. Shoaib M. H. Evaluation of drug release kinetics from ibuprofen matrix tablets using HPMC / M. H. Shoaib [et al.] // *Pak J Pharm Sci.* – 2006. – Vol. 19, № 2. – P. 119-124.
72. Barzegar-Jalali M. Kinetic analysis of drug release from nanoparticles / M. Barzegar-Jalali [et al.] // *J Pharm Pharmaceut Sci.* – 2008. – Vol. 11, № 1. – P. 167-177.
73. Dash S. Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems / S. Dash [et al.] // *Acta Poloniae Pharm. – Drug Research.* – 2010. – Vol. 67, № 3. – P. 217-223.
74. Frenning G. Modelling drug release from inert matrix systems: From moving-boundary to continuous-field descriptions / G. Frenning // *Int J Pharm.* – 2011. – Vol. 418. – P. 88-99.
75. Prasada Rao Ch. V. Enhancement of dissolution profile of mefenamic acid by solid dispersion technique / Ch. V. Prasada Rao, M. V. Nagabhushanam // *IJRPS.* – 2011. – Vol. 4. – P. 1127-1134.
76. Chansanroj K. Drug release control and system understanding of sucrose esters matrix tablets by artificial neural networks / K. Chansanroj, J. Petrovic, S. Ibric, G. Betz // *Eur J of Pharm Sci.* – 2011. – Vol. 44. – P. 321-331.
77. Maderuelo C. Critical factors in the release of drugs from sustained release hydrophilic matrices / C. Maderuelo, A. Zarzuelo, J. M. Lanao // *J. of Controlled Release.* – 2011. – Vol. 154. – P. 2-19.
78. Petrovic J. Optimization of matrix tablets controlled drug release using Elman dynamic neural networks and decision trees / J. Petrovic, S. Ibric, G. Betz, Z. Đuric // *Int J of Pharm.* – 2012. – Vol. 428. – P. 57-67.

79. Zhang Y. E. Effect of processing methods and heat treatment on the formation of wax matrix tablets for sustained drug release / Y. E. Zhang, R. Tchoa, J. B. Schwartz // *Pharm Dev Technol.* – 2001. – Vol. 6, № 2. – P. 131-44.
80. Hamdani J. Physical and thermal characterization of Precirol & Compritol as lipophilic glycerides used for the preparation of controlled release matrix pellets / J. Hamdani, A. J. Moes, K. Amighi // *Int J Pharm.* – 2003. – Vol. 260. – P. 47-57.
81. Pohja S. Starch acetate as a tablet matrix for sustained drug release / S. Pohja [et al.] // *J. of Controlled Release.* – 2004. – Vol. 94. – P. 293-302.
82. The Dow Chemical Company. Ethocel – Ethylcellulose Polymers Technical Handbook. – USA: Dow Cellulosics, 2005. – P. 1-27. Режим доступа: <https://www.dow.com>.
83. Bühler V. Kollicoat grades – Functional polymers for the pharmaceutical industry – Ludwigshafen: BASF SE Pharma Ingredients and Services, 2007. – P. 101-110.
84. Sarfraz M.K. Ethyl cellulose-based solid matrix system for sustaining release of naproxen / M. K. Sarfraz [et al.] // *Pak J Biol Sci.* – 2007. – Vol. 10, № 4. – P. 668-672.
85. Javeer S. D. Formulation and Evaluation of Trimetazidine Dihydrochloride Extended Release Tablets by Melt Congealing Method / S. D. Javeer, R. Pandit, S. P. Jain, P. Amin // *Indian J Pharm Sci.* – 2010. – Vol. 72, № 6. – P. 704-709.
86. Pavanveena C. Formulation and evaluation of trimetazidine hydrochloride loaded chitosan microspheres / C. Pavanveena, K. Kavitha, S. N. A. Kumar // *Int J of Applied Pharm.* – 2010. – Vol. 2. – P. 11-14.
87. Sakar W. Effect of Kollidon SR on the release of albuterol sulphate from matrix tablet / W. Sakar, F. Alanazi, A. Sakr // *Saudi Pharm J.* – 2011. – Vol. 19. – P. 19-27.
88. Ruchatz F. Kollidon SR: A new excipient for sustained release matrices / F. Ruchatz, K. Kolter, S. Wittemer, W. Fraunhofer // *BASF ExAct.* – April 2000. – № 4. – P. 5-6.

89. Strübing S. Characterization of poly(vinyl acetate) based floating matrix tablets / S. Strübing, H. Metz, K. Mäder // *J of Controlled Release*. – 2008. – Vol. 126. – P. 149-155.
90. Ozguney I. Development and characterization of extended release Kollidon SR mini-matrices prepared by hot-melt extrusion / I. Ozguney, D. Shuwisitkul, R. Bodmeier // *Eur J of Pharm and Biopharm*. – 2009. – Vol. 73. – P. 140-145.
91. Siepman F. Modeling drug release from PVAc/PVP matrix tablets / F. Siepman [et al.] // *J of Controlled Release*. – 2010. – Vol. 141. – P. 216-222.
92. Wesselingh J. A. Controlling diffusion / J. A. Wesselingh // *J of Controlled Release*. – 1993. – Vol. 24. – P. 47-60.
93. Amsden B. G. A mechanistic study of the release of osmotic agents from polymeric monoliths / B. G. Amsden, Y.-L. Cheng, M. F. A. Goosen // *J of Controlled Release*. – 1994. – Vol. 30. – P. 45-56.
94. Khan G. M. Evaluation of Ethocel Premium ethylcellulose ether derivatives with different molecular weights as controlled-release matrix forming functional polymer for ibuprofen / G. M. Khan, J.-B. Zhu // *Asian Network for Sci Information*. – 2001. – Vol. 1, № 6. – P. 361-367.
95. Zhang Y. E. Melt granulation and heat treatment for wax matrix-controlled drug release / Y. E. Zhang, J. B. Schwartz // *Drug Dev Ind Pharm*. – 2003. – Vol. 29, № 2. – P. 131-138.
96. Veen B. The effect of powder blend and tablet structure on drug release mechanisms of hydrophobic starch acetate matrix tablets / B. van Veen [et al.] // *Eur. J. of Pharm. and Biopharm*. – 2005. – Vol. 61. – P. 149-157.
97. Üner M. A new approach for preparing a controlled release ketoprofen tablets by using beeswax / M. Üner, Ü. Gönüllü, G. Yener, T. Altinkurt // *Il Farmaco*. – 2005. – Vol. 60. – P. 27-31.
98. Cao Q.-R. Photoimages and the release characteristics of lipophilic matrix tablets containing highly water-soluble potassium citrate with high drug loadings / Q.-R. Cao, T.-W. Kim, B.-J. Lee // *Int J Pharm*. – 2007. – Vol. 339. – P. 19-24.

99. Козакевич Р. Б. Вплив пористої структури кремнеземних носіїв та стану диклофенаку на кінетику вивільнення активної речовини / Р. Б. Козакевич, В. В. Янишпольский, В. А. Тьортих // Хімія, фізика та технологія поверхні. – 2011. Т. 2, № 4. – С. 470-474.

100. Javadzadeh Y. Evaluating retardation and physicochemical properties of co-ground mixture of Na-diclofenac with magnesium stearate / Y. Javadzadeh, K. Adibkia, Z. Bozorgmehr, S. Dastmalchi // Powder Technol. – 2012. – Vol. 218. – P. 51-56.

101. Lapidus H. Drug Release from Compressed Hydrophilic Matrices / H. Lapidus, N. G. Lordi // J Pharm Sci. – 1968. – Vol. 57, № 8. – P. 1292-1301.

102. Green T. *In vitro* drug release from porous cellulose matrices / T. Green, C. Bjerre, O. Camber, G. Ragnarsson // Int J Pharm. – 1996. – Vol. 141. – P. 53-62.

103. Dredan J. Evaluation of mathematical models describing drug release from lipophilic matrices / J. Dredan, I. Antal, I. Racz // Int J Pharm. – 1996. – Vol. 145. – P. 61-64.

104. Dredan J. Effect of chemical properties on drug release from hydrophobic matrices / J. Dredan, R. Zelko, I. Antal, E. Bihari, I. Racz // Int J Pharm. – 1998. – Vol. 160. – P. 257-260.

105. Li H. Effect of drug solubility on Polymer hydration and drug dissolution from polyethylene oxide (PEO) matrix tablets / H. Li, R. J. Hardy, X. Gu // AAPS PharmSciTech. – 2008. – Vol. 9, № 2. – P. 437-443.

106. Chakraborty S. Effects of drug solubility on the release kinetics of water soluble and insoluble drugs from HPMC based matrix formulations / S. Chakraborty [et al.] // Acta Pharm. – 2009. – Vol. 59. – P. 313-323.

107. Li H. Correlation between drug dissolution and polymer hydration: A study using texture analysis / H. Li, X. Gu // Int J Pharm. – 2007. – Vol. 342. – P. 18-25.

108. Grund J. Predictability of drug release from water-insoluble polymeric matrix tablets / J. Grund, M. Korber, R. Bodmeier // Eur J Pharm Biopharm. – 2013. – Vol. 85. – P. 650-655.

109. Neau S. H. The effect of the aqueous solubility of xanthine derivatives on the release mechanism from ethylcellulose matrix tablets / S. H. Neau, M. A. Howard, J. S. Claudius, D. R. Howard // *Int J Pharm.* – 1999. – Vol. 179. – P. 97-105.

110. Bawa R. An explanation for the controlled release of macromolecules from polymers / R. Bawa [et al.] // *J. of Controlled Release.* – 1985. – Vol. 1. – P. 259-267.

111. Rango Rao K. V. Influence of molecular size and water solubility of the solute on its release from swelling and erosion controlled polymeric matrices / K. V. Rango Rao, K. P. Devi, P. Buri // *J of Controlled Release.* – 1990 – Vol. 12. – P. 133-141.

112. Li C. L. The use of hypromellose in oral drug delivery / C. L. Li, L. G. Martini, J. L. Ford, M. Roberts // *J Pharm Pharmacol.* – 2005. – Vol. 57. – P. 533-546.

113. Mitchell S. A. Investigation of hypromellose particle size effects on drug release from sustained release hydrophilic matrix tablets / S. A. Mitchell, K. M. Balwinski // *Drug Dev. Ind. Pharm.* – 2007. – Vol. 33, № 9. – P. 952-958.

114. Heng P. W. S. Investigation of the influence of mean HPMC particle size and number of polymer particles on the release of aspirin from swellable hydrophilic matrix tablets / P. W. S. Heng, L. W. Chan, M. G. Easterbrook, X. Li // *Journal of Controlled Release.* – 2001. – Vol. 76. – P. 39-49.

115. Narasimhan B. Zero-order release of micro- and macromolecules from polymeric devices: the role of the burst effect / B. Narasimhan, R. Langer // *J. of Controlled Release.* – 1997. – Vol. 47. – P. 13-20.

116. Kim H. A new ternary polymeric matrix system for controlled drug delivery of highly soluble drugs: I. Diltiazem hydrochloride / H. Kim, R. Fassihi // *Pharm Res.* – 1997. – Vol. 14. – P. 1415-1421.

117. Ford J. L. Importance of drug type, tablet shape and added diluents on drug release kinetics from hydroxypropylmethylcellulose matrix tablets / J. L. Ford, M. H. Rubinstein, F. McCaul, J. E. Hogan, P. J. Edgar // *Int J Pharm.* – 1987. – Vol. 40. – P. 223-234.

118. Trewari D. The role of polymer hydrophilicity, molecular weight and drug solubility in modified release matrix systems / D. Trewari [et al.] // *Pharm Technol Report.* – USA, Hercules Inc., 2005. – PTR-034. – P. 1-11.

119. Sarfraz M. K. Naproxen release from sustained release matrix system and effect of cellulose derivatives / M. K. Sarfraz, N. U. Rehman, S. Mohsin // *Pak J Biol Sci.* – 2006. – Vol. 19. – P. 251-255.

120. Chansanroj K. Sucrose esters with various hydrophilic-lipophilic properties: Novel controlled release agents for oral drug delivery matrix tablets prepared by direct compression / K. Chansanroj, G. Betz // *Acta Biomaterialia.* – 2010. – Vol. 6. – P. 3101-3109.

121. Lemieux M. Carboxymethyl high amylose starch as excipient for controlled drug release: Mechanistic study and the influence of degree of substitution / M. Lemieux, P. Gosselin, M.A. Mateescu // *Int J Pharm.* – 2009. – Vol. 382. – P. 172-182.

122. Roy D. S. Comparative evaluation of rate of hydration and matrix erosion of HEC and HPC and study of drug release from their matrices / D. S. Roy, B. D. Rohera // *Eur J of Pharm Sci.* – 2002. – Vol. 16. – P. 193-199.

123. Sasa B. Analysis of surface properties of cellulose ethers and drug release from their matrix tablets / B. Sasa, P. Odon, S. Stane, K. Julijana // *Eur J of Pharm Sci.* – 2006. – Vol. 27. – P. 375-383.

124. Khamanga S. M. Evaluation of rate of swelling and erosion of verapamil (VRP) sustained-release matrix tablets / S. M. Khamanga, R. B. Walker // *Drug Dev Ind Pharm.* – 2006. – Vol. 32, № 10. – P. 1139-1148.

125. Ferrero C. Towards elucidation of the drug release mechanism from compressed hydrophilic matrices made of cellulose ethers. II. Evaluation of a possible swelling-controlled drug release mechanism using dimensionless analysis / C. Ferrero, D. Massuelle, E. Doelker // *J of Controlled Release.* – 2010. – Vol. 141. – P. 223-233.

126. Talukdar M. M. Swelling and drug release behaviour of xanthan gum matrix tablets / M. M. Talukdar, R. Kinget // *Int J Pharm.* – 1995. – Vol. 120. – P. 63-72.

127. Ebube N. K. Sustained release of acetaminophen from a heterogeneous mixture of two hydrophilic non-ionic cellulose ether polymers / N. K. Ebube, A. B. Jones // *Int J Pharm.* – 2004. – Vol. 272. – P. 19-27.

128. Michailova V. Influence of hydrogel structure on the processes of water penetration and drug release from mixed hydroxypropylmethyl cellulose/thermally pregelatinized waxy maize starch hydrophilic matrices / V. Michailova [et al.] // *Int J Pharm.* – 2001. – Vol. 222. – P. 7-17.

129. Skoug J. W. Qualitative evaluation of the mechanism of release of matrix sustained release dosage forms by measurement of polymer release / J. W. Skoug, M. V. Mikelsons, C. N. Vigneron, N. L. Stemm // *J of Controlled Release.* – 1993. – Vol. 27. – P. 227-245.

130. Sung K. C. Effect of formulation variables on drug and polymer release from HPMC-based matrix tablets / K. C. Sung [et al.] // *Int J of Pharm.* – 1996. – Vol. 142. – P. 53-60.

131. Emeje M. O. Effect of the molecular size of carboxymethylcellulose and some polymers on the sustained release of theophylline from a hydrophilic matrix / M. O. Emeje, O. O. Kunle, S. I. Ofoefule // *Acta Pharm.* – 2006. – Vol. 56, № 3. – P. 325-335.

132. Miller-Chou B. A. A review of polymer dissolution / B. A. Miller-Chou, J. L. Koenig // *Prog Polym Sci.* – 2003. – Vol. 28. – P. 1223-1270.

133. Teward D. Pharmaceutical Technology Report / D. Teward [et al.] // *Aqualon.* – 2005. – PTR-034. – P. 1-11.

134. Körner A. Influence of different polymer types on the overall release mechanism in hydrophilic matrix tablets / A. Körner, L. Piculell, F. Iselau, B. Wittgren, A. Larsson // *Molecules.* – 2009. – Vol. 14. – P. 2699-2716.

135. Hardy I. J. Modulation of drug release kinetics from hydroxypropyl methyl cellulose matrix tablets using polyvinyl pyrrolidone / I. J. Hardy, A. Windberg-Baarup, C. Neri, P. V. Byway, S. W. Booth, S. Fitzpatrick // *Int J Pharm.* – 2007. – Vol. 337. – P. 246-253.

136. Aguilar-de-Leyva A. Study of the critical points and the role of the pores and viscosity in carbamazepine hydrophilic matrix tablets / A. Aguilar-de-Leyva, C. Cifuentes, A. R. Rajabi-Siahboomi, I. Caraballo // Eur J of Pharm and Biopharm. – 2012. – Vol. 80. – P. 136-142.

137. Jain A. K. The influence of hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) molecular weight, concentration and effect of food on *in vivo* erosion behavior of HPMC matrix tablets /A. K. Jain [et al.] // J Control Release. – 2014. – Vol. 187. – P. 50-58.

138. Influence of drug: hydroxypropylmethylcellulose ratio, drug and polymer particle size and compression force on the release of diclofenac sodium from HPMC tablets / M. V. Velasco, J. L. Ford, P. Rowe, A. R. Rajabi-Siahboomi // J of Controlled Release. – 1999. – Vol. 57. – P. 75-85.

139. Mitchell K. The influence of concentration on the release of drug from gels and matrices contain Methocel / K. Mitchell [et al.] // Int J Pharm. – 1993. – Vol. 100. – P. 155-163.

140. Gonçalves-Araújo T. Application of percolation theory in the study of an extended release Verapamil hydrochloride formulation /T. Gonçalves-Araújo, A. R. Rajabi-Siahboomi, I. Caraballo // Int J Pharm. – 2008. – Vol. 361. – P. 112-117.

141. Klancar U. Determining the polymer threshold amount for achieving robust drug release from HPMC and HPC matrix tablets containing a high-dose BCS class I model drug: *in vitro* and *in vivo* studies / U. Klancar [et al.] // AAPS PharmSciTech. – 2015. – Vol. 16. – P. 398-406.

142. Mohamed F.A. The effect of HPMC particle size on the drug release rate and the percolation threshold in extended-release mini-tablets / F. A. Mohamed // Drug Dev Ind Pharm. – 2015. – Vol. 41. – P. 70-78.

143. Heng P. W. Investigation of the influence of mean HPMC particle size and number of polymer particles on the release of aspirin from swellable hydrophilic matrix tablets / P. W. Heng, L. W. Chan, M. G. Easterbrook, X. Li // J Control Release. – 2001. – Vol. 76. – P. 39-49.

144. Formulating Controlled release Tablets and Capsules with Carbopol Polymers // The Lubrizol Corporation. – 2011. – Pharmaceutical Bulletin 31. Режим доступа: <https://www.lubrizol.com/>.

145. Caraballo I. Percolation theory: application to the study of the release behaviour from inert matrix systems / I. Caraballo, M. Fernández-Arévalo, M. A. Holgado, A. M. Rabasco // *Int J of Pharm.* – 1993. – Vol. 96. – P. 175-181.

146. Caraballo I. Zero-order release periods in inert matrices. Influence of the distance to the percolation threshold / I. Caraballo, M. Millán, A. M. Rabasco, H. Leuenberger // *Pharm Acta Helvetiae.* – 1996. – Vol. 76. – P. 335-339.

147. Zhang F. Properties of hot-melt extruded theophylline tablets containing poly(vinyl acetate) / F.Zhang, J.W. McGinity // *Drug Dev Ind Pharm.* – 2000. – Vol. 26. – P. 931-42.

148. Bonny J. D. Matrix type controlled release systems II. Percolation effects in non-swellable matrices / J. D. Bonny, H. Leuenberger // *Pharm Acta Helvetiae.* – 1993. – Vol. 68. – P. 25-33.

149. Fernández-Hervás M. J. Determination of percolation thresholds in matrix-type controlled release systems: Application of a resistance analysis technique/ M. J. Fernández-Hervás, M. T. Vela, M. A. Holgado, J. del Cerro, A. M. Rabasco // *Int J Pharm.* – 1995. – Vol. 113. – P. 39-45.

150. Caraballo I. Relationship between drug percolation threshold and particle size in matrix tablets/ I. Caraballo, M. Millan, A. M. Rabasco // *Pharm Res.* – 1996. – Vol. 13. – P. 387-390.

151. Barra J. Modified drug release from inert matrix tablets prepared from formulations of identical composition but different organisations / J. Barra, F. Falson-Rieg, E. Doelker // *J of Controlled Release.* – 2000. – Vol. 65. – P. 419-428.

152. Katikaneni P. R. Ethylcellulose matrix controlled release tablets of a water-soluble drug / P. R. Katikaneni, S. M. Upadrashta, S. H. Neaua, A. K. Mitrac// *Int J Pharm.* – 1995. – Vol. 123. – P. 119-125.

153. Caraballo I. Study of the release mechanism of carteolol inert matrix tablets on the basis of percolation theory / I. Caraballo [et al.] // Int. J. Pharm. – 1994. – Vol. 109. – P. 229-236.

154. Fernandez-Harvas M. J. Percolation theory: Evaluation and interest of percolation thresholds determination in inert matrix tablets / M. J. Fernandez-Harvas, M. T. Vela, M. J. Arias, A. M. Rabasco // Pharm. Acta Helvetiae. 1996. – Vol. 71. – P. 259-264.

155. Caraballo I. Study of percolation thresholds in ternary tablets / I. Caraballo [et al.] // Int J Pharm. – 1996. – Vol. 139. – P. 177-186.

156. Dabbagh M. A. Effects of polymer particle size, compaction pressure and hydrophilic polymers on drug release from matrices containing ethylcellulose / M. A. Dabbagh, J. L. Ford, M. H. Rubinstein, J. E. Hogan // Int J Pharm. – 1996. – Vol. 140. – P. 85-95.

157. Huang X. On the importance and mechanisms of burst release in matrix-controlled drug delivery systems / X. Huang, C. S. Brazel // J of Controlled Release. – 2001. – Vol. 73. – P. 121-136.

158. Jamzad S. Analysis of macromolecular changes and drug release from hydrophilic matrix systems / S. Jamzad, L. Tutunji, R. Fassihi // Int J Pharm. – 2005. – Vol. 292. – P. 75-85.

159. Tukaram B. N. The effects of lactose, microcrystalline cellulose and dicalcium phosphate on swelling and erosion of compressed HPMC matrix tablet: Texture Analyzer / B. N. Tukaram, I. V. Rajagoopalan, P. S. I. Shartchandra // Iranian J of Pharm Research. – 2010. – Vol. 9, № 4. – P. 349-358.

160. Levina M. The Influence of excipients on drug release from hydroxypropyl methylcellulose matrices / M. Levina, A. R. Rajabi-Siahboomi // J of Pharm Sci. – 2004. – Vol. 93, № 11. – P. 2746-2754.

161. Holgado M.A. Influence of diluents and manufacturing method on the *in vitro* dissolution of carteolol hydrochloride matrix tablets / M. A. Holgado [et al.] // Int J Pharm. – 1995. – Vol. 118. – P. 151-160.

162. Brabander C. Bioavailability of ibuprofen from matrix mini-tablets based on a mixture of starch and microcrystalline wax / C. Brabander [et al.] // *Int J Pharm.* – 2000. – Vol. 208, № 1-2. – P. 81-86.

163. Lotfipour F. The effect of hydrophilic and lipophilic polymers and fillers on the release rate of atenolol from HPMC matrices / F. Lotfipour [et al.] // *Il Farmaco.* – 2004. – Vol. 59. – P. 819-825.

164. Güres S. Dissolution from solid lipid extrudates containing release modifiers / S. Güres, P. Kleinebudde // *Int J Pharm.* – 2011. – Vol. 412. – P. 77-84.

165. Picker K. M. The use of carrageenan in mixture with microcrystalline cellulose and its functionality for making tablets / K. M. Picker // *Eur J of Pharm and Biopharm.* – 1999. – Vol. 48. – P. 27-36.

166. Chatterjee L. Mechanical properties of excipients do not affect polymer matrix formation / L. Chatterjee, T. Rades, I. G. Tucker // *Int J of Pharm.* – 2010. – Vol. 384. – P. 87-92.

167. Aboelwafa A. A., Basalious E. B. Optimization and In vivo Pharmacokinetic Study of a Novel Controlled Release Venlafaxine Hydrochloride Three-Layer Tablet / A. A. Aboelwafa, E. B. Basalious // *AAPS PharmSciTech.* - 2010 - V. 11. - P. 1026-1037.

168. Espinoza-Ramos R. Influence of admixed lactose on pelanserin hydrochloride release from hydroxypropyl methylcellulose matrix tablets / R. Espinoza-Ramos, L. Villafuerte-Robles // *Pharm Acta Helvetiae.* 1999. – Vol. 74. – P. 65–71.

169. Mamani P. L. 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 / P. L. Mamani, R. Ruiz-Caro, M. D. Veiga // *AAPS PharmSciTech.* – 2012. – Vol. 14, № 4. – P. 1073-1083.

170. Karasulu H. Y. Modeling of theophylline release from different geometrical erodible tablets / H. Y. Karasulu, G. Ertan, T. Kose // *Eur J of Pharm and Biopharm.* – 2000. – Vol. 49. – P. 177-182.

171. Siepmann J. Calculation of the required size and shape of hydroxypropyl methylcellulose matrices to achieve desired drug release profiles / J. Siepmann, H. Kranz, N. A. Peppas, R. Bodmeier // *Int J Pharm.* – 2000. – Vol. 201. – P. 151-164.

172. Ainaoui A. Calculation of the dimensions of dosage forms with release controlled by diffusion for *in vivo* use / A. Ainaoui, J. Siepmann, R. Bodmeier, J. M. Vergnaud // *Eur J Pharm Biopharm.* – 2001. – Vol. 51. – P. 17-24.

173. Reynolds T. D. Investigation of the Effect of Tablet Surface Area/Volume on Drug Release from Hydroxypropylmethylcellulose Controlled-Release Matrix Tablets / T. D. Reynolds, S. A. Mitchell, K. M. Balwinski // *Drug Dev. and Industrial Pharmacy.* – 2002. – Vol. 28, № 4. – P. 457–466.

174. Karasulu H. Y. Different geometric shaped hydrogel theophylline tablets: statistical approach for estimating drug release / H. Y. Karasulu, G. Ertan // *Il Farmaco.* – 2002. – Vol. 57. – P. 939-945.

175. Raju P. N. Effect of tablet surface area and surface area/volume on drug release from lamivudine extend release matrix tablets / P. N. Raju [et al.] // *Int J of Pharm Sci and Nanotechnology.* – 2010. – Vol. 3, № 1. – P. 872-876.

176. The Lubrizol Corporation. Drug Release from Carbomer Tablets As A Function of Tablet Surface Area-To-Volume Ratio. Technical Data Sheet № 781. – USA, 2011. Режим доступа: <https://www.lubrizol.com/>.

177. Streubel A. pH-independent release of a weakly basic drug from water-insoluble and -soluble matrix tablets / A. Streubel, J. Siepmann, A. Dashevsky, R. Bodmeier // *J Control Release.* – 2000. – Vol. 67. – P. 101-110.

178. Varma M. V. S. Influence of micro-environmental pH on the gel layer behavior and release of a basic drug from various hydrophilic matrices / M. V. S. Varma, A.M. Kaushal, S. Garg // *J of Controlled Release.* – 2005. – Vol. 103. – P. 499-510.

179. Siepe S. Strategies for the design of hydrophilic matrix tablets with controlled microenvironmental pH / S. Siepe [et al.] // *Int. J. Pharm.* – 2006. – Vol. 316. – P. 14-26.

180. Michailova V. Influence of aqueous medium on viscoelastic properties of carboxymethylcellulose sodium, hydroxypropylmethyl cellulose, and thermally pregelatinized starch gels / V. Michailova, St. Titeva, R. Kotsilkova, E. Krusteva, E. Minkov // *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*. – 1999. – Vol. 149. – P. 515-520.

181. Parojčić J. Influence of dissolution media composition on drug release and *in vitro/in vivo* correlation for paracetamol matrix tablets prepared with novel Carbomer polymers / J. Parojčić [et al.] // *J Pharm Pharmacol*. – 2004. – Vol. 56, № 6. – P. 735-741.

182. Asare-Addo K. The effect of pH and ionic strength of dissolution media on *in vitro* release of two model drugs of different solubilities from HPMC matrices / K. Asare-Addo [et al.] // *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. – 2013. – Vol. 111. – P. 384-391.

183. Garbacz G. Comparison of dissolution profiles obtained from nifedipine extended release once a day products using different dissolution test apparatuses / G. Garbacz [et al.] // *Eur J of Pharm and Biopharm*. – 2009. – Vol. 38. – P. 147-155.

184. Asare-Addoa K. Study of dissolution hydrodynamic conditions versus drug release from hypromellose matrices: The influence of agitation sequence / K. Asare-Addoa, M. Levinab, A. R. Rajabi-Siahboomic, A. Nokhodchia // *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. – 2010. – Vol. 81 – P. 452-460.

185. Marciani L. Assessment of antral grinding of a model solid meal with echo-planar imaging / L. Marciani [et al.] // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. – 2001. – Vol. 280. – P. 844-849.

186. Kamba M. A unique dosage form to evaluate the mechanical destructive force in the gastrointestinal tract / M. Kamba [et al.] // *Int. J. Pharm*. – 2000. – Vol. 208. – P. 61-70.

187. Kamba M. Evaluation of the mechanical destructive force in the stomach of dog / M. Kamba [et al.] // *Int J Pharm*. – 2001. – Vol. 228. – P. 209-217.

188. Kamba M. Comparison of the mechanical destructive force in the small intestine of dog and human / M. Kamba [et al.] // *Int. J. Pharm.* – 2002. – Vol. 237. – P. 139-149.
189. Kamba M. Measurement of agitation force in dissolution test and mechanical destructive force in disintegration test / M. Kamba [et al.] // *Int J Pharm.* – 2003. – Vol. 250. – P. 99-109.
190. Rekhi G. S. Identification of critical formulation and processing variables for metoprolol tartrate extended-release (ER) matrix tablets / G. S. Rekhi [et al.] // *J of Controlled Release.* – 1999. – Vol. 59. – P. 327-342.
191. Crowley M. M. Physicochemical properties and mechanism of drug release from ethyl cellulose matrix tablets prepared by direct compression and hot-melt extrusion / M. M. Crowley [et al.] // *Int J Pharm.* – 2004. – Vol. 269. – P. 509-522.
192. Ceballos A. Influence of formulation and process variables on *in vitro* release of theophylline from directly-compressed Eudragit matrix tablets / A. Ceballos [et al.] // *Il Farmaco.* – 2005. – Vol. 60. – P. 913-918.
193. Kranz H. Effects of formulation and process variables on the release of a weakly basic drug from single unit extended release formulations / H. Kranz, T. Wagner // *Eur J of Pharm. and Biopharm.* – 2006. – Vol. 62 – P. 70-76.
194. Kranz H. Effects of formulation and process variables on the release of a weakly basic drug from single unit extended release formulations / H. Kranz, T. Wagner // *Eur J of Pharm and Biopharm.* – 2006. – Vol. 62. – P. 70-76.
195. 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.
196. Reymond F. The pH-partition profile of the anti-ischemic drug trimetazidine may explain its reduction of intracellular acidosis / F. Reymond [et al.] // *Pharm Res.* – 1999. – Vol. 16, № 5. – P. 616-624.
197. Onay-Besikci A. Trimetazidine Revisited: A Comprehensive Review of the Pharmacological Effects and Analytical Techniques for the Determination of

Trimetazidine / A. Onay-Besikci, S.A. Ozkan // Cardiovascular Therapeutics. – 2008. – Vol. 26. – P. 147-165.

198. Rowe R. C., Sheskey P. J., Quinn M. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6-th Ed. – London, Ph. Press, 2009. – P. 110-114, 522-524, 525-533.

199. Buhler V. Kollidon: Polyvinilpyrrolidone excipients for the pharmaceutical industry. 9-th Ed. – Ludwigshafen: BASF SE Pharma Ingredients and Services, 2008. – P. 17-134.

200. The Lubrizol Corporation. Carbopol 71G NF Polymer Product Specification. Technical Data Sheet. – USA, 2011. Режим доступу: <https://www.lubrizol.com/>.

201. Ngwuluka N. C. Fabrication, Modeling and Characterization of Multi-Crosslinked Methacrylate Copolymeric Nanoparticles for Oral Drug Delivery / N. C. Ngwuluka [et al.] // Int J Mol Sci. – 2011. – Vol. 12. – P. 6194-6225.

202. Cafaggi S. Preparation and evaluation of a chitosan salt-poloxamer 407 based matrix for buccal drug delivery / S. Cafaggi, R. Leardi, B. Parodi, G. Caviglioli, E. Russo, G. Bignardi // J Controlled Release. – 2005. – Vol. 102. – P.159-169.

203. Malisetty S. C. P. Formulation and evaluation of modified-release effervescent floating tablets of ofloxacin / S. C. P. Malisetty, R. T. Allena, S. Sandina, H. V. Gangadharappa // Int J Health Allied Sci. – 2013. – Vol. 2. – P. 99-107.

204. Lamberti B. Controlled release from hydrogel-based solid matrices. A model accounting for water up-take, swelling and erosion / G. Lamberti, I. Galdia, A. A. Barba // Int J Pharm. – 2011. – Vol. 407. – P. 78-86.

205. Bin C. Bio-fluid uptake and release of Indomethacin of direct-compressed HPMC tablets / C. Bin, S. C. Joshi, Y. C. Lam // Carbohydrate Polymers. – 2009. – Vol. 75. – P. 282-286.

206. Гудзь Н. І., Калинюк Т. Г., Білоус С. Б., Сметаніна К. І, Належні практики у фармації. – Вінниця: Нова Книга, 2013. – P. 149-150.

207. Sriamornsak P. Swelling and erosion of pectin matrix tablets and their impact on drug release behavior / P. Sriamornsak, N. Thirawong, Y. Weerapol,

J. Nunthanid, S. Sungthongjeen // Eur J Pharm Biopharm. – 2007. – Vol. 67. – P. 211-219.

208. The Lubrizol Corporation. Neutralizing Carbopol and Pemulen Polymers in Aqueous and Hydroalcoholic Systems. Technical Data Sheet № 237. – USA, 2009. – P.1-3. Режим доступу: <https://www.lubrizol.com/>.

209. Pharmaceutical Polymers for Oral Solid Dosage Forms. – Lubrizol Advanced Materials, Inc. – 2011. Режим доступу: <https://www.lubrizol.com/>.

210. Могилюк В. В. Влияние различных гидрофильных полимеров на кинетику высвобождения триметазида гидрохлорида *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.

211. 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.

212. 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.

213. 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.

214. 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.

215. 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 (6). – P. 147-155.

216. 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.

217. 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.

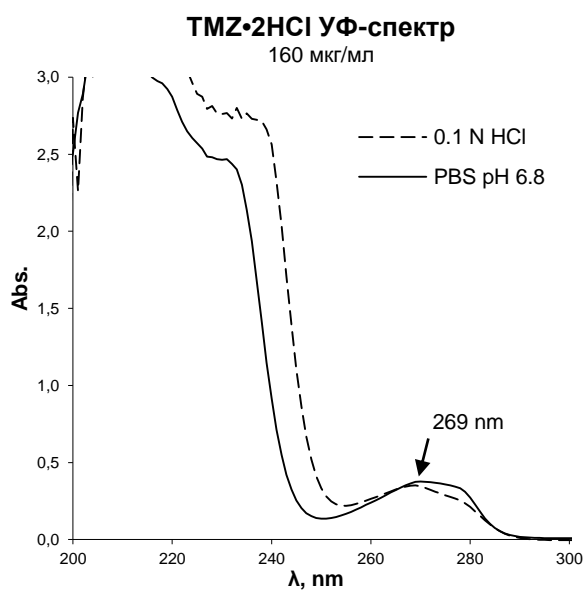
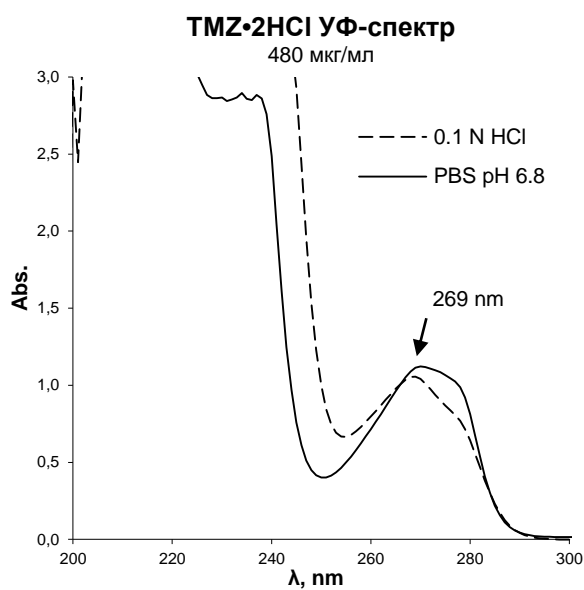
218. Могилюк В. В. Вплив розміру таблеток на кінетику вивільнення *in vitro* триметазидину дигідрохлориду та кофеїну з матричних таблеток з різними матриксоутворювачами / В. В. Могилюк, Л. Л. Давтян // Фармац. журнал. – 2013. – № 5 – С. 68-75.

219. 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.

220. 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.

ДОДАТКИ

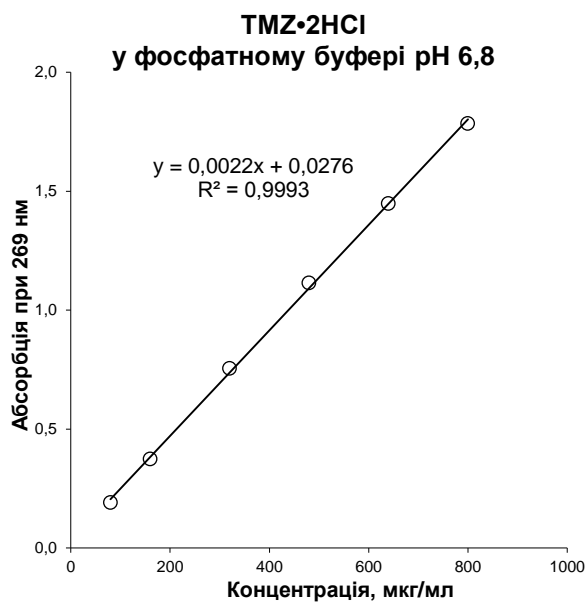
Додаток А

**УФ-СПЕКТР КАЛІБРУВАЛЬНА КРИВА ДЛЯ ТРИМЕТАЗИДИНУ
ДИГІДРОХЛОРИДУ В РІЗНИХ СЕРЕДОВИЩАХ****УФ-спектр розчину триметазидину дигідрохлориду**

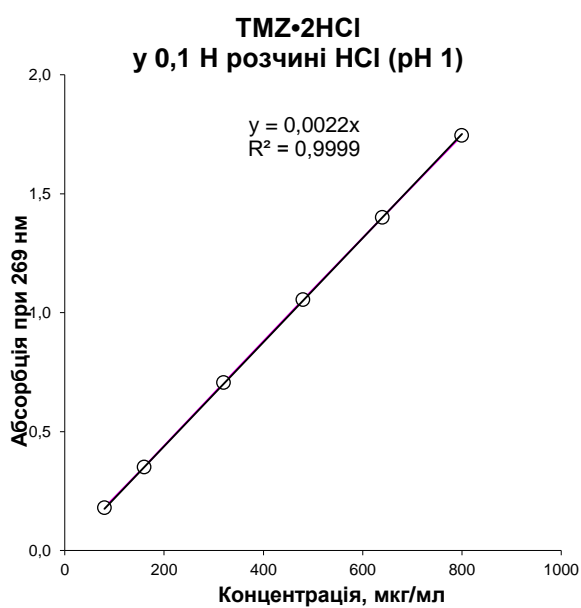
Додаток Б

Калібрувальна крива для триметазидину дигідрохлориду

Вихідні дані



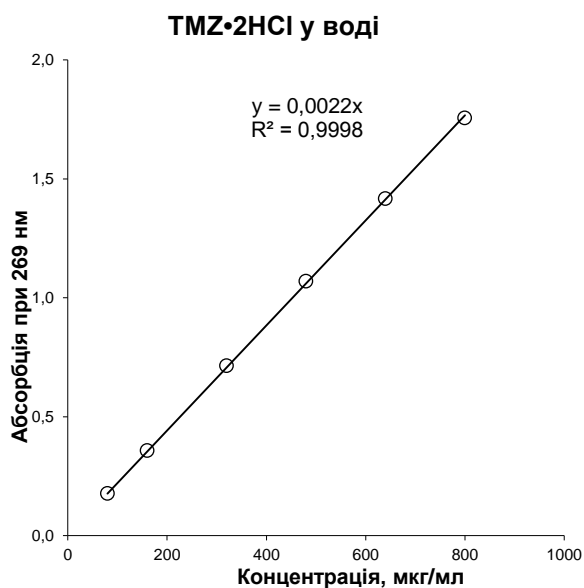
Концентрація, мкг/мл	Абсорбція при 269 нм
80	0,19079
160	0,37414
320	0,75533
480	1,11480
640	1,44790
800	1,78500



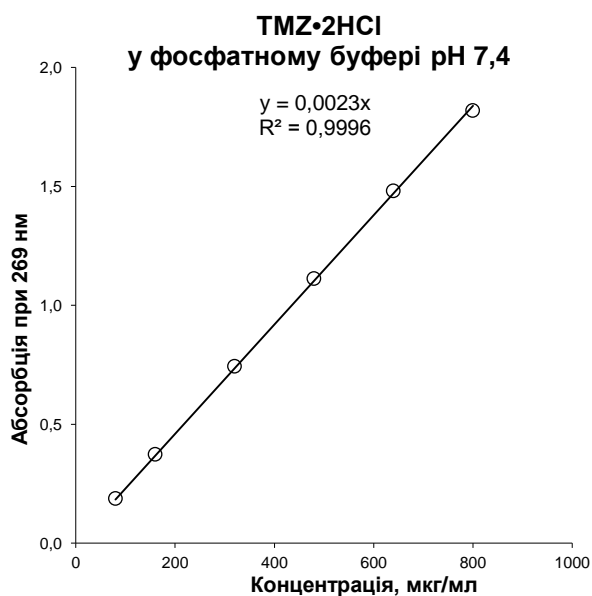
Концентрація, мкг/мл	Абсорбція при 269 нм
80	0,18045
160	0,35112
320	0,70634
480	1,05520
640	1,40130
800	1,74560

Продовж. додатку Б

Вихідні дані



Концентрація, мкг/мл	Абсорбція при 269 нм
80	0,17718
160	0,35771
320	0,71497
480	1,06940
640	1,41750
800	1,75630



Концентрація, мкг/мл	Абсорбція при 269 нм
80	0,18874
160	0,37370
320	0,74336
480	1,11310
640	1,48160
800	1,81890


Додаток В



Додаток Д

ЗАТВЕРДЖУЮ

Генеральний директор
ПАТ НВЦ "БОРЩАГІВСЬКИЙ ХФЗ"
Дюдмила Васи́лівна Безпалько



_____ 2015 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Апробовано метод виробництва матричних таблеток з пролонгованим вивільненням активного фармацевтичного інгредієнту із застосуванням різних наповнювачів та матриксуотворювачів та використанням методу прямого пресування.
2. **Запропоновано:** Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, кафедра фармацевтичної технології і біофармації. 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька 9. Здобувач – Могилюк В. В.
3. **Джерело інформації:**
 - a. Могилюк В. В. Вплив розміру таблеток на кінетику вивільнення *in vitro* триметазидину дигідрохлориду та кофеїну з матричних таблеток з різними матриксуотворювачам / В. В. Могилюк, Л. Л. Давтян // Фармац. журнал. – 2013. – № 5 – С. 68-75.
 - b. Могилюк В. В. Вплив геометричної форми таблеток на кінетику вивільнення *in vitro* триметазидину дигідрохлориду та кофеїну з матричних таблеток з різними матриксуотворювачами / В. В. Могилюк, Л. Л. Давтян // Військова Медицина України. – 2013 – № 3. – С. 90-96.
 - c. Могилюк В. В. Влияние различных гидрофильных полимеров на кинетику высвобождения триметазидина гидрохлорида *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.
 - d. Могилюк В. В. Вивчення впливу нерозчинних матриксуотворювачів на кінетику вивільнення триметазидину дигідрохлориду *in vitro* з матричних таблеток / В. В. Могилюк, Л. Л. Давтян // Фармац. журнал. – 2015. – № 2.
 - e. 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.
 - f. 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. – № 3.
4. **Впроваджено:** ПАТ НВЦ "БОРЩАГІВСЬКИЙ ХФЗ"
Україна, 03680, м. Київ-134, вул. Миру, 17
5. **Ефективність впровадження:** Вирішення проблеми отримання бажаної кінетики пролонгованого вивільнення *in vitro* активного фармацевтичного інгредієнту з матричних таблеток. Включено до програми досліджень та розвитку підприємства.
6. **Термін впровадження:** «18» 11 2015 р.

Відповідальний за впровадження:

Заступник генерального директора з науки
ПАТ НВЦ "БОРЩАГІВСЬКИЙ ХФЗ"

Здобувач кафедри фармацевтичної технології
і біофармації НМАПО імені П.Л. Шупика



Шаламай А. С.



Могилюк В. В.

Додаток Е



ЗАТВЕРДЖУЮ

Генеральний директор ТОВ «ТЕРНОФАРМ»

В.О. Михайлов

«20» 05 2015 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Модифікація розміру та форми матричних таблеток з метою впливу на кінетику пролонгованого вивільнення *in vitro* активного фармацевтичного інгредієнту з таблеток.
2. **Запропоновано:** Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, кафедра фармацевтичної технології і біофармації. 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька 9. Здобувач – Могилюк В.В.
3. **Джерело інформації:**
 - a. Могилюк В. В. Вплив розміру таблеток на кінетику вивільнення *in vitro* триметазидину дигідрохлориду та кофеїну з матричних таблеток з різними матриксоутворювачам / В. В. Могилюк, Л. Л. Давтян // Фармац. журнал. – 2013. – № 5 – С. 68-75.
 - b. 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.
4. **Впроваджено:** ТОВ «ТЕРНОФАРМ»
Україна, 4610, м. Тернопіль, вул. Фабрична, 4.
5. **Ефективність впровадження:** Вирішення проблеми отримання бажаної кінетики пролонгованого вивільнення *in vitro* активного фармацевтичного інгредієнту з матричних таблеток. Включено до програми досліджень та розвитку підприємства.
6. **Термін впровадження:** «16» 09 2015 р.

Відповідальний за впровадження:

Пошукач кафедри фармацевтичної
технології і біофармації
НМАПО імені П.Л. Шупика

Могилюк В.В.

Додаток Ж

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з науково – дослідної
роботи Національного
фармацевтичного університету
професор А.Л. Загайко

2015 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** розробка складу та технології виробництва матричних таблеток на прикладі триметазидину дигідрохлориду.
2. **Установа, її адреса, виконавці:** Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, кафедра фармацевтичної технології і біофармації.
04112, м. Київ, вул. Дорогожицька 9. Здобувач – Могилюк В.В.
3. **Джерело інформації:** Могилюк В. В. Влияние различных гидрофильных полимеров на кинетику высвобождения триметазидина гидрохлорида 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.
4. **Ким впроваджено:** кафедра промислової фармації Національного фармацевтичного університету.
5. **Ефективність впровадження:** підвищення якості й ефективності навчального процесу за рахунок надання формалізованої інформації, щодо перспективи створення таблетованих лікарських форм.
6. **Термін впровадження** 15.12. 2015 р.

Відповідальний за впровадження:

Зав. каф. промислової фармації
Національного фармацевтичного університету
д. ф. н., професор

С. В. Гладух

Додаток 3

ЗАТВЕРДЖУЮ

Перший проректор Запорізького
державного медичного університету,
доцент

«17» _____ Ю.М. Нерянов
2015 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** розробка складу та технології виробництва матричних таблеток на прикладі триметазидину дигідрохлориду.
2. **Установа, її адреса, виконавці:** Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, кафедра фармацевтичної технології і біофармації.
04112, м. Київ, вул. Дорогожицька 9. Здобувач – Могилюк В.В.
3. **Джерело інформації:** 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.
4. **Ким впроваджено:** кафедра фармацевтичної технології Запорізького державного медичного університету.
5. **Ефективність впровадження:** підвищення якості й ефективності навчального процесу за рахунок надання формалізованої інформації, щодо перспективи створення лікарських засобів з адаптогенною та загальнотонізуючою активністю.
6. **Термін впровадження** 09.12. 2015 р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри технології ліків
Запорізького державного медичного
університету, доктор фармацев-
тичних наук, професор

В.В.Гладишев

Додаток И

ЗАТВЕРДЖУЮ
 В.о. проєктора з наукової роботи
 НМУ імені О.О. Богомольця
 д.мед.н., проф. Черенько Т.М.



_____ 2015 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** розробка складу та технології виробництва матричних таблеток на прикладі триметазидину дигідрохлориду.
2. **Установа, її адреса, виконавці:** Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, кафедра фармацевтичної технології і біофармації.
04112, м. Київ, вул. Дорогожицька 9.
Здобувач – Могилюк В.В.
3. **Джерело інформації:** 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.
4. **Впроваджено:** В навчальний процес кафедри аптечної та промислової технології ліків при вивченні теми «Промислове виробництво твердих лікарських форм»
5. **Ефективність впровадження:** Результати наукових досліджень використовуються викладачами кафедри аптечної та промислової технології ліків під час підготовки лекцій та студентами для підготовки до занять і для виконання самостійної роботи.
6. **Термін впровадження** _____ **лютий-березень** _____ **2015 р.**
7. **Зауважень та пропозицій:** немає

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри аптечної та промислової технології ліків
 НМУ імені О. О. Богомольця
 д. фарм. н.



Косяченко К. Л.

Додаток К

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Начальник Української
військово-медичної академії
доктор медичних наук, професор
В.Л. САВИЦЬКИЙ



2015 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** розробка складу та технології виробництва матричних таблеток на прикладі триметазидину дигідрохлориду.
2. **Установа, її адреса, виконавці:** Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, кафедра фармацевтичної технології і біофармації.
04112, м. Київ, вул. Дорогожицька 9. Здобувач – Могилюк В.В.
3. **Джерело інформації:** Могилюк В. В. Влияние различных гидрофильных полимеров на кинетику высвобождения триметазидина гидрохлорида 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.
4. **Ким впроваджено:** кафедра військової фармації Української військово – медичної академії.
5. **Ефективність впровадження:** підвищення якості й ефективності навчального процесу за рахунок надання формалізованої інформації, що дозволяє оцінити технологічну якість опрацьованого лікарського засобу з адаптагенною активністю.
6. **Термін впровадження** 15.04.2015 р
7. **Пропозиції та зауваження:** розповсюдити отримані позитивні результати впровадження для застосування у навчальний процес медичних ВНЗів України

Відповідальний за впровадження:

Начальник кафедри військової фармації

Української військово-медичної академії

доктор фармацевтичних наук, професор

О. П. ШМАТЕНКО

Додаток Л

ЗАТВЕРДЖУЮ

Перший проректор
Одеського національного
медичного університету
член кор. НАМН України,
проф. В. Й. Кресюк



« 02 » 2015 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** розробка складу та технології виробництва матричних таблеток на прикладі триметазидину дигідрохлориду.
2. **Установа, її адреса, виконавці:** Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, кафедра фармацевтичної технології і біофармації.
04112, м. Київ, вул. Дорогожицька 9. Здобувач - Могилюк В.В.
3. **Джерело інформації:** 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.
4. **Впроваджено:** В навчальний процес курсу кафедри технології лікарських засобів Одеського національного медичного університету
5. **Ефективність впровадження:** опрацьована методологія створення жувальних таблеток на основі сухого екстракту вівса та кверцитину з адаптагенною активністю.
6. **Термін впровадження** - травень 2015 р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач циклу технології ліків
кафедри фармацевтичної хімії та технології ліків
к. фармацевт. н., доцент

 Н. С. Фізор

Додаток М

ЗАТВЕРДЖУЮ
 Проректор з наукової роботи
 Тернопільського державного
 медичного університету
 проф. Кліщ І.М.



21
 2015 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** розробка складу та технології виробництва матричних таблеток на прикладі триметазидину дигідрохлориду.
2. **Установа, її адреса, виконавці:** Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, кафедра фармацевтичної технології і біофармації.
04112, м. Київ, вул. Дорогожицька 9. Здобувач - Могилюк В.В.
3. **Джерело інформації:** Могилюк В.В. Вплив геометричної форми таблеток на кінетику вивільнення *in vitro* триметазидину дигідрохлориду та кофеїну з матричних таблеток з різними матриксуотворювачами / В.В. Могилюк, Л.Л. Давтян // Військова Медицина України. – 2013 – № 3. – С. 90-96.
4. **Впроваджено:** В навчальний процес курсу технології ліків Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського, у лекційний курс «Тверді лікарські форми»
5. **Форма впровадження:** Результати наукових досліджень використовуються студентами, інтернами, і магістрами на курсі технології ліків.
6. **Термін впровадження** з лютого **2015 р.**
7. **Пропозиції та зауваження:** розповсюдити отримані позитивні результати впровадження для застосування у навчальний процес медичних ВНЗів України

Відповідальний за впровадження:
 завідувач кафедри управління та економіки
 фармації з технологією ліків,
 д. фарм. н., професор

Грошовий Т. А.

Додаток Н

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор
 з науково-педагогічної роботи
 Національного університету
 «Львівська політехніка»
 Давидчак О.Р.
 « 14 » жовтня 2015 р.




АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** розробка складу та технології виробництва матричних таблеток на прикладі триметазидину дигідрохлориду.
2. **Установа, її адреса, виконавці:** Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, кафедра фармацевтичної технології і біофармації.
04112, м. Київ, вул. Дорогожицька 9. Здобувач - Могилюк В.В.
3. **Джерело інформації:** Могилюк В.В. Влияние различных гидрофильных полимеров на кинетику высвобождения триметазидина гидрохлорида 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.
4. **Впроваджено:** у навчальний процес на кафедрі технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка», у лекційний курс «Промислова технологія фармацевтичних виробництв» при вивченні теми «Тверді лікарські засоби».
5. **Ефективність впровадження:** підвищення якості й ефективності навчального процесу за рахунок надання формалізованої інформації, щодо перспективи створення тверих форм лікарських засобів.
6. **Термін впровадження:** з 2.06.2015 р.

Відповідальні за впровадження:

Директор
 Інституту хімії та хімічних технологій,
 д.х.н., проф.

 Й.Й. Ятчишин

Завідувач кафедри технології
 біологічно активних сполук,
 фармації та біотехнології
 д.х.н., проф.

 В.П. Новіков

Додаток П

ЗАТВЕРДЖУЮ

Перший проректор
з науково-педагогічної роботи
Львівського національного
медичного університету
імені Данила Галицького
України



2015 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Розробка складу та технології виробництва матричних таблеток на прикладі триметазидину дигідрохлориду.
2. **Установа, її адреса, виконавці:** Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, кафедра фармацевтичної технології і біофармації. 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька 9. Здобувач – Могилюк В.В.
3. **Джерело інформації:**
 - 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.
 - 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.
 - 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.
4. **Ким і коли впроваджено:** Кафедра технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького; з 1.11.14 р.
5. **Форма впровадження:** у навчальний процес кафедри технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (лекційний курс) при вивченні теми з промислової технології лікарських засобів «Таблетки».
6. **Ефективність впровадження:** Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелах інформації. Результати наукових досліджень включено в навчальний процес кафедри.

Відповідальні за впровадження:

доц. К. Ф. Ващенко

Зав. кафедри технології ліків і біофармації
Львівського національного медичного
університету імені Данила Галицького

проф. Т. Г. Калініук