

УДК:615.012

# Современные полимеры в технологии таблеток с пролонгированным высвобождением

©2020. Ю.М. Коцур<sup>1</sup>, Е.В. Флисюк<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

\* e-mail: uliya.kocur@spcru.ru

Поступила в редакцию 20.12.2019 г.

После доработки 15.01.2020 г.

Принята к публикации 10.02.2020 г.

В настоящее время среди лекарственных форм особый интерес представляют системы доставки лекарственных веществ второго и третьего поколений. При этом ко второму поколению относятся системы с пролонгированным высвобождением действующего вещества, к третьему – системы с контролируемым высвобождением. Замедленное непрерывное высвобождение лекарственного вещества может быть достигнуто применением специальных вспомогательных веществ или при помощи специальных технологий.

Для получения таблеток с пролонгированным высвобождением наиболее часто применяют специальные вспомогательные вещества, а именно полимеры и их композиции.

Применение полимеров в качестве носителей лекарственных веществ, используемых для программирования скорости и места высвобождения, известно с середины XX века [1]. На сегодняшний день в использовании полимеров для пролонгации высвобождения достигнут значительный прогресс: изучены влияние и взаимодействие полимеров и лекарственных веществ, механизмы высвобождения, способы программирования кинетики высвобождения с использованием различных свойств полимеров и т. д.

В статье рассмотрено современное состояние технологий производства таблеток с пролонгированным высвобождением. Описаны преимущества пролонгированного высвобождения, математические модели для описания лекарственных форм с ним. Рассмотрены технологии получения таблеток с пролонгированным высвобождением, виды систем доставки и механизмы высвобождения активного фармацевтического ингредиента.

В статье указаны и описаны современные полимеры, которые применяются в технологии создания таблеток с пролонгированным высвобождением. Представлена классификация полимеров по отношению к воде и физиологическим жидкостям.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** лекарственные формы; таблетки; модифицированное высвобождение; пролонгированное высвобождение; полимеры; лекарственные формы второго поколения; кишечнорастворимое покрытие; матричные системы

DOI: 10.17816/phf21267/2713-153X-2020-1-2-36-43

## СОКРАЩЕНИЯ:

ЛФ – лекарственная форма.  
 АФИ – активный фармацевтический ингредиент.  
 ВВ – вспомогательные вещества.  
 ЛВ – лекарственное вещество.  
 ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.  
 ГПМЦ – гидроксипропилметилцеллюлоза.  
 ГПЦ – гидроксипропилцеллюлоза.  
 ГЭЦ – гидроксипропилцеллюлоза.  
 ПВП – поливинилпирролидон.  
 ЭЦ – этилцеллюлоза.

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время фармацевтический рынок предлагает большой выбор ЛФ с модифицированным высвобождением АФИ.

Согласно Государственной Фармакопее РФ XIV изд., под ЛФ с модифицированным высвобождением понимают ЛФ, содержащие специальные ВВ или полученные по особой технологии, в результате чего можно программировать время и место высвобождения АФИ [2, 3, 4].

На сегодняшний день существуют различные методы модификации высвобождения для различных ЛФ. Наибольший интерес представляют пероральные ЛФ с пролонгированным высвобождением, в частности таблетки.

Высокий интерес к таким ЛФ связан с рядом их преимуществ: удобство применения для пациента, естественность пути введения, отсутствие необходимости использования дополнительных устройств для введения, сохранение целостности кожного покрова, безболезненность введения, относительно высокая точность дозирования [3, 4].

Пролонгированное высвобождение, в свою очередь, также обладает рядом достоинств: отсутствие пиковых концентраций, уменьшение концентрационно-зависимых побочных эффектов, комплаентность пациента и др. [5, 6]. Более того, технологии пролонгации высвобождения позволяют доставлять ЛВ в кишечник, если это необходимо, а также защищают от негативного воздействия желудочного сока или способствуют длительному нахождению ЛФ в желудке. Таким образом, пролонгированное высвобождение ЛВ из таблеток помогает не только увеличить период полувыведения и время присутствия вещества в организме, но также повысить эффективность препарата.

## ПРОЛОНГИРОВАННОЕ ВЫСВОБОЖДЕНИЕ

Таблетки с пролонгированным высвобождением являются самыми распространенными среди ЛФ второго поколения [7, 8].

В настоящее время известно множество технологических приемов, позволяющих задать ЛФ такой тип высвобождения. Эти приемы можно условно разделить на четыре группы по типу создаваемых систем [7, 8]:

1. монолитные (матриксные) системы;
2. мембранные (резервуарные) системы;
3. насосные (осмотические) системы;
4. системы на основе множества пеллет.

Пролонгированные ЛВ на основе монолитных систем характеризуются различными физико-химическими свойствами, определяемыми выбранными в качестве матрицеобразователя полимерами. Матрикс могут быть гидрофильными, гидрофобными или инертными. Широкое распространение получили гидрофильные полимеры для создания пероральных ЛФ. Такие полимеры способны к набуханию и биодegradации. ЛВ может быть соединено с монолитным полимером физически или химически [5, 8].

Резервуарные системы, как правило, получают путем нанесения пленочной оболочкой на таблетку-ядро или другую ЛФ. Для приготовления пленочного покрытия можно использовать композиции с различными физико-химическими свойствами, программируя тем самым скорость и место высвобождения.

В настоящее время известны композиции, которые растворимы в слабощелочных и щелочных средах. Таким образом, становится возможным высвобождение в любом отделе ЖКТ.

Осмотические системы доставки для перорального приема представляют собой резервуарные системы, которые, помимо ЛВ, содержат также осмотическое вещество. Такая система покрыта полупроницаемой оболочкой, отверстия которой составляют от 300 мкм до 500 мкм. Отверстия можно получать, используя легко растворимые в желудочном соке вещества с определенным размером частиц, или при помощи специального лазерного луча. Принцип действия такой системы основан на проникновении жидкости внутрь резервуара и набухании осмотического вещества. Набухшее осмотическое вещество постепенно «выдавливает» ЛВ из системы. Скорость высвобождения АФИ можно контролировать посредством выбора осмотического вещества с необходимыми физико-химическими свойствами, а также при помощи варьирования размера пор оболочки [9].

Системы на основе множества пеллет представляют собой матриксные системы или капсулы, состоящие из пеллет или микрогранул диаметром 1–2 мм. Каждая пеллета может быть покрыта полимерной пленочной оболочкой или многослойной оболочкой, состоящей из растворимых или нерастворимых полимеров. Путем изменения покрытия пеллет можно задавать необходимую кинетику высвобождения АФИ из ЛФ. Из пеллет можно получить таблетку или спансулу, которая после попадания в ЖКТ немедленно распадается, а пеллеты могут свободно распространяться по отделам ЖКТ в зависимости от заданных свойств [7].

Исходя из вышеизложенного, можно сделать вывод, что большинство известных технологических приемов связано с применением различных полимеров и их комбинаций. Выбор необходимого полимера или их композиции зависит от ряда факторов. В первую очередь, необходимо определить требуемую кинетику высвобождения. Моделирование кинетики высвобождения ЛВ из ЛФ позволяет получить информацию о необходимом времени релаксации полимера (в случае применения набухающих полимеров) или о химической структуре (если предпочтительно использование в технологии полимеров, растворимых в щелочной и слабощелочной среде) [10].

Для прогнозирования кинетики высвобождения ЛВ из пероральных ЛФ с пролонгированным высвобождением наиболее подходящими являются такие математические модели, как:

- модель нулевого порядка;
- модель первого порядка;
- модель Higuchi;
- модель Krosmeier-Peppas;
- модель Crowell-Hixson;
- модель Baker-Lonsdale;
- модель Weibull и др. [11, 12].

В общем случае все модели основываются на первом и втором законах диффузии Фика. Однако оба закона имеют ряд ограничений в их применении для ЛФ с пролонгированным высвобождением, связанных с влиянием на кинетику высвобождения различных факторов, таких как растворимость ЛВ или время релаксации полимера [10, 11, 12].

Для многих ЛФ с пролонгированным действием наиболее желательным является линейный характер высвобождения. Таким образом, кинетику высвобождения можно описать при помощи модели нулевого порядка:

$$W_0 - W = k \cdot t \quad (1),$$

где  $W_0$  – исходное количество ЛВ в ЛФ, %;

$t$  – время, мин;

$W_t$  – количество ЛВ в ЛФ через время  $t$ , %;

$k$  – константа пропорциональности, мин<sup>-1</sup>.

На кинетику также влияет способ высвобождения ЛФ. В случае применения полимеров эти способы делятся на две группы: физические и химические. Это означает, что скорость высвобождения ЛВ будет зависеть либо от физических, либо от химических свойств полимера [1].

При физическом способе высвобождения ЛВ диффундирует из контейнера к месту действия через полимерную мембрану или непосредственно из монолитного полимера [1].

Если имеет место химический способ, то АФИ может высвобождаться из биodeградируемой матрицы, а также может отщепляться от молекулы полимера вследствие гидролиза связи при изменении температуры или pH [1].

### Полимеры, используемые в производстве таблеток с пролонгированным высвобождением

Возрастающая популярность ЛФ с пролонгированным высвобождением способствует появлению на фармацевтическом рынке новых полимеров. Ассортимент их увеличивается с каждым годом.

Условно все применяемые на сегодняшний день полимеры можно разделить на две группы по способу применения: матрицеобразующие (монолитные) и для создания покрытий. Однако большую часть полимеров, применяемых для образования оболочек, можно использовать также и для создания каркасов таблеток. Например, сополимеры метакриловой кислоты и этилакрилата могут быть использованы в составе суспензии для покрытия, но также и как самостоятельный полимер при создании монолитной системы. В этом случае полимер выполняет роль наполнителя (разбавителя) [13, 14].

Кроме того, классифицировать полимеры можно по отношению к воде: гидрофильные и инертные. Инертные, в свою очередь, могут быть образованы из гидрофобных веществ (триглицериды жирных кислот) или из синтетических и полусинтетических полимеров. В некоторых случаях для программирования необходимой скорости высвобождения применяют комбинации таких полимеров [13].

Наиболее часто используют гидрофильные полимеры, т. к. они являются биodeградируемыми и обладают свойством набухания. Каждый такой полимер имеет свою степень набухания, что помогает в моделировании кинетики высвобождения. Чаще всего в качестве гидрофильных матрицеобразующих полимеров применяют ГПМЦ, альгиновую кислоту и ее натриевые и калиевые соли, декстран и т. д.

Другой классификационной системой для полимеров может служить классификация по отношению к среде ЖКТ. Полимеры могут быть растворимыми в желудочном соке, растворимыми в кишечнике, нерастворимыми. В свою очередь, полимеры, растворимые в кишечнике, могут быть разделены на полимеры, растворимые в двенадцатиперстной кишке, в тонком кишечнике, в толстом кишечнике и т. д. [12, 14].

### Современные гидрофильные полимеры для лекарственных форм с пролонгированным высвобождением

Замедленное высвобождение ЛВ из матричных таблеток осуществляется путем набухания и медленного растворения матрицеобразующего полимера или путем задания необходимой скорости с использованием порообразующих веществ в нерастворимом полимерном комплексе.

Наиболее часто в ЛФ второго поколения используют гидрофильные полимеры. Их важным свойством является способность к набуханию в жидкой среде. ЛВ из матричных таблеток на основе гидрофильных полимеров высвобождается и всасывается во всех отделах ЖКТ.

К гидрофильным полимерам относятся производные целлюлозы, производные акриловой кислоты, полисахариды и т. д.

Производные целлюлозы (например, ГПМЦ) применяются широко [15]. Данный полимер существует в широком диапазоне молекулярных масс, что связано с содержанием метильных и гидроксипропильных радикалов. Применение ГПМЦ различных молекулярных масс позволяет получать гели с заданной вязкостью, а, следовательно, с различной способностью к набуханию.

На рынке существуют различные разрешенные для фармацевтического применения марки ГПМЦ. К ним относится линейка ГПМЦ различной степени вязкости VIVAPHARM® НРМС (JRS, Германия). Внутри линейки для получения таблеток пригодны марки VIVAPHARM® НРМС Е3, VIVAPHARM® НРМС Е5, VIVAPHARM® НРМС Е6 и VIVAPHARM® НРМС Е15. Содержание метоксильных групп варьируется от 28,0 до 30,0%, а гидроксипропильных – от 7,0 до 12,0%.

Подобная же линейка ГПМЦ выпускается под торговым наименованием Methocel® (DuPont, Германия). Для получения таблеток с пролонгированным высвобождением можно применять полимеры этой линейки со средними или низкими значениями вязкости Methocel® K4M, Methocel® K100 LV, Methocel® Premium, Methocel® Premium CR, Methocel Premium DC2 и т. д. [16, 17].

Другие водорастворимые производные целлюлозы также широко применяются в технологии лекарственных форм с пролонгированным высвобождением. К ним относятся ГПЦ, ГЭЦ [18, 19].

ГПЦ – водорастворимый эфир целлюлозы, который характеризуется большим количеством гидроксипропильных групп, однако среди производных целлюлозы является более липофильным. Наиболее известной торговой маркой данного производного целлюлозы является Klucel™ (Ashland, США). Линейка насчитывает более 13 марок продукта, которые отличаются по вязкости, средней молекулярной массе и размеру частиц. К низкомолекулярным относятся Klucel™ EF, Klucel™ EXF, Klucel™ LF, Klucel™ LXF, применяемые для модификации пленочного покрытия. Среднемолекулярные (Klucel™ JF, Klucel™ JXF, Klucel™ GF, Klucel™ GXF), а также высокомолекулярные (Klucel™ MF, Klucel™ MXF, Klucel™ HF, Klucel™ HXF) применяют для создания матричных таблеток пролонгированного действия.

ГЭЦ – водорастворимый полимер. Как и остальные производные целлюлозы, может отличаться по вязкости и молеку-

лярной массе. Наиболее популярной на фармацевтическом рынке линейкой ГЭЦ является Natrosol™ 250 (Ashland, США). Линейка насчитывает более 10 различных марок [18, 19].

Кроме производных целлюлозы, широкое применение в технологии ЛФ с пролонгированным высвобождением также нашли поперечно сшитые карбоксиакриловые или карбоксивиниловые полимеры [20, 21]. Они так же, как и другие гидрофильные полимеры, обладают высокой способностью к набуханию. Среди доступных на фармацевтическом рынке можно выделить Carbopol® (Lubrizol, США) и Noveon® (Lubrizol, США). Оба полимера представляют собой поперечно-сшитые полимеры акриловой кислоты с разным механизмом сшивки. Основное отличие заключается в плотности сшивки, что влияет на скорость набухания.

Важным отличием этого типа полимеров по отношению к производным целлюлозы, обладающим гидрофильными свойствами, является то, что они нерастворимы в воде. Высвобождение АФИ происходит путем диффузии через слой геля, который образуется при контакте со средами ЖКТ. Гелевый слой быстро образуется при pH от 4,0 до 6,0 (рКа полимеров колеблется от 0,5 до 6,0). Одновременно происходит релаксация полимерной матрицы вследствие ионизации карбоксильных групп, что усиливает диффузионные процессы [13, 22]. Среди полимеров данной линейки для получения таблеток с пролонгированным высвобождением подходят Carbopol® 971P NF, Carbopol® 71G NF, Carbopol® 974P NF, Noveon® AA-1 USP.

Среди гидрофильных полимеров также представляют интерес производные акриловой кислоты [23, 24].

Альгиновая кислота, а также ее натриевые и калиевые соли являются гидроколлоидами природного происхождения, производными природных полисахаридов, которые образуются в клеточных стенках бурых водорослей. Мономерами альгиновой кислоты являются сахара D-маннуронат и L-гулуронат, связанные ковалентно друг с другом. Такие полимеры пригодны для пролонгированного высвобождения, а также для защиты веществ, неустойчивых в кислотах. Попадая в ЖКТ, альгинаты образуют в кислой среде нерастворимый гелевый слой. При более высоких значениях pH (например, в слабощелочной среде) альгинаты переходят в растворимую форму, высвобождая тем самым ЛВ из ядра таблетки [13].

Среди разрешенных к медицинскому применению альгинатов можно выделить существующие на рынке Aquateric™, Protanal™, Kelcoloid™, Manuacol™ производства компании DuPont (Германия). Представленные полимеры обладают различной степенью вязкости гелевого слоя, что связано с разной степенью полимеризации и замещения. Однако все эти полимеры применимы для получения таблеток с пролонгированным высвобождением.

Помимо различных производных целлюлозы и альгинатов, могут применяться и другие полисахариды, например декстран или хитозан [25, 26].

Декстран представляет собой разветвленный мономер глюкозы. Его средняя масса может варьироваться от 3 до 2000 кДа в зависимости от степени полимеризации. Как и для других полимеров данной группы, степень полимеризации оказывает влияние на набухание полисахарида в средах ЖКТ.

Путем комбинирования декстранов с различной степенью полимеризации можно добиться необходимой кинетики высвобождения АФИ из таблетки [25].

Хитозан является природным полимером D-глюкозамина, полидисперсным по молекулярной массе. Он имеет основной характер, что объясняет его плохую растворимость в щелочных средах и хорошую – в кислых. Таким образом, не модифицированный хитозан непригоден для создания ЛФ с пролонгированным высвобождением. Однако известны сополимеры и различные производные хитозана, способные замедлять высвобождение АФИ. Так, например, на основе хитозана, гидроксипропилметакрилата и метакрилата синтезирован полимер, способный к набуханию в широком диапазоне pH (2–10) [27]. Эта композиция была использована в качестве носителя ЛВ [28].

Также известна композиция хитозана с ПВП. При увеличении в молекуле количества ПВП уменьшается степень набухания полимера. Представленный полимер способен сорбировать ЛВ. Процесс сорбции зависит от pH раствора ЛВ. Известно применение полимера в качестве системы-носителя для контролируемого высвобождения [29].

#### **Нерастворимые в воде полимеры для создания инертных матричных таблеток**

Альтернативой гидрофильным матричным таблеткам с пролонгированным высвобождением являются инертные матричные таблетки. Инертные матрицы получают из нерастворимых в воде и физиологических жидкостях полимеров [13].

Часто для осуществления высвобождения АФИ из инертной матрицы в состав таблетки включают порообразующие вещества, растворяясь, образуют каналы, через которые ЛВ может свободно диффундировать в среду растворения. Кинетика высвобождения из таких ЛФ зачастую носит экспоненциальный характер, в то время как из ЛФ с гидрофильной матрицей – линейный [11, 12].

Скорость и интенсивность высвобождения АФИ из таблеток на основе инертных матриц можно контролировать типом и количеством порообразующих веществ, но также и типом самого полимера [16].

К полимерам, нерастворимым в воде и средах ЖКТ, относится простой этиловый эфир целлюлозы – ЭЦ. Данный полимер характеризуется различной степенью замещения. Число замещенных гидроксильных групп определяет весь спектр физико-химических свойств. Коммерчески доступные марки ЭЦ предлагает компания Colorcon (Великобритания). В портфеле компании существуют этиловые эфиры целлюлозы для покрытия (например, Aquacoat® CPD или Surelease®). Также существуют марки ЭЦ (например, Ethocel™) для создания матричных таблеток путем прямого прессования или влажной грануляции (DuPont, Германия) [30].

Таблетки с пролонгированным высвобождением на основе инертных матриц также могут быть получены с использованием полиэтилена, поливинилхлорида, сополимеров винилацетата и винилхлоридов. Однако применение этих полимеров имеет ряд ограничений, т. к. они не являются биодegradуемыми [13].

## Современные полимеры для получения кишечнорастворимых покрытий и доставки лекарственных веществ в кишечник

На сегодняшний день известны полимеры, которые обладают различной растворимостью в зависимости от pH среды растворения. Наиболее часто их применяют для получения кишечнорастворимых покрытий. Такие покрытия способны защитить ядро таблетки от кислых сред и позволяют ЛВ высвободиться в разных отделах кишечника. Кроме того, полимеры для получения кишечнорастворимых покрытий могут быть использованы для создания матричных таблеток с пролонгированным или отложенным высвобождением [31].

Здесь относятся полимеры из группы сополимеров акриловой и метакриловой кислот линейки Eudragit® (Evonik industries, Германия). Полимеры Eudragit® существуют в виде тонкодисперсных порошков, гранул, водных суспензий или растворов в органических растворителях. В зависимости от степени замещения, они могут растворяться в тонком кишечнике (pH 6,0–6,5), в области двенадцатиперстной кишки (pH 5,5–6,0) или в толстом кишечнике (pH выше 7,0) (табл. 1). В данной линейке представлены также полимеры, позволяющие получать ЛФ с пролонгированным и pH-независимым высвобождением (Eudragit® RS, Eudragit® RL, Eudragit® NM 30 D) [31, 32, 33].

Производители вспомогательных веществ предлагают различные сополимеры метакриловой кислоты и этилакрилата. Так, например, в портфеле компании BASF (Германия) существует ряд продуктов Kollicoat®, среди которых есть торговые наименования, предназначенные для создания

покрытий, растворимых в различных отделах ЖКТ. Особый интерес представляют Kollicoat® MAE 100P, Kollicoat® MAE 100-55, Kollicoat® MAE 30 DP [34]. Представленные полимеры растворимы в средах со значением pH выше 5,5. Kollicoat® MAE 30 DP представляет собой водную дисперсию сополимера метакриловой кислоты и этилакрилата. Такой формат кишечнорастворимого покрытия значительно облегчает производственный процесс, т. к. не требует использования органических растворителей и затрат времени на подготовку суспензии для покрытия.

Для создания pH-независимых инертных покрытий, позволяющих осуществлять отложенное или пролонгированное высвобождение, могут быть также использованы поливинилацетат и поливинилацетат фталат.

Примером доступного на фармацевтическом рынке поливинилацетата может служить Kollicoat® SR 30 D (BASF, Германия), который представляет собой водную суспензию, стабилизированную поливинилпирролидоном и лаурилсульфатом натрия.

Поливинилацетат фталат представляет собой нерастворимый полимер винилацетата, пластифицированный эфирами фталевой кислоты. Используемый для покрытия таблеток, он обеспечивает отложенное высвобождение. Этот полимер нерастворим в воде и физиологических жидкостях. Компания Colorcon (Великобритания) имеет в своем портфеле поливинилацетат фталат под торговым наименованием Sureteric®, который легко диспергируется в воде с образованием тонкодисперсной суспензии для лучшего покрытия [35].

## Выводы

Таким образом, создание новых ЛФ с пролонгированным высвобождением является актуальной задачей фармацевтической технологии, для решения которой в настоящий момент созданы все необходимые условия.

На сегодняшний день производители вспомогательных веществ предлагают различные типы полимеров: гидрофильные, гидрофобные, инертные, а также отличные друг от друга по отношению к средам ЖКТ.

Полимеры Eudragit® для получения таблеток с пролонгированным высвобождением  
Eudragit® polymers in the technology of the tablets with prolonged release

Табл. 1.  
Tabl. 1.

Марка полимера	Структура, агрегатное состояние	Среда растворения
Eudragit® L100-55	Порошок	Растворимы в средах со значением pH выше 5,5
Eudragit® L 30 D-55	Водная дисперсия	
Eudragit® FL 30 D-55	Водная дисперсия без добавления пластификаторов	
Eudragit® L100	Порошок	Растворимы в средах со значением pH выше 6,0
Eudragit® L 12,5	12,5% раствор в органическом растворителе	
Eudragit® S 100	Порошок	
Eudragit® S 12,5	12,5% раствор в органическом растворителе	Растворимы в средах со значением pH выше 7,0
Eudragit® FS 100	Порошок	
Eudragit® FS 30 D	Водная дисперсия	

Следует отметить, что наибольшей популярностью пользуются гидрофильные набухающие полимеры, а также растворимые в различных отделах ЖКТ. Это связано с тем, что регулировать кинетику высвобождения при использовании таких полимеров значительно проще, а также с тем, что полимеры данного типа являются биodeградируемыми.

Благодаря широкому выбору полимеров становится возможным программировать скорость, степень и место высвобождения ЛВ в организме при разработке ЛФ.

Производители вспомогательных веществ расширяют ассортимент полимеров, предназначенных для создания таблеток с пролонгированным высвобождением, что значительно упрощает процесс разработки и регистрации. Кроме того, обилие известных сегодня полимеров для обеспечения пролонгированного высвобождения дает возможность создавать системы, которые помогают защитить ЛВ от неблагоприятных условий, увеличить время нахождения в организме, а также улучшить его терапевтический эффект.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Направленный транспорт лекарственных средств: от идеи до внедрения: учебно-методическое пособие / И. И. Кулакова [и др.], ФГБОУ ВО РязГМУ. Минздрава России // Рязань: ОТС и ОП, 2018. – 104 с.
2. Государственная Фармакопея РФ – 14-е изд. – Т. 1. – Москва, 2018.
3. Инновационные технологии и оборудование фармацевтического производства : учебное пособие / Н. В. Меньшутина, Ю. В. Мишина, С. В. Алвес. – Москва: БИНОМ, 2012. – Т. 1. – 325 с.
4. Bittorf KJ, Sanghvi T, Katstra JP. Design of solid dosage formulations. *Chemical Engineering in the Pharmaceutical Industry*. 2nd ed. 2019.
5. Лекарственные формы с регулируемым высвобождением. Часть 1. Системы доставки : учебное пособие / В. В. Гордеева, Г. И. Аксенова, И. Б. Васильев, И. А. Мурашкина, ГБОУ ВПО ИГМУ Минздрава России – Иркутск : РПФ «Весь Иркутск», 2012. – 51 с.
6. Joshi A, Dashora K. A review – modified release drug delivery system and its significance. *Current research in biological and pharmaceutical sciences*. 2014; 3 (5): 1–6.
7. Алексеев, К. В. Лекарственные формы с модифицированным высвобождением на основе пеллет / К. В. Алексеев, Н. В. Тихонова, Е. В. Блынская // Фармация. – 2012. – № 4. – С. 51-54.
8. Леонова, М. В. Новые лекарственные формы и системы доставки лекарственных средств: особенности пероральных лекарственных форм / М. В. Леонова // Клиническая фармакология. – 2009. – №3. – С. 18-26.
9. Rathbone MJ, Hadgraft J, Roberts MS. *Modified Release Drug Delivery Technology*. 1st ed. New York: Marcel Dekker, Inc. 2002.
10. Филиппова, Н. И. Применение математического моделирования при оценке высвобождения лекарственных веществ *in vitro* / Н. И. Филиппова, А. А. Теслев // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2017. – №4 (21). – С. 218-226.
11. Balcerzak J, Mucha M. Analysis of model drug release kinetics from complex matrices of polylactide-chitosan. *Progress on Chemistry and Application of Chitin and Its Derivatives*. 2010; 15: 117–26.
12. Dash S. Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems. *Acta Poloniae Pharmaceutica. Drug Research*. 2010; 67 (3): 217–23.
13. Алексеев, К. В. Полимеры в технологии создания лекарственных форм с модифицированным высвобождением / К. В. Алексеев, Е. В. Блынская, Н. В. Тихонова // Российский химический журнал. – 2010. – №6. – С. 87-93.
14. Demina NB. Current trends in the development of technologies for matrix formulations with modified release (review). *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2016; 50: 475–80.
15. Padmaxi B, Preety K, Kirtan P. Formulation and evaluation of time controlled drug delivery system of montelukast sodium. *International Journal of Pharmaceutical Innovations*. 2012; 2 (3): 1–12.
16. Debotton N, Dahan A. Pharmaceutical excipients in Solid Oral Dosage Forms. *Medicinal Research Reviews*. 2016; 0: 1–46.
17. Maity T, Nandy BC, Mittal A. A brief review on recent advantages of extended release technology employed to design the oral dosage form. *International Journal of Medicinal and Applied Sciences Research*. 2014; 1 (1): 12–24.
18. Ajay V, Tirupa M, Amaranth. Formulation and evaluation of propranolol extended release tablet. *An International Journal of Advances in Pharmaceutical Sciences*. 2011; 2 (1): 58–61.
19. Borujeni SH, Mirdemedian SZ, Varshosaz J. Three-dimensional printed tablets using ethyl cellulose and hydroxypropyl cellulose to achieve zero order sustained release profile. *Cellulose*. 2020; 27 (3): 1573–89.
20. Anurova MN, Bakhrushina EO, Demina NB. Review of contemporary gel-forming agents in the technology of dosage forms. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2015; 49 (9): 627–34.
21. Petrovich A, Cvetcovic N, Ibric S. Application of mixture experiment design in the formulation and optimization of matrix tablets containing carbomer and hydroxy-propylmethylcellulose. *Achieves of Pharmacal Research*. 2009; 32: 1767–74.
22. Mustafin RI, Semina II, Garipova VR. Comparative study of polycomplexes based on Carbopol® and oppositely charged polyelectrolytes as a new oral drug delivery system. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2015; 49: 1–6.

23. Giunechedi P, Gavini E, Moretti MDL. Evaluation of alginate compressed matrices as prolonged drug delivery systems. *AAPS PharmSciTech*. 2000; 1: 31–6.
24. Liwei JIN, Huangyun Q, Xiangqin G. Effect of sodium alginate type on drug release from chitosan-sodium alginate-based in situ film-forming tablets. *AAPS PharmSciTech*. 2020; 21: 55.
25. Coviello T, Matricardi P, Marianecci C. Polysaccharide hydrogels for modified release formulations. *Journal of controlled release*. 2007; 119: 5–24.
26. Parhi R. Drug delivery applications of chitin and chitosan: a review. *Environmental Chemistry Letters*. 2020; 1: 1–18.
27. Сливкин, Д. А. Хитозан для фармации и медицины / Д. А. Сливкин, В. Л. Лапенко, О. А. Саонова // Вестник ВГУ, серия: химия, биология, фармация. – 2011. – №2. – С. 214-232.
28. Мустафин, Р. И. Изучение диффузионно-транспортных свойств поликомплексных матричных систем, образованных хитозаном и эудрагитом L100 / Р. И. Мустафин // Химико-фармацевтический журнал. – 2005. – №12. – С. 44-46.
29. Садакбаева, Ж. К. Синтез и характеристика новых гидрогелей на основе хитозана / Ж. К. Садакбаева // Ломоносов-2005: материалы международной конференции студентов и аспирантов по фундаментальным наукам. – Москва: Издательство МГУ, 2005. – С. 104.
30. Aslam Z, Akhter KP, Ahmad M. Preparation of modified tramadol tablets and drug release evaluations using dependent and independent modelling approaches. *Latin American Journal of Pharmacy*. 2012; 31 (10): 1417–20.
31. Prasanth VV, Jayaprakash R, Mathew ST. Colon specific drug delivery systems: a review on various pharmaceutical approaches. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 2012; 02 (01): 163–169.
32. Мустафин, Р. И. Интерполимерные сочетания химически комплементарных типов сополимеров Eudragit® как новое направление в создании пероральных систем доставки лекарственных форм с модифицированным высвобождением (обзор) / Р. И. Мустафин // Химико-фармацевтический журнал. – 2011. – Т. 45. – №5. – С. 28-39.
33. Thakral S, Thakral NK, Majumdar DK. Eudragit: a technology evaluation. *Expert Opin Drug Delivery*. 2013; 10 (1): 131–49.
34. Zelikin AN. Drug releasing polymer thin films: new era of surface-mediated drug delivery. *ACS nano*. 2010; 4: 2494–509.
35. Madusudhan RY, Sharvan Kumar Y, Architha S. Formulation and evaluation of enteric coated sustain release tablets of Lansoprazole in  $\beta$ -cyclodextrin complex to improve the photostability. *International Journal of Innovative Research in Science, Engineering and Technology*. 2015; 4 (11): 11630–38.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Юлия Михайловна Коцур**, аспирант 2-го года обучения кафедры технологии лекарственных форм, младший научный сотрудник GMP тренинг-центра, ассистент кафедры технологии лекарственных форм Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: uliya.kocur@spcru.ru

**Елена Владимировна Флисюк**, д-р фармацевт. наук, профессор, заведующая кафедрой технологии лекарственных форм, проректор по научной работе Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: elena.flisyuk@pharminnotech.com

## ADDITIONAL INFORMATION ABOUT AUTHORS

**Julia M. Kotsur**, Postgraduate 2-year the Department of Technology of dosage forms, scientist of the GMP training-center, assistant of the Department of Technology of dosage forms, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia; e-mail: uliya.kocur@spcru.ru

**Elena V. Flisyuk**, D.Sc. in Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of the Department of Technology for Dosage Forms, Vice Rector for Research, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia; e-mail: elena.flisyuk@pharminnotech.com

**Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.**

# Modern polymers in prolonged-release tablet technology

©2020. Yu.M. Kotsur<sup>1</sup>, E.V. Flisyuk<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia

\* e-mail: uliya.kocur@spcpu.ru

Received December 20, 2019;

Revised January 15, 2020;

Accepted March 03, 2020

Currently the delivery systems of second and third generations are of particular interest in the sphere of the development of pharmaceutical forms. Pharmaceutical forms of the second generation include systems with prolonged-release of the active substance, pharmaceutical forms of the third generation include systems with controlled release. A slow continuous release of a medicinal substance may be achieved by using special excipients or by using special technologies.

For the production of tablets with prolonged-release the most common are special excipients, namely, polymers and their compositions.

The use of polymers as carriers of pharmaceutical substances used to program the kinetic frequency and location of the release has been known since the middle of the XX century [9]. To date, significant progress has been made in the use of polymers to prolong the release: the influence and interaction of polymers and drugs have been studied, the mechanisms of drug release have been studied as well as ways of programming release kinetics using various properties of polymers, etc.

Modern state of the art in the field of industrial technology of tablets with prolonged-release has been considered. Advantages of prolonged-release, mathematical models for description of drug forms with prolonged-release have been described. Technologies of tablets with prolonged-release, types of delivery systems and mechanisms of release of an active pharmaceutical ingredient have been reviewed.

The article presents modern polymers that are used in manufacturing technology of tablets with prolonged-release. The classification of polymers in relation to water and to physiological liquids is presented.

**KEYWORDS:** dosage forms; tablets; modified release; prolonged-release; polymers