

Рекомендована д. фармац. наук, проф. Д. І. Дмитрієвським
 УДК 615.453.6.014/07
 DOI 10.11603/2312-0967.2015.4.5563

СУЧАСНИЙ СТАН СТВОРЕННЯ, ВИРОБНИЦТВА ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ТАБЛЕТОВАНИХ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

© М. Б. Демчук, Н. П. Дарзулі, Т. А. Грошовий, С. В. Демчук¹

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

¹ТОВ «Тернофарм»

Резюме: узагальнено літературні джерела щодо переваг застосування та технологічних аспектів одержання гастроретентивних систем доставки лікарських речовин, а саме внутрішньошлункових флоатційних систем, систем високої щільності, мукоадгезивних та магнітних систем, суперпористих гідрогелевих та матричних систем.

Ключові слова: гастроретентивні системи доставки лікарських речовин, шлунково-кишковий тракт, внутрішньошлункові флоатційні системи.

Повідомлення 20. Характеристика процесу створення та дослідження гастроретентивних систем доставки лікарських речовин.

Використання оральних дозованих лікарських форм (ЛФ) у багатьох випадках є найкращим шляхом медикаментозного лікування. Відомо, що час перебування лікарського засобу (ЛЗ) в ділянці оптимальної абсорбції значною мірою визначає його біологічну доступність. Збільшення тривалості перебування ЛЗ у верхній частині шлунково-кишкового тракту (ШКТ) є одним з найважливіших завдань розробки гастроретентивних, тобто утримуваних в шлунку, ЛФ для терапії різних захворювань [1].

Гастроретентивні лікарські форми (ГРЛФ) пролонгованого вивільнення здатні полегшити лікувальний процес та підвищити якість життя пацієнтів, оскільки покращують ефективність лікування препаратами, які розраховані на тривалий курс прийому, у випадках хронічних захворювань, гормональної терапії, а також спростити терапію, яка передбачає застосування кількох препаратів. Постійна швидкість вивільнення препарату сприяє підтриманню терапевтичного рівня і попереджує коливання його концентрації в крові і тканинах, які пов'язані з прийомом препарату пацієнтом [2].

Однією з основних проблем при розробці ГРЛФ є низька відтворюваність і передбачуваність складів для досягнення оптимального рівня концентрації препарату в плазмі крові. Багато ЛЗ характеризуються вузьким вікном поглинання у верхній частині ШКТ, тобто у шлунку і проксимальній ділянці тонкої кишки. Короткий час транзиту дозованих ЛФ в цих анатомічних сегментах суттєво обмежує біологічну доступність препарату. Таким чином, протягом короткого періоду ЛФ залишають верхні відділи трав-

ного тракту і вивільняють діючу речовину (ДР) у дистальних сегментах ШКТ. Це призводить до короткої фази поглинання, яка часто супроводжується меншою біодоступністю. ЛЗ з вузьким вікном поглинання характеризуються поліпшеною абсорбцією у тонкій і клубовій кишці через їх підвищені абсорбційні властивості, наприклад, велику площу поверхні, порівняно з товстою кишкою; або підвищеною розчинністю препарату в шлунку, на відміну від дистальних відділів ШКТ [3].

Оскільки час перебування препарату в ділянці оптимальної сорбції значною мірою визначає його біологічну доступність, продовження часу перебування препарату у верхньому відділі ШКТ є одним з найважливіших завдань.

Найбільш важливими параметрами, котрі впливають на час утримування у шлунку пероральних ЛФ є: густина, розмір, форма і ліофільність ЛФ, наявність їжі у шлунку, її калорійність і частота споживання, стать, вік, тривалість сну, індекс маси тіла, фізична активність та індивідуальний стан хворого (наприклад, хронічні захворювання, цукровий діабет тощо), введення препаратів, які мають вплив на час руху у ШКТ, зокрема, антихолінергічних засобів (наприклад, атропін, пропантелін), опіатів (наприклад, кодеїн) і прокінетичних агентів (наприклад, метклопрамід, цизаприд) [4].

Густина ЛФ впливає на швидкість руху у ШКТ і визначає положення системи в шлунку. ЛФ, що мають густину нижче, ніж вміст шлунка можуть плавати на поверхні, тоді як системи високої густини осідають на дно шлунка [5]. Обидві позиції можуть ізолювати гастроретентивну (ГР) систему від ворота шлунка. Вважають, що тільки частинки з розмірами менше 2 мм здатні пройти через пілорус шлунка і потім че-

рез закритий сфінктер, а більші частинки залишаються в шлунку для подальшого подрібнення. ЛФ, що мають діаметр більше 7,5 мм, забезпечують кращий час перебування у шлунку порівняно з іншими, що мають діаметр 9,9 мм. ГР системи у формі кільця чи тетраедра забезпечують більший час перебування у шлунку порівняно з іншими формами [6].

Приймання їжі, її в'язкість, об'єм, калорійність і частота споживання значною мірою впливають на утримання дозованих форм у шлунку. Зазвичай наявність їжі в ШКТ покращує час утримування ЛФ у шлунку і таким чином, збільшується час поглинання ліків. Збільшення кислотності і калорійності призводить до зменшення часу спорожнення шлунка. У жінок більш тривалий процес спорожнення шлунка, ніж у чоловіків. Що стосується людей похилого віку, у них час спорожнення шлунка сповільнюється [7].

Основною метою ГРЛФ є забезпечення контрольованого внутрішньошлункового вивільнення ДР протягом тривалого часу. Активні фармацевтичні інгредієнти для створення ГРЛФ повинні характеризуватися широкою терапевтичною амплітудою (відхилення від номінальної дози, що залежить від профілю вивільнення із дозованої форми, не викликати значної зміни самопочуття пацієнта), а також передозування, не зумовлюватиме небезпеки для пацієнта [4].

Потенційними кандидатами для створення ГРЛЗ є:

- ліки, що локально активні у шлунку, зокрема антациди;
- препарати, які мають вузьке вікно поглинання в ШКТ, наприклад, леводопа, атенолол, теофілін, репаглінід, дилтіазем, п-амінобензойна кислота, фуросемід, рибофлавін;
- препарати, які нестабільні у середовищі кишечника, наприклад каптоприл, ранітидин, метронідазол;
- препарати, які впливають на мікроорганізми, наприклад, *Helicobacter pylori*;
- препарати, що характеризуються кращою розчинністю при низьких значеннях рН, наприклад цинаризин, діазепам, хлордіазепоксид, верапаміл.

Лікарські засоби, які непридатні для розробки ГРЛФ:

- препарати, які мають дуже обмежену розчинність у кислому середовищі, наприклад, фенітоїн та ін.,
- препарати, що нестабільні у середовищі шлунка, наприклад еритроміцин та ін.,
- препарати, призначені для селективного вивільнення в товстому кишечнику, наприклад, 5-аміносаліцилова кислота і кортикостероїди [8].

У процесі розвитку фармацевтичної технології запропоновано декілька технологічних рішень для досягнення гастроретентивного ефекту.

Внутрішньошлункові флотаційні системи використовуються для лікарських препаратів, які абсорбуються у шлунку чи верхньому відділі тонкого кишечника. Застосування внутрішньошлункових

флотаційних систем із гастроретентивним ефектом базується на явищі флотації у вмісті шлунка. Вони мають об'ємну густину меншу, ніж рідина в шлунку, тому залишаються на плаву тривалий період, повільно вивільняючись [5].

Основними вимогами до флотаційних систем є:

- здатність вивільняти вміст повільно, виконуючи роль резервуара;
- питома вага нижче, ніж вміст шлунка (1,004 - 1,01 г/см³).
- формування міцного гелевого бар'єра.

1. Газовмісні флотаційні системи, які генерують вуглекислий газ за допомогою хімічної реакції між натрію бікарбонатом і кислотою хлористоводневою шлункового соку (або іншою кислотою із системи). Газ утримується в системі, надаючи їй плавучість і, тим самим, продовжуючи її присутність в шлунку.

2. Системи, що включають ядро із матеріалів з низькою щільністю, нескільких до хімічних чи фізичних змін та забезпечують плавучість. Ядро, оточене гелевою або іншою полімерною оболонкою, з якої забезпечується контрольоване вивільнення препарату.

3. Гідродинамічно збалансовані системи з гідрофільних гелеутворюючих полімерів, поміщені у желатинові оболонки, які, розчиняючись при контакті з шлунковим соком, ініціюють гелеутворення і поступове вивільнення препарату. Найчастіше у цих системах використовують такі ексципієнти: гідроксипропілметилцелюлоза (ГПМЦ), полімери поліакрилатів, полівінілацетат, карбопол, агар, натрію альгінат, кальцію хлорид, поліетиленоксид, полікарбонати. Виділяють 4 субтипи цих систем:

1. Система, що забезпечує утворення колоїдного гелевого бар'єра. Дослідниками Sheth and Tossounian вперше розроблено «гідродинамічно збалансовані системи», які містять ЛЗ та гідроколоїд, що формує гель і забезпечує «плавання» системи над вмістом шлунка. Це подовжує час перебування у шлунку і максимізує кількість ДР, що досягає ділянок поглинання у формі розчину. Ці системи містять велику кількість одного чи кількох гелеутворюючих високорозчинних гідроколоїдів на основі целюлози, наприклад, гідроксилпропілцелюлозу, гідроксиетилцелюлозу, ГПМЦ, полісахаридів та полімерів, що формують матрицю, зокрема, полікарбофіл, поліакрилат чи полістерин. При контакті з шлунковим соком, гідроколоїди в системі гідратів утворюють колоїдний гелевий бар'єр навколо поверхні таблеток.

2. Мікропориста система. Ця технологія заснована на інкапсуляції ДР всередині резервуару з порами уздовж верхньої та нижньої стінок системи. Периферійні стінки резервуару повністю герметизовані для запобігання прямому контакту шлункової рідини з нерозчинною ДР. Система з камерою, яка містить захоплене повітря, плаває на шлунковому вмісті. Шлункова рідина надходить через отвір, розчиняє

препарат і несе розчинену ДР до кишечника для поглинання.

3. *Альгінатні кульки*. Мультипартикулярні плаваючі дозовані форми розроблені з використанням ліофілізованого кальцію альгінату. Сферичні кульки, діаметром приблизно 2,5 мм, отримують шляхом введення розчину натрію альгінату у водний розчин кальцію хлориду, викликають осадження кальцію альгінату, що призводить до утворення пористої системи, яка забезпечує час вивільнення ДР більше 5,5 год.

4. *Порожнисті мікросфери*, які містять ДР у зовнішньому шарі полімеру. Розчин препарату у етанол/дихлорметані і кишковий акриловий полімер, виливали у розчин полівінілового спирту (ПВС) з температурою 40 °С. Газ, що генерується у диспергованому полімері при випаровуванні дихлорметану, формує внутрішню порожнину мікросфери полімеру з ліками. Системи здатні забезпечувати вивільнення ДР більше 24 год.

Основним недоліком флотаційних систем є їх недовге перебування у шлунку (менше декількох годин). Ці системи покращують сорбцію різних лікарських речовин в верхньому відділі ШКТ, але не забезпечують тривалої гастроретентивності. Крім того, їх дія залежить від кількості їжі та рідини в шлунку, що є причиною нестабільної поведінки таких систем [5, 6, 9].

Розроблено флотаційні таблетки фамотидину з використанням гіпромелози К100М і гіпромелози К15М як гелеутворюючих агентів і комбінації кислоти і лугу для забезпечення газоутворення [10]. Проведено дослідження з розробки складу флотаційних таблеток фамотидину, що містили ГПМЦ марки К100М і ксантанову камедь, забезпечуючи вивільнення понад 90 % ДР протягом 8 год [11].

Запропоновано композицію флотаційних матричних таблеток орнідазолу, отриманих методом вологої грануляції, у склад яких введено натрію бікарбонат як газоутворюючий агент та гідрофільний полімер ГПМЦ К4М (10 %), Eudragit (8 %) [12].

З метою збільшення біодоступності фуросеміду запропоновано гастроретентивні флотаційні системи доставки. Оптимальний склад таблеток, що містить фуросемід, ГПМЦ К4М і натрію бікарбонату забезпечував вивільнення понад 90 % препарату за 9 год [13].

Проведено дослідження з розробки складу мультичастотних флотаційних систем метформіну гідрохлориду з використанням compritol, gelucire 50/13 та gelucire 43/01 як ліпідних носіїв. Етилцелюлоза і метилцелюлоза введені у склад як модифікатори швидкості вивільнення [14].

Плаваючі мікросфери, що містили гліпізид, були отримані методом іонотропного гелеутворення з використанням різних співвідношень ГПМЦ К15М з карбонатом кальцію і забезпечували перебування у шлунку протягом 12 год [15].

Запропоновані антидіабетичні флотаційні таблетки ситагліптину фосфату отримані методом прямого пресування. З метою забезпечення тривалого вивільнення досліджували вплив різних концентрацій полімерів ГПМЦ К100 та ГПМЦ К4М. Композиція, що містила 15 % ГПМЦ К100, забезпечувала оптимальний профіль вивільнення протягом 24 год [16].

Розроблено технологію отримання флотаційних таблеток мебендазолу. Досліджено вплив хітозану, ГПМЦ К4М, натрію бікарбонату, лимонної та стеаринової кислот. Додавання стеаринової кислоти зменшувало розчинення ДР через гідрофобну природу [17].

Флотаційні ГР таблетки дилтіазему гідрохлориду отримано з використанням ПВС та натрію карбоксиметилцелюлози (КМЦ) як полімерів, натрію бікарбонату – як газоутворюючого агента. Оптимальний склад таблеток забезпечував вивільнення від 43,56 до 59,42 % ДР протягом перших 8 год, час флотації складав понад 24 год [18].

Системи високої щільності. Цей підхід включає формулювання ЛФ з густиною, що повинна перевищувати густину вмісту шлунка (~1,004 г/см³). Дія таких систем заснована на їх зануренні на дно шлунка. Ці ЛФ отримують шляхом нанесення препарату на важкі ядра або в суміші з такими інертними матеріалами, як порошок заліза, барію сульфат, цинку оксид, титану оксид і т.д. Ці матеріали збільшують густину до 1.5-2.4 г/см³. Щільність близька до 2,5 г/см³ є необхідною для значного подовження часу перебування систем у шлунку. Спочатку таке рішення виглядало багатообіцяюче, але при випробуваннях у багатьох випадках ефект гастроретентивності не спостерігався. Основними недоліками цих систем є залежність часу перебування від стану шлунка і необхідність застосування великих і важких систем для отримання бажаного ефекту.

Комбінація з системами, що збільшуються в розмірах, була запропонована як компроміс, що дозволяє збільшити геометричні розміри ГРЛФ із збереженням високої щільності [19].

Розроблено гастроретентивні матричні таблетки пропafenону гідрохлориду, що забезпечували пролонговане вивільнення ДР протягом 12 год. Як полімери використано ГПМЦ Е5 та ГПМЦ К100М, для збільшення густини таблеток до 1,63 г/см³, що перевищує густину шлункового соку, введено цинку оксид [20].

Системи, що прикріплюються до слизової оболонки здатні прилипати і залишатися на поверхні слизової оболонки шлунка тривалий період. Розрізняють такі механізми адгезії:

- теорія змочування, яка заснована на здатності біоадгезивних полімерів до розвитку тісного контакту зі слизовою оболонкою шлунка;

- теорія дифузії, яка пропонує взаємопроникнення ниток муцину у пористу структуру полімеру.

- теорія абсорбції, яка припускає біоадгезію через виникнення таких вторинних сил, як сили Ван-дер-Ваальса і водневі зв'язки.

- електронна теорія, яка визначає існування електростатичних сил між сіткою глікопротеїнів муцину та біоадгезивного матеріалу.

Як полімерні матеріали у цих системах використовують поліакрилову кислоту, хітозан, холестерил-амін, натрію альгінат, ГПМЦ, сукральфат, трагакант, декстрин, поліетиленгліколь.

Актуальним є створення системи для тривалого знаходження у шлунку (без їжі), яка була б безпечною і ефективною. Один із підходів базується на використанні мікрочастинок із біоадгезивними властивостями, які проявляють здатність плавати на поверхні вмісту шлунка. У міру вивільнення шлунку частина мікрочастинок прилипає до стінки шлунка і продовжує виділяти ДР. Основним недоліком цих систем є тенденція прикріплюватися до вмісту шлунка, а також рН залежність біоадгезивних матеріалів. Знижена кислотність шлункового соку може стати причиною значного зниження адгезійних властивостей системи, а отже, її ефективності [21].

Системи локальної абсорбції (LOCADAS) розроблені для протеїнів та пептидів. Суть технології полягає в використанні специфічних лігандів, які дозволяють провести абсорбцію на визначеній ділянці поверхні клітин епітелію ШКТ. Ліганди зв'язані з покритими мікрочастинами білкових та пептидних лікарських речовин, що попереджують їх вміст від руйнування в ШКТ, перш ніж вони будуть доставлені до потрібної ділянки.

Розроблено мукоадгезивні таблетки симвастатину методом вологої грануляції з використанням Carborol-934, гуарової камеді, ксантинової камеді і хітозану. Композиція з гуарової камеді забезпечувала вивільнення 97,98 % ДР протягом 12 год [22].

Запропоновано технологію отримання мукоадгезивних наночастинок ацикловіру методом десольватації. Оптимальні результати фармако-технологічних властивостей отримані для складу, що містить желатин та Pluronic F-68 у співвідношенні 1:2 [23].

Методом прямого пресування отримано таблетки баклофену, гастроретентивний ефект яких забезпечується шляхом поєднання флотаційного та мукоадгезивного ефектів. Зростання біоадгезивних сил спостерігали при збільшенні вмісту поліетиленоксиду [24].

Магнітні системи – це невеликі магнітовмісні таблетки, включені в гастроретентивну систему, яку утримують у шлунку за допомогою взаємодії з потужним магнітом, прикладеним до поверхні тіла в ділянці шлунка [7].

Розгортаючі системи здатні збільшуватися у розмірах відносно початкових значень. Збільшення розмірів запобігає їх проходженню через пілорус шлунка і забезпечує тривале перебування. ДР може бути

включена в полімерну композицію гастроретентивної системи або приєднана до неї як окремий компонент. Було запропоновано кілька методів досягнення такого ефекту.

- Гідрогелі, що набухають при контакті з шлунковим соком.

- Осмотичні системи, що містять осмонат, поміщений в напівпроникну мембрану.

- Системи, що містять рідини, що перетворюються в газ при температурі тіла, який додає системі бажаний обсяг з одночасним вивільненням препарату.

При впровадженні цих систем виникають проблеми, що пов'язані з низькою швидкістю набухання деяких з них (до декількох годин), яка недостатня для утримання системи в шлунку. Системи, що включають рідини, які перетворюються на газ мають надзвичайну чутливість до коливань температури, що виражається в передчасному розкритті в стравоході. Складність створення належних умов зберігання цих систем, які мають тенденцію втрачати еластичність, обмежує швидкість їх розкриття в шлунку. Додаткові труднощі виникають у зв'язку з багатокомпонентною природою цих пристроїв, складною формою, необхідністю компактного укладання, збереження розміру і форми при зберіганні [8].

Суперпористі біоруйнуючі гідрогелеві системи.

Цей підхід до вирішення проблеми базується на застосуванні унікальних гідрогелевих систем. Суперпористі гідрогелі були синтезовані за допомогою кросполімеризації різних вініловмісних мономерів. Відмінність цих систем від інших полягає у досягненні більш високого ступеня набухання і швидкості набухання (кілька хвилин замість декількох годин). Проте їх недоліком є низька механічна міцність і короткий період утримання в шлунку [9].

Матричні системи можуть бути віднесені до дисперсійних і пористих систем, в яких матеріал, що формує матрицю не змінюється у розмірах при контакті з шлунковим соком. Перевагою цих матричних систем є незалежність швидкості вивільнення ДР від зовнішніх чинників, оскільки єдиним параметром, що лімітує вивільнення, є швидкість дифузії. Недоліком звичайних дисперсійних систем є нелінійна залежність концентрації препарату від часу вивільнення внаслідок довгої дистанції, яку повинна подолати ДР з глибоких шарів матриці на шляху до виходу з ЛФ. У процесі розчинення ДР і дифузії прикордонний шар просувається вглиб матриці при збереженні постійної поверхні контакту.

Процес вивільнення лікарських речовин із систем полягає в тому, що рідина, що оточує матричну систему, розчиняє і вимиває поверхню ГРЛФ. Цей процес тривалий за часом, потім рідина проникає в глибину матриці і ДР, розчиняючись в ній, залишає матрицю за допомогою дифузії через пори, заповнені рідиною й утворені поступовим її рухом до центру матриці.

Отже, для прискорення процесу вивільнення, перш ніж помістити таку систему в рідину, необхідно зробити кілька пор (отворів) в матриці. Швидкість вивільнення змінюється також зі зміною розчинності ДР та її кількості в ЛФ.

Проблемою при розробці матричних таблеток також є недостатньо швидке зростання об'єму твердої ЛФ у шлунку, що призводить до скорочення часу перебування препарату у верхній частині ШКТ і, як наслідок, зниження ефективності [3].

Проведені дослідження з вивчення в'язкості, технологічних властивостей окремих полімерів та їх композицій, а також набухання модельних таблеток, отриманих на їх основі. Найбільші значення в'язкості відзначалися одночасно в розчинів трьох полімерів (аквасорб А380, аквасорб 500А і бланозе 7НОF) і двох синергічно взаємодіючих композицій (ПВП і натрій КМЦ (1:4) і суміш гуару з натрій КМЦ (1:1)). Результати технологічних властивостей досліджених полімерів та їх синергічно взаємодіючих композицій, а також показника «набухання» модельних таблеток свідчать про те, що тільки суміш гуару з натрій КМЦ у співвідношенні (1:1) раціонально використовувати як основу для отримання гастроретентивних таблеток [25].

Розроблено ГР таблетки ацикловіру, отримані вологою грануляцією. Матрицю таблетки сформувала композиція гуар-геллану, яка складає 34 % маси. Як зв'язуючі речовини використовували натрій КМЦ та ГПМЦ, як зволожувач – 50 % розчин етанолу для попередження гелеутворення гуару і геллану у присутності води для грануляції. Було виявлено несумісність геллану з магнію стеаратом, оскільки замість густого гелю утворювалися гелеподібні дрібнодисперсні частинки. Гастроретентивний ефект отриманих таблеток забезпечувало швидке збільшення об'єму таблетки удвічі протягом першої години проведення тесту «розчинність» у середовищах, що імітували рН у різних ділянках ШКТ [26].

Розроблено декілька систем, які забезпечують контрольоване вивільнення ліків у ШКТ. Сферична абсорбційна форма (SODAS) – мікроінкапсулювання лікарських речовин в кульках, які з часом розпадаються для контрольованого вивільнення.

Абсорбційна форма, що програмується (PRODAS) – комбінація мікрочастинок гідрофільної матриці та-

блеток, дозволяє отримувати різне вивільнення в монодозованій ЛФ. Також може використовуватися для специфічної локальної абсорбції в ШКТ.

Нерозчинні системи абсорбції (INDAS) покращують біодоступність і контрольоване вивільнення лікарських речовин, які володіють низькою розчинністю.

Результатом спільної розробки компаній „Elan” і „Endorex” стали вакцини per os, які є мікро(нано) частинками визначеного розміру, які містять антигени, дисперговані в біозруйнованому полімері Elan або полімеризовані ліпосоми, в яких антигени покриті стабільною мембраною (Endorex/ Orasome) [27].

На світовому фармацевтичному ринку доступними є низка гастроретентивних систем під брендами «Cifran OD» (ципрофлоксацин), «Valrelease» (діазепам), «Topalkan», «Almagate FlatCoat» та «Liquid Gavison» (антациди), «Cytotec» (мізопропростал).

ГРЛФ, що існують в даний час, здатні утримуватися в порожнині шлунка тільки до тих пір, поки шлунок не спорожняється від їжі і не вступає в дію міграційний процес. Очевидно, що значний прогрес може бути досягнутий у разі подолання ефекту міграційного процесу, тим самим продовжити період утримування у шлунку.

Запропоновано кілька шляхів вирішення проблеми:

- активізація рецепторів тонкого кишечника, які затримуватимуть спорожнення шлунка. Жири та деякі амінокислоти, натуральні харчові компоненти затримують випорожнення шлунка. Деякі компоненти, такі як L-триптофан, можуть бути введені окремо або у складі тієї ж ГРЛФ.

- симуляція наповнення і затримка рухової активності шлунка як одна з функцій суперпористих гідрогелів в комбінованих системах.

- комбіновані системи, що об'єднують переваги декількох систем [1-3].

Висновки. Розглянуто основні вимоги і підходи до розробки гастроретентивних систем, висвітлені аспекти та наведені приклади отримання таблеток, що здатні утримуватися тривалий час у порожнині шлунка.

Список літератури

1. Garg R. Progress in controlled gastroretentive delivery systems / R. Garg, G. D. Gupta // *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. – 2008. - №7(3). – P. 1055–1066.
2. Review on gastroretentive drug delivery system / A. Badoni I, A. Ojha, G. Gnanarajan et al. // *The pharma innovation*. – 2012. – Vol.1, № 8. – P. 32–42.
3. A Review on gastroretentive drug delivery system / Pranav Joshi, Priyank Patel, Hiren Modi [et al.] // *International*

Journal of Pharmaceutical Science and Bioscientific Research. – 2012. – Vol. 2, Issue 3. – P.123–128.

4. Streubel A. Drug delivery to the upper small intestine window using gastroretentive technologies / A. Streubel, J. Siepmann, R. Bodmeier // *Curr. Opin Pharmacol*. – 2006. – № 6. – P. 501–508.

5. Floating drug delivery systems: A review / S. Arrora, J. Ali, R. K. Khar [et al.] // *AAPS Pharm. Sci. Tech*. – 2005. – № 6(3). – P. 372–390.

6. Nasa P. Floating systems: a novel approach towards gastroretentive drug delivery systems / Praveen Nasa, Sheefali Mahant, Deepika Sharma // *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. – 2010. – Vol. 2, №3. – P. 2–7.
7. Gastroretentive drug delivery systems: A review of formulation approaches / P. Rathee, M. Jain, S. Rathee [et al.] // *The pharma innovation*. – 2012. – Vol.1, № 8. – P. 79–107.
8. Swetha S. A Comprehensive review on gastroretentive drug delivery systems / Sandina Swetha, Ravi Teja Allena, D. V. Gowda // *International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences*. – 2012. – Vol. 3 (3). – P. 1285–1293.
9. Amit Kumar Nayak Gastroretentive drug delivery systems: a review / Amit Kumar Nayak, Ruma Maji, Biswarup Das // *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. – 2010. – Vol.3, Iss. 1. – P. 2–10.
10. Jaimini M. Formulation and evaluation of famotidine floating tablets / M. Jaimini, A. C. Rana, Y. S. Tanwar // *Current drug delivery*. – 2007. – № 4. – P. 51–55.
11. Development, in-vitro evaluation & study of effect of hardness on buoyancy time of gastro retentive floating tablets of famotidine / B. V. Akbari, R. B. Dholakiya, B. G. Shiyani [et al.] // *Journal of Pharmacy Research*. – 2009. – № 2(10). – P.1579–1583.
12. Abeda Aqther Formulation and in-vitro evaluation of ornidazole gastroretentive tablets by using low density swellable polymers / Abeda Aqther, B. Pragati kumar, Peer Basha // *Indian Journal of Research in Pharmacy and Biotechnology*. – 2013. – № 1(5). – P. 597–601.
13. Formulation and evaluation of gastroretentive tablets of furosemide (Evaluation based on drug release kinetics and factorial designs) / Deepak Jain, Sofiya Verma, Shashi Bharti Shukla [et al.] // *J. Chem. Pharm. Res.* – 2010. – № 2(4). – P. 935–978.
14. Rakesh Pahwa Floating granules of metformin hydrochloride: preparation and optimization using factorial design / Rakesh Pahwa, Seema Bisht, Vipin Kumar // *Bulletin of Pharmaceutical Research*. – 2012. – № 1. – P. 42.
15. Rakesh Pahwa Formulation and characterization of glipizide loaded floating microspheres / Rakesh Pahwa, Nidhi Saini, Neeta, Vipin Kumar // *Bulletin of Pharmaceutical Research*. – 2012. – № 1. – P. 44.
16. Formulation and evaluation of sitagliptin phosphate gastroretentive tablets / Krishna Keerthi Brahmandam, Sasikanth Kothamasu, Anitha Makineni [et al.] // *Carib.J.Sci. Tech.* – 2014. – Vol. 2. – P. 270–281.
17. Preparation and evaluation of gastroretentive floating tablets of mebendazole / Krunal Patel, Biswajit Biswal., Nabin Karna [et al.] // *International Journal of Current Pharmaceutical Research*. – 2011. – Vol 3, Issue 1. – P. 63–65.
18. Omay L. K. Design of gastroretentive drug delivery system of diltiazem hydrochloride / L. K. Omay // *International Journal of Pharma Sciences and Research*. – 2014. – Vol 5., № 2. – P. 16–19.
19. Ghugarkar P. Advances in gastroretentive drug delivery system: a review / Ghugarkar P. // *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. – 2015. – Vol. 4, Issue 07. – P. 512–521.
20. Ashok Ch. M. Development and in vitro evaluation of gastroretentive high density tablet of propafenone hcl / Chordiya Mayur Ashok, Senthil Kumaran K, Gangurde Hemant Hiranman // *Asian J Pharmaceut Res Health Care*. – 2013. – Vol.2, № 5. – P. 89–99.
21. Saikh Mahammed Athar Alli Developing gastro retentive tablets: prospective planning / Saikh Mahammed Athar Alli // *Inter. J. of Pharmacotherapy*. – 2014. – № 4(1). – P. 36–42.
22. Gastroretentive drug delivery system of a lipid lowering agent / D. Krishnarajan, N. Senthil Kumar, R.Yadav // *International Current Pharmaceutical Journal*. – 2013. – № 2(9). – P. 152–155.
23. Ankit Anand Kharia Formulation and evaluation of gastroretentive drug delivery system of acyclovir as mucoadhesive nanoparticles / Ankit Anand Kharia, Akhlesh Kumar Singhai // *International Journal of PharmTech Research*. – 2013. – № 5(4). – P. 1538–1545.
24. Jivani R. R. Design and development of a self correcting monolithic gastroretentive tablet of baclofen / R.R. Jivani, Ch.N. Patel, N.P. Jivani // *Sci Pharm*. – 2009. – № 77. – P. 651–667.
25. Макарова О. Г. Выбор полимеров для создания матричной платформы гастроретентивных таблеток / О. Г. Макарова, В. Ф. Турецкова // *Fundamental research*. – 2013. – № 1. – С. 458–462.
26. Громова Л. И. Гастроретентивные таблетки ацикловира на основе синергически взаимодействующих полисахаридов / Л. И. Громова, Д. Хойхман, Й. Села // *Химико-фарм. журн.* – 2007. – Т. 41, № 12. – С. 34–36.
27. Режим доступа: <http://www.prnewswire.com/news-releases/endorex-presents-drug-delivery-and-cancer-product-updates-at-european-conference-74154997.html>

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ СОЗДАНИЯ, ПРОИЗВОДСТВА И ИССЛЕДОВАНИЯ ТАБЛЕТИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

М. Б. Демчук, Н. П. Дарзули, Т. А. Грошовый, С. В. Демчук¹

Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

¹ЧАО «Тернофарм»

Резюме: обобщены литературные источники о преимуществах применения и технологических аспектах получения гастроретентивных систем доставки лекарственных веществ, а именно внутрижелудочных флотационных систем, систем высокой плотности, мукоадгезивных и магнитных систем, суперпористых гидрогелевых и матричных систем.

Ключевые слова: гастроретентивные системы доставки лекарственных веществ, желудочно-кишечный тракт, внутрижелудочные флотационные системы.

MODERN STATE OF CREATION, PRODUCTION AND RESEARCH OF DRUGS

M. B. Demchuk, N. P. Darzuli, T. A. Hroshovy, S. V. Demchuk¹

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

¹JSC "Ternopharm"

Summary: the literature on the benefits of the use and technological aspects of obtaining gastroretentive drug delivery system, such as floating, high density (sinking), mucoadhesive and magnetic systems, super porous hydrogel and matrix systems are summarized.

Key words: gastroretentive drug delivery system, gastrointestinal tract, intragastric floating systems.

Отримано 14.09.2015