



## Обґрунтування підходу до розроблення технології виготовлення таблеток ізосорбїду динїтрату з модифікованим вивільненням

Д. С. Олійников<sup>B,C,D</sup>, А. Г. Каплаушенко<sup>\*A,C,E,F</sup>

Запорізький державний медичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Ізосорбїду динїтрат належить до групи органічних нітратів, найдавніших представників антиангінальних засобів, які й нині є препаратами першого вибору для усунення та профілактики нападів стенокардії. Необхідно відзначити високу профілактичну ефективність пролонгованих форм нітратів. Створені на основі ізосорбїду динїтрату лікарські препарати з модифікованим вивільненням можуть поєднувати в собі високу фармакологічну активність, тривалий період терапевтичної дії та відсутність серйозних побічних ефектів, що характерні для всіх препаратів нітратної групи. Потреба в сучасних кардіологічних препаратах із високим рівнем ефективності та безпеки зумовлює необхідність розроблення лікарських засобів із модифікованим вивільненням, передусім для перорального приймання.

**Мета роботи** – вибір концепції сучасної твердої пероральної лікарської форми ізосорбїду динїтрату та технологічного підходу для її реалізації.

**Матеріали та методи.** Аналіз даних вітчизняної та зарубіжної наукової літератури.

**Результати.** Проаналізували переваги та недоліки пероральних лікарських форм із традиційним негайним і модифікованим вивільненням. Препарати з модифікованим вивільненням складніші технологічно, але забезпечують високий рівень безпеки, ефективності та зручності застосування для пацієнта.

**Висновки.** Протягом дослідження для розроблення таблеток ізосорбїду динїтрату з модифікованим вивільненням обрана концепція мультидозованої пелетної лікарської форми. Для отримання пелет, що містять ізосорбїду динїтрат, оптимальним технологічним рішенням є метод екструзії-сферонізації.

### Обоснование подхода к разработке технологии изготовления таблеток изосорбида динитрата с модифицированным высвобождением

Д. С. Олійников, А. Г. Каплаушенко

Изосорбида динитрат относится к группе органических нитратов, древнейших представителей антиангинальных средств, которые остаются препаратами первого выбора для купирования и профилактики приступов стенокардии. Необходимо отметить высокую профилактическую эффективность пролонгированных форм нитратов. Созданные на основе изосорбида динитрата лекарственные препараты с модифицированным высвобождением могут сочетать в себе высокую фармакологическую активность, длительный период терапевтического действия и отсутствие серьезных побочных эффектов, характерных для всех препаратов нитратной группы. Потребность в современных кардиологических препаратах с высоким уровнем эффективности и безопасности создает необходимость дальнейшей разработки лекарственных средств с модифицированным высвобождением, прежде всего для перорального приема.

**Цель работы** – выбор концепции современной твердой пероральной лекарственной формы изосорбида динитрата и технологического подхода для ее реализации.

**Материалы и методы.** Анализ данных отечественной и зарубежной научной литературы.

**Результаты.** Проведен анализ преимуществ и недостатков пероральных лекарственных форм с традиционным немедленным и модифицированным высвобождением. Препараты с модифицированным высвобождением более сложные технологически, однако обеспечивают высокий уровень безопасности, эффективности и удобства применения для пациента.

**Выводы.** В ходе исследования для разработки таблеток изосорбида динитрата с модифицированным высвобождением выбрана концепция мультидозированной пеллетной лекарственной формы. Для получения пеллет, содержащих изосорбида динитрат, оптимальным технологическим решением является метод экструзии-сферонизации.

#### ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/170982>

УДК: 615.224:615.453.6].012/.014-029:544.77  
DOI: 10.14739/2409-2932.2019.2.170982

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2019. – Т. 12, № 2(30). – С. 160–165

**Ключові слова:** модифіковане вивільнення, таблетки, лікарські форми, ізосорбїду динїтрат, судинорозширювальні засоби.

\*E-mail: kaplaushenko@ukr.net

Надійшла до редакції : 03.04.2019 // Після доопрацювання : 23.04.2019 // Прийнято до друку : 08.05.2019

**Ключевые слова:** модифицированное высвобождение, таблетки, лекарственные формы, изосорбида динитрат, пеллеты, судорасширяющие средства.

**Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2019. – Т. 12, № 2(30). – С. 160–165**

## Substantiation of manufacture technology development for the tablets of isosorbide dinitrate with modified release

D. S. Oliinykov, A. H. Kaplaushenko

Isosorbide dinitrate belongs to the group of organic nitrates, the oldest representatives of antianginal drugs, and today is the first-choice drug for purchase and prevention of strokes. High prophylactic efficacy of prolonged forms of nitrates should be noted. The modified-release drugs based on isosorbide dinitrate can combine high pharmacological activity, a long period of therapeutic action, and the absence of serious side effects typical of all nitrate group drugs. The need for modern cardiological preparations with a high level of efficacy and safety creates the need for further development of drugs with modified release, especially for oral administration.

**The purpose** of the work is to choose the concept of a modern solid oral dosage form of isosorbide dinitrate and the technological approach for its implementation.

**Materials and methods.** Data analysis of domestic and foreign scientific literature.

**Results.** The analysis of the advantages and disadvantages of oral dosage forms with traditional immediate and modified release. Modified-release preparations are more technologically sophisticated, but provide a high level of safety, efficacy and convenience for the patient.

**Conclusion.** In the course of the study, the concept of a multidose pellet dosage form was selected to develop modified release isosorbide dinitrate tablets. To obtain pellets containing isosorbide dinitrate, the optimal technological solution is the method of extrusion-spheronization.

**Key words:** modified release, tablets, dosage forms, isosorbide dinitrate, pellets, vasodilators.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2019; 12 (2), 160–165**

Ізосорбиду динітрат належить до групи органічних нітратів, найдавніших представників антиангінальних засобів, які і нині є препаратами першого вибору для усунення та профілактики нападів стенокардії [1]. Необхідно відзначити високу профілактичну ефективність пролонгованих форм нітратів. Створені на основі ізосорбиду динітрату лікарські препарати з модифікованим вивільненням можуть поєднувати в собі високу фармакологічну активність, тривалий період терапевтичної дії та відсутність серйозних побічних ефектів, характерних для всіх препаратів нітратної групи [2]. Потреба в сучасних кардіологічних препаратах із високим рівнем ефективності та безпеки зумовлює необхідність розроблення лікарських засобів із модифікованим вивільненням, передусім для перорального приймання [3].

На протипагу традиційним є лікарські форми з модифікованим вивільненням, що характеризуються зміною механізму та характеру доставки активного компонента. Створення нових систем вивільнення лікарських засобів спрямоване на підвищення терапевтичної ефективності, переносності та безпеки медикаментозної терапії. Контролюючи процес доставки діючої речовини, можна керувати терапевтичним ефектом, уникнути передозування або недостатньої ефективності, збільшити тривалість дії та водночас зменшити кратність приймання препарату [4].

Пероральне приймання тривалий час є основним шляхом введення лікарських засобів. Такий спосіб введення ліків найбільш популярний, оскільки фізіологія шлунково-кишкового тракту забезпечує більші можливості під час розроблення лікарських форм, ніж інші шляхи введення [5,6]. Пероральний спосіб введення також за-

безпечує максимальну простоту та зручність приймання для пацієнта [7].

Основне завдання фармацевтичної розробки полягає в отриманні безпечних та ефективних препаратів, тому властивості лікарських форм і способи їхньої доставки повинні бути максимально оптимізовані.

Головні недоліки лікарських форм із традиційним негайним вивільненням [8]:

- багаторазове приймання препарату протягом доби;
- можливе недотримання пацієнтами режиму приймання, ризик пропустити дозу ліків;
- коливання концентрації діючої речовини в крові призводять до непостійності терапевтичної дії лікарського засобу;
- коливання рівня концентрації діючої речовини можуть призводити до передозування та посилення побічних ефектів лікарського засобу.

## Мета роботи

Вибір концепції сучасної твердої пероральної лікарської форми ізосорбиду динітрату та технологічного підходу для її реалізації.

## Матеріали і методи дослідження

Аналіз даних вітчизняної та зарубіжної наукової літератури.

## Результати та їх обговорення

Лікарський препарат із контрольованим вивільненням доставляє активну речовину місцево або системно з заданою швидкістю протягом певного часу [5,9,10]. Завдан-

ням таких препаратів є забезпечення бажаних профілів вивільнення, які здатні підтримувати терапевтичні рівні концентрації діючих речовин у крові протягом тривалого часу [5]. Вивільнення лікарського засобу залежить від властивостей використовуваного полімеру, що модифікує вивільнення, тому правильне використання цих властивостей дає змогу отримати якісні й відтворювані лікарські форми [11].

Переваги пероральних форм із контрольованим вивільненням [6,12–15]:

- зниження частоти приймання внаслідок вивільнення лікарської речовини протягом більш тривалого періоду часу порівняно зі звичайними таблетками або капсулами;
- мінімізація накопичення лікарської речовини при тривалому застосуванні;
- відсутність або зниження побічних ефектів, що можуть бути викликані високими концентраціями активного компонента у крові;
- високий рівень дотримання пацієнтом режиму застосування препарату внаслідок зниження кратності приймання протягом доби;
- можливість контролювати й управляти концентрацією діючої речовини у крові, підвищення ефективності лікування;
- економічно ефективніше фармацевтичне виробництво внаслідок зниження загальної кількості дозованих одиниць, що необхідні для пацієнта, порівняно зі звичайними лікарськими формами.

Створення лікарських форм із модифікованим вивільненням зумовлює необхідність вирішення багатьох проблемних завдань для фармацевтів-технологів. Щоб керувати вивільненням лікарського засобу та забезпечити якість продукту, під час розроблення таких систем треба брати до уваги багато чинників. Основні з них:

1. Необхідно враховувати розчинність активних фармацевтичних субстанцій. Від розчинності діючої речовини залежить вибір технологічного підходу для модифікації вивільнення, вибір використовуваних допоміжних речовин, механізм вивільнення активного компонента (дифузія або ерозія лікарської форми) [16,17].

2. Лікарська речовина повинна мати невеликий період напіввиведення. Якщо період напіввиведення тривалий, є ризик накопичення активного компонента, бо швидкість його елімінації буде нижче, ніж швидкість надходження в системний кровотік [12,18].

3. Для досягнення можливості контролю та управління характеристиками розчинення лікарської форми необхідний ретельний підбір полімерів відповідно до їхніх фізичних, механічних і фармакокінетичних властивостей [19].

4. Лікарський засіб при тестуванні *in vitro* має забезпечувати подібні характеристики вивільнення порівняно з реальними фізіологічними умовами *in vivo*. Пряма кореляція даних *in vitro* з даними *in vivo* неможлива без детального аналізу. Наприклад, є різниця за кількістю води в різних частинах шлунково-кишкового тракту. Такі фактори необхідно враховувати під час розроблення пролонгованих пероральних форм [15,19].

Найпоширенішими лікарськими формами з модифікованим вивільненням є матричні таблетки. Такі форми виробляють шляхом включення активних фармацевтичних інгредієнтів у гідрофобні й/або гідрофільні полімерні матриці для досягнення контрольованого вивільнення ліків [20–22].

Гідрофобні матричні системи отримують в основному з використанням восків. Вони підходять для лікарських речовин, що мають високу розчинність. Незважаючи на те, що гідрофобна матриця здатна модифікувати вивільнення лікарського засобу, тривалі трудомісткі процеси, котрі використовують під час їхнього виробництва (гаряче плавлення та термічна обробка), є потенційними стримувальними факторами для фармацевтичних компаній, які шукають економічніші підходи до виробництва лікарських форм із модифікованим вивільненням [17,23].

Гідрофільні матричні системи популярніші у виробництві таблеток із контрольованим вивільненням через їхню низьку вартість виготовлення. Найчастіше технологія таких таблеток не потребує навіть попередньої грануляції компонентів, їх отримують прямим пресуванням порошкової суміші з активним компонентом і матрицеутворювальним полімером. Контактуючи з водою, гідрофільна матриця шляхом набухання полімеру збільшується в розмірах, утворюючи на поверхні гелевий бар'єр для розчинення лікарської речовини. Активний компонент потім вивільняється через шар гелю за допомогою дифузії або розчиняється після ерозії гелю, що врешті призводить до вивільнення лікарської речовини. Гідрофільні матричні системи, механізми вивільнення та фактори, що впливають на швидкість вивільнення речовин із гідрофільних матриць, детально вивчені й досліджуються нині [6,14,16,21,23–29].

Однак матричні таблетки мають і суттєві недоліки:

- містять більшу дозу лікарської речовини, і будь-яка втрата цілісності таблетки може призвести до передозування;
- на характер вивільнення істотно впливають приймання їжі та швидкість транзиту через кишечник;
- профіль вивільнення між окремими таблетками може мати певні відмінності.

Міцність матричної таблетки та профіль її розчинення залежить від тиску пресування таблеткової маси. Недопресована таблетка може мати швидке вивільнення діючої речовини і викликати передозування. Дуже високий тиск пресування часто призводить до запізнення вивільнення і ризику неефективності препарату. Це особливо критично для лікарських речовин із вузьким терапевтичним діапазоном.

Дорожчими для виробництва, але надійнішими за біофармацевтичною дією є мультидозовані лікарські форми.

Лікарські форми, що складаються з багатьох частинок, набувають усе більшої популярності порівняно з одиничними монолітними лікарськими формами. Серед потенційних переваг мультидозованих форм можна відзначити передбачуваний транзит у шлунково-кишко-

вому тракті, надійність доставки лікарського речовини, гнучкість у моделюванні вивільнення та поліпшену біодоступність із меншою внутрішньосуб'єктною варіабельністю [30,31].

Пелети – один із найпопулярніших мультидозованих лікарських форм. Пелетами називають дрібні сипучі сферичні або напівсферичні частки, котрі одержують гранулюванням (агломерацією) дрібних порошоків або гранул лікарських і допоміжних речовин. Їхній розмір, як правило, становить 0,5–1,5 мм [32].

Для отримання готової лікарської форми пелетами зазвичай заповнюють тверді желатинові капсули, але пелети також можуть бути спресовані в таблетки. Комерційно доступні рецептури пелет в основному покриті полімерною оболонкою, що модифікує вивільнення активного компонента. Товщина та склад оболонки впливають на профіль вивільнення, тому, змішуючи різні типи пелет, можна досягти бажаного профілю вивільнення [33].

Розроблення таблеток ізосорбиду динітрату з модифікованим вивільненням може бути здійснене як отриманням матричної таблетки, так і створенням мультидозованої лікарської форми.

Незважаючи на те, що останній підхід витратніший і трудомісткий, на перше місце виходить безпечність та ефективність лікарського засобу.

Оскільки ізосорбиду динітрат – речовина з вузьким терапевтичним діапазоном, реалізація концепції мультидозованої форми особливо важлива для мінімізації впливу технологічних і фізіологічних факторів на вивільнення.

Такий підхід дає змогу включати в лікарську форму частинки з різною кінетикою розчинення. Змінюючи їхнє співвідношення, можна управляти сумарним профілем розчинення діючої речовини: комбінація різних пелет дає змогу відтворювати майже будь-який цільовий профіль розчинення.

Є декілька способів отримання пелет. Залежно від типу обладнання та вибраних процесів, можна виділити:

*Скочування.* При інтенсивному обертальному перемішуванні після додавання відповідних кількостей зв'язувальної рідини дрібнодисперсні порошки під впливом відцентрових сил агломеруються у сферичні частинки [34].

*Компактування* – процес, коли частинки порошку ущільнюються під тиском для отримання укрупнених агломератів. Формування порошку під час пресування відбувається в результаті руху частинок, їхньої деформації та злипання [35].

*Нашарування.* Гранулювання шляхом нашарування передбачає нанесення послідовних шарів лікарської речовини з розчину, суспензії або сухого порошку на попередньо сформовані ядра, які можуть бути кристалами або гранулами з того самого продукту або будь-яким інертним стартовим матеріалом. Такий підхід може бути використаний для отримання гранул із кишковорозчинною оболонкою [36].

*Розпилювальне сушіння* – процес, коли рідкі напівпродукти (розчини, розплави або суспензії) розпилюють для створення сферичних частинок. Під час розпилювального сушіння краплі рідини контактують із потоком нагрітого газу, що призводить до випаровування розчинника. Під час роботи з розплавами розпорошені краплі охолоджують до температури, яка нижча, ніж температура плавлення [34].

*Екструзія-сферонізація.* Технологія екструзії-сферонізації – найбільш популярний спосіб виробництва пелет. Процес передбачає 4 основні етапи [33]:

- 1) приготування вологої маси (грануляція);
- 2) продавлювання маси через екран із певним розміром отворів (екструзія);
- 3) руйнування екструдату та скруглення отриманих частинок у сфери (сферонізація);
- 4) сушіння отриманих сферичних гранул.

Переваги екструзії-сферонізації порівняно з іншими методами [37]:

- можливість досягнення вищого вмісту активного компонента;
- в пелетах можуть бути скомбіновані в будь-якому співвідношенні кілька діючих речовин;
- можливість нівелювання небажаних фізичних характеристик активних інгредієнтів (низька насипна щільність, гігроскопічність) завдяки використанню різних інертних наповнювачів;
- висока щільність отриманих пелет і вузький розподіл за розмірами;
- більш гладка поверхня пелет порівняно з іншими технологіями.

Для отримання таблеток ізосорбиду динітрату з модифікованим вивільненням обрана концепція мультидозованої лікарської форми. Оскільки суміш пелет і допоміжних компонентів необхідно буде спресовувати, важливо забезпечити збереження форми та цілісності пелет після таблетування. Для цього процес отримання пелет має відповідати таким вимогам:

- максимально можлива концентрація діючої речовини в пелетах, бо до них у таблетковій масі необхідно буде додавати інертні розріджувачі, що вплине на загальну масу, розмір таблетки;
- максимальна щільність і гладка поверхня пелет, що мінімізує їхню деформацію та руйнування у процесі пресування;
- у технологічному процесі отримання пелет для підвищення безпеки бажано відмовитися від використання органічних розчинників (ізосорбиду динітрат майже не розчиняється у воді).

Отже, для виготовлення пелет ізосорбиду динітрату доцільно використовувати метод екструзії-сферонізації. Такий підхід дає змогу отримати щільні гладкі гранули з високим вмістом лікарської речовини й не потребує розчинення активного компонента, тому як зволожувач може бути використана вода.

## Висновки

1. Проаналізували переваги та недоліки пероральних лікарських форм із традиційним негайним і модифікованим вивільненням.

2. Препарати з модифікованим вивільненням складніші технологічно, але забезпечують високий рівень безпеки, ефективності та зручності застосування для пацієнта.

3. Для розроблення таблеток ізосорбиду динітрату з модифікованим вивільненням обрана концепція мультидозованої пелетної лікарської форми.

4. Для отримання пелет, що містять ізосорбиду динітрат, оптимальним технологічним рішенням є метод екструзії-сферонізації.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

## Відомості про авторів:

Олійников Д. С., заочний аспірант, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Каплаушенко А. Г., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. фізикоїдної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

## Сведения об авторах:

Олейников Д. С., заочный аспирант, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Каплаушенко А. Г., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. физикоколлоидной химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

## Information about authors:

Oliinykov D. S., Extramural Postgraduate Student, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Kaplaushenko A. H., Dr.hab., Professor, Head of the Department of Physical and Colloidal Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

## Список літератури

- [1] Коваленко В. М. Настанова з кардіології. Київ: Моріон, 2009. 1368 с.
- [2] Метелица В. И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых средств. Москва.: Бином; СПб. : Невский диалект, 2002. 926 с.
- [3] Pavlov S. V., Levchenko K. V., Gorbachova S. V. Cardioprotective effects of the estrogen receptors modulators in the conditions of experimental acute myocardial infarction. *Запорожский медицинский журнал*. 2017. Т. 19. №6. Р. 731–736. doi: 10.14739/2310-1210.2017.6.114689
- [4] Современные направления в технологии твердых лекарственных средств : учеб. пособ. для студ. высш. фармац. учеб. учрежд. / Е. А. Рубан, Л. Н. Хохлова, Л. А. Бобрицкая и др. Харьков : НФаУ, 2016. 88 с.
- [5] Chen X., Wen H., Park K. Challenges and new technologies of oral controlled release. *Oral controlled release formulation design and drug delivery: Theory to Practice*. 2010. Vol. 16. P. 257–277. <https://doi.org/10.1002/9780470640487.ch16>
- [6] Maderuelo C., Zarzuelo A., Lanao J. M. Critical factors in the release of drugs from sustained release hydrophilic matrices. *J. Control. Release*. 2011. Vol. 154. Issue 1. P. 2–19. doi: 10.1016/j.jconrel.2011.04.002
- [7] Jantzen G. M., Robinson J. R. Sustained and controlled-release drug delivery systems. *Modern Pharmaceutics*. 1995. Vol. 121. Issue 4. P. 501–502.
- [8] Wani M. S. Controlled Release System. *Pharmaceutical Reviews*. 2008. Vol. 6. Issue 1. P. 41–46.
- [9] Nair A. B., Vyas H., Kumar A. Controlled release matrix uncoated tablets of enalapril maleate using HPMC alone. *Journal of Basic and Clinical Pharmacy*. 2010. Vol. 1. Issue 2. P. 71–75.
- [10] Stomach specific mucoadhesive microsphere as a controlled drug delivery system / G. C. Rajput, F. D. Majmudar, J. K. Patel, et al. *International Journal on Pharmaceutical and Biological Research*. 2010. Vol. 1(1). P. 30–41. doi: 10.4103/0975-8453.59515
- [11] Levina M., Rajabi-Siahboomi A. R. The influence of excipients on drug release from Hydroxypropylmethylcellulose matrices. *J. Pharm. Sci.* 2004. Vol. 93. Issue 11. P. 2746–2754. doi: 10.1002/jps.20181
- [12] Aulton M. E. The Design and Manufacture of Medicines. Philadelphia. Churchill Livingstone Elsevier, 2008. P. 99–102.
- [13] Formulation, study and drug release mechanism of a new Theophylline sustained release preparation / T. Hayashi, H. Kanbe, M. Okada, et al. *Int. J. Pharm.* 2005. Vol. 304. Issue 1–2. P. 91–101. doi: 10.1016/j.ijpharm.2005.07.022
- [14] Изучение влияния различных факторов на высвобождение лекарственных веществ из матричных таблеток / В. А. Быков, Н. Б. Демина, В. А. Кеменова, и др. *Химико-фармацевтический журнал*. 2005. Т. 39. №5. С. 40–45.
- [15] 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, K. Yoshihara, T. Sawada, et al. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2008. Vol. 70. Issue 2. P. 556–562. doi: 10.1016/j.ejpb.2008.05.032
- [16] Design and evaluation of 1– and 3-layer matrices of verapamil hydrochloride for sustaining its release / M. R. Siah, M. B. Jalali, F. Monajemzadeh, et al. *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 2005. Vol. 6. Issue 4. P. 626–632. doi: 10.1208/pt060477
- [17] Sudha B. S., Sridhar B. K., Srinatha A. Modulation of Tramadol Release from a Hydrophobic Matrix: Implications of Formulations and Processing Variables. *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 2010. Vol. 11. P. 433–440. doi: 10.1208/s12249-010-9400-5
- [18] Kim C. Controlled release dosage form design. Florida. USA: CRC Press, 2000. 310 p.
- [19] Simulation of gastric lipolysis and prediction of felodipine release from a matrix tablet in the fed stomach / A. Diakidou, M. Vertzon, B. Abrahamsson, et al. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2009. Vol. 37. Issue 2. P. 133–140. doi: 10.1016/j.ejps.2009.02.003
- [20] Controlled-release matrix tablets of ibuprofen using cellulose ethers and carrageenans: effect of formulation factors on dissolution rates / J. Nerurkar, H. W. Jun, J. C. Price, et al. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2005. Vol. 61. Issue 1–2. P. 56–68. doi: 10.1016/j.ejpb.2005.03.003
- [21] Thawatchai P. Variables Influencing Drug Release from Layered Matrix System Comprising Hydroxypropyl Methylcellulose. *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 2008. Vol. 9. Issue 2. P. 668–674. doi: 10.1208/s12249-008-9085-1
- [22] Varshosaz J., Tavakoli N., Kheirolah F. Use of Hydrophilic Natural Gums in Formulation of Sustained-release Matrix Tablets of Tramadol Hydrochloride. *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 2006. Vol. 7. Issue 1. P. 168–174. doi: 10.1208/pt070124
- [23] Controlled release formulation of tramadol hydrochloride using hydrophilic and hydrophobic matrix system / S. B. Tiwari, T. K. Murthy, M. R. Pai, et al. *Pharm. Sci. Tech.* 2003. Vol. 4. Issue 3. P. 1–6. doi: 10.1208/pt040331
- [24] Dissolution behaviour of hydrophilic matrix tablets containing two different polyethylene oxides (PEOs) for controlled release of a water-soluble drug / L. Maggi, L. Segale, M. L. Torre, et al. *Dimensionality study. Biomaterials*. 2002. Vol. 23. Issue 4. P. 1113–1119.
- [25] Matrices containing NaCMC and HPMC 1. Dissolution performance characterization / S. Conti, L. Maggi, L. Segale, et al. *Int. J. Pharm.* 2007. Vol. 333. Issue 1–2. P. 136–142. doi: 10.1016/j.ijpharm.2006.11.059
- [26] Prajapati G. B., Patel R. K. Design and in vitro evaluation of novel nicorandil sustained release matrix tablets based on combination of hydrophilic and hydrophobic matrix systems. *International Journal of Pharmaceutical Sciences review and research*. 2010. Vol. 1. Issue 1. P. 33–35.
- [27] Gross R. M., Kao C. I. The Dow Chemical Company – A Leader in Advanced Materials Technology. *Advanced materials*. 2000. Vol. 12. Issue 23. P. 1717–1723.
- [28] Siepmann J., Peppas N. A. Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC). *Adv Drug Deliv Rev*. 2001. Vol. 48. Issue 2–3. P. 139–157. doi: 10.1016/S0169-409X(01)00112-0
- [29] Tiwari S. B., Rajabi-Siahboomi A. R. Modulation of drug release from hydrophilic matrices. *Pharmaceutical Technology*. 2008. Vol. 20. Issue 9. P. 24–32.

- [30] Roy P., Shahiwala A. Multiparticulate formulation approach to pulsatile drug delivery: current perspectives. *J Control Release*. 2009. Vol. 134. Issue 2. P. 74–80. doi: 10.1016/j.jconrel.2008.11.011
- [31] Могилюк В. Мультипартикулярные таблетки. *Фармацевтическая отрасль*. 2014. Т. 2. №43. С. 36–39.
- [32] Ghebre-Sellassie Pellets I., Ghebre-Sellassie I. *Pharmaceutical pelletization technology*. New York. 1989. pp. 1–15.
- [33] Vervaet C., Baert L., Remon J. P. Extrusion–spheronisation a literature review. *Int J Pharm*. 1995. Vol. 116. Issue 2. P. 131–146. doi: 10.1016/0378-5173(94)00311-R
- [34] Lavanya K. Pelletization technology: a quick review. *Int J Pharm Sci Res*. 2011. Vol. 2. P. 1337–1355.
- [35] Борисенко А. Компактирование порошков – альтернатива гранулированию в псевдоожиженном слое. *Промышленное обозрение*. 2008. №5. С. 58.
- [36] Evaluation of powder, solution and suspension layering for the preparation of enteric coated pellets / J. Kovacevic, A. Mladenovic, J. Djuris, et al. *Eur J Pharm Sci*. 2016. Vol. 85. P. 84–93. doi: 10.1016/j.ejps.2016.01.018
- [37] Sahoo G. P., Parashar B. Pharmaceutical processing – a review on spheronization technology. *J Pharm Res Opin*. 2013. Vol. 9. P. 65–68.
- [16] Siah, M. R., Jalali, M. B., Monajjemzadeh, F., Ghaffari, F., & Azarmi, S. (2005) Design and evaluation of 1- and 3-layer matrices of verapamil hydrochloride for sustaining its release. *AAPS Pharm. Sci. Tech*, 6(4), 626–632. doi: 10.1208/pt060477
- [17] Sudha, B. S., Sridhar, B. K., & Srinatha, A. (2010) Modulation of Tramadol Release from a Hydrophobic Matrix: Implications of Formulations and Processing Variables. *AAPS Pharm. Sci. Tech*, 11(1), 433–440. doi: 10.1208/s12249-010-9400-5
- [18] Kim, C. (2000) *Controlled release dosage form design*. Florida. USA: CRC Press.
- [19] Diakidou, A., Vertzonias, M., Abrahamsson, B., & Dressman, J., Reppas, C. (2009) Simulation of gastric lipolysis and prediction of felodipine release from a matrix tablet in the fed stomach. *Eur. J. Pharm Sci*, 37(2), 133–40. doi: 10.1016/j.ejps.2009.02.003
- [20] Nerurkar, J., Jun, H. W., Price, J. C., & Park, M. O. (2005) Controlled-release matrix tablets of ibuprofen using cellulose ethers and carrageenans: effect of formulation factors on dissolution rates. *Eur. J. Pharm Biopharm*, 61(1–2), 56–68. doi: 10.1016/j.ejpb.2005.03.003
- [21] Thawatchai, P. (2008) Variables Influencing Drug Release from Layered Matrix System Comprising Hydroxypropyl Methylcellulose. *AAPS Pharm. Sci. Tech*, 9(2), 668–674. doi: 10.1208/s12249-008-9085-1
- [22] Varshosaz, J., Tavakoli, N., & Kheirollahi, F. (2006) Use of Hydrophilic Natural Gums in Formulation of Sustained-release Matrix Tablets of Tramadol Hydrochloride. *AAPS Pharm. Sci. Tech*, 7(1), 168–174. doi: 10.1208/pt070124
- [23] Tiwari, S. B., Murthy, T. K., Pai, M. R., Mehta, P. R., & Chowdary, P. B. (2003) Controlled release formulation of tramadol hydrochloride using hydrophilic and hydrophobic matrix system. *Pharm. Sci. Tech*, 4(3), 1–6. doi: 10.1208/pt040331
- [24] Maggi, L., Segale, L., Torre, M. L., Ochoa, M. E., & Conte, U. (2002) Dissolution behaviour of hydrophilic matrix tablets containing two different polyethylene oxides (PEOs) for controlled release of a water-soluble drug. *Dimensionality study*. *Biomaterials*, 23(4), 1113–1119. [https://doi.org/10.1016/S0142-9612\(01\)00223-X](https://doi.org/10.1016/S0142-9612(01)00223-X)
- [25] Conti, S., Maggi, L., Segale, L., Ochoa Machiste, E., Conte, U., Grenier, P., & Vergnault, G. (2007) Matrices containing NaCMC and HPMC 1. Dissolution performance characterization. *Int. J. Pharm*, 333(1–2), 136–142. doi: 10.1016/j.ijpharm.2006.11.059
- [26] Prajapati, G. B., & Patel, R. K. (2010) Design and in vitro evaluation of novel nicorandil sustained release matrix tablets based on combination of hydrophilic and hydrophobic matrix systems. *International Journal of Pharmaceutical Sciences review and research*, 1(1), 33–35.
- [27] Gross, R. M., & Kao, C. I. (2000) The Dow Chemical Company – A Leader in Advanced Materials Technology. *Advanced materials*, 12(23), 1717–1723.
- [28] Siepmann, J., & Peppas, N. A. (2001) Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC). *Adv Drug Deliv Rev*, 48(2–3), 139–157. doi: 10.1016/S0169-409X(01)00112-0
- [29] Tiwari, S. B., & Rajabi-Siahboomi, A. R. (2008) Modulation of drug release from hydrophilic matrices. *Pharmaceutical Technology*, 20(9), 24–32.
- [30] Roy, P., & Shahiwala, A. (2009) Multiparticulate formulation approach to pulsatile drug delivery: current perspectives. *J Control Release*, 134(2), 74–80. doi: 10.1016/j.jconrel.2008.11.011
- [31] Могилюк В. Мультипартикулярные таблетки [Multiparticulate Pills]. *Фармацевтическая отрасль*, 2(43), 36–39. [in Russian].
- [32] Ghebre-Sellassie Pellets, I., & Ghebre-Sellassie, I. (1989) *Pharmaceutical pelletization technology*. New York.
- [33] Vervaet, C., Baert, L., & Remon, J. P. (1995) Extrusion–spheronisation a literature review. *Int J Pharm*, 116(2), 131–146. doi: 10.1016/0378-5173(94)00311-R
- [34] Lavanya, K. (2011) Pelletization technology: a quick review. *Int J Pharm Sci Res*, 2, 1337–1355.
- [35] Борисенко, А. (2008) Компактирование порошков – альтернатива гранулированию в псевдоожиженном слое [Compaction of powders is an alternative to granulation in a fluidized bed]. *Промышленное обозрение*, 5, 58. [in Russian].
- [36] Kovacevic, J., Mladenovic, A., Djuris, J., & Ibric, S. (2016) Evaluation of powder, solution and suspension layering for the preparation of enteric coated pellets. *Eur J Pharm Sci*, 85, 84–93. doi: 10.1016/j.ejps.2016.01.018
- [37] Sahoo, G. P., & Parashar, B. (2013) Pharmaceutical processing – a review on spheronization technology. *J Pharm Res Opin*, 9, 65–68.