УДК 615.322:615.322:615.21 https://doi.org/10.24959/nphj.24.145

І. О. Давидова[1], О. А. Рубан[1], Г. Д. Сліпченко[1], І. В. Зупанець[2], О. І. Іванюк[1]

[1] Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України
[2] АТ «Фармак», м. Київ, Україна

Обґрунтування складу сублінгвальних таблеток для лікування порушень діяльності ЦНС

Мета роботи – розробити склад сублінгвальних таблеток з L-триптофаном, гліцином та півонії екстрактом сухим.

Матеріали та методи. Як активні фармацевтичні інгредієнти використовували субстанції L-триптофану, гліцину та півонії екстракт сухий; як допоміжні речовини – Lactose GranuLac 200, МКЦ 102, HPMC methocel K4M CR Premium, HPMC methocel E4M CR Premium, аспартам, мальтодекстрин, сорбіт, сукралозу, Mint cloroph FLV PDR, Strawberry FLV PDR, Apple FLV PDR, Plasdone K-25, кросповідон XL-10, неусилін та кальцію стеарат. Фармакотехнологічні дослідження здійснювали згідно з методиками ДФУ.

Результати та їх обговорення. Дослідження фармакотехнологічних властивостей АФІ продемонстрували незадовільні результати (погана текучість, слабкі когезійні властивості; висока гігроскопічність екстракту півонії), тому було ухвалено рішення покращити технологічні властивості діючих речовин шляхом вологого гранулювання. Як зв'язувальну речовину обрали Plasdone K-25 (15 % водний розчин). Далі обирали мукоадгезив для покращення біодоступності діючих речовин. З огляду на дані літератури до складу дослідних зразків було введено HPMC – HPMC methocel E4M CR Premium та HPMC methocel K4M CR Premium. За результатами досліджень зупинилися на HPMC methocel K4M CR Premium. Розроблені таблетки мали гіркий присмак, зумовлений наявністю триптофану й екстракту півонії. Для корегування смаку та запаху використали аспартам і Mint cloroph FLV PDR. Експериментально визначили їхній оптимальний вміст у складі препарату.

Висновки. У результаті проведених досліджень обрано зв'язувальну речовину для гранулювання таблеткової суміші – Plasdone K-25; мукоадгезив для покращення біодоступності – HPMC methocel K4M CR Premium; коригенти смаку та запаху для маскування гіркого присмаку сублінгвальних таблеток – аспартам та Mint cloroph FLV PDR.

Ключові слова: *L-триптофан; гліцин; півонії екстракт сухий; сублінгвальні таблетки; волога грануляція, корекція смаку.*

I. O. Davydova[1], O. A. Ruban[1], H. D. Slipchenko[1], I. V. Zupanets[2], O. I. Ivaniuk[1]
[1] National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine
[2] JSC "Farmak", Kyiv, Ukraine

Substantiation of the composition of sublingual tablets for the treatment of CNS disorders

Aim. To develop the composition of sublingual tablets with L-tryptophan, glycine and a dry peony extract.

Materials and methods. L-tryptophan, glycine and a dry peony extract were used as active pharmaceutical ingredients; Lactose GranuLac 200, MCC 102, HPMC methocel K4M CR Premium, HPMC methocel E4M CR Premium, aspartame, maltodextrin, sorbitol, sucralose, Mint cloroph FLV PDR, Strawberry FLV PDR, Apple FLV PDR, Plasdone K-25, crospovidone XL-10, nonessylin and calcium stearate were used as excipients. The pharmacotechnological studies were conducted in accordance with the methods of the State Pharmacopoeia of Ukraine.

Results and discussion. The studies of the pharmacotechnological properties of APIs showed unsatisfactory results (poor fluidity, poor cohesive properties; high hygroscopicity of the peony extract), so it was decided to improve the technological properties of the active substances by wet granulation. Plasdone K-25 (15% aqueous solution) was chosen as a binder. The next step was to select a flour adhesive to improve the bioavailability of the active ingredients. According to the literature, HPMC was included in the composition of the test samples: HPMC methocel E4M CR Premium and HPMC methocel K4M CR Premium. According to the research results, HPMC methocel K4M CR Premium was included in the composition. The tablets developed had a bitter taste due to the presence of tryptophan and the peony extract. To correct the taste and odor, aspartame and Mint cloroph FLV PDR were used. Their optimal content in the formulation was experimentally determined.

Conclusions. As a result of the studies conducted, the following substances have been selected: the binder for granulating the tablet mixture – Plasdone K-25; the flour adhesive to improve bioavailability – HPMC methocel K4M CR Premium; flavors for taste and odor to mask the bitter taste of sublingual tablets – aspartame and Mint cloroph FLV PDR.

Keywords: *L-tryptophan; glycine; dry peony extract; sublingual tablets; wet granulation, taste correction*

Вступ. Протягом останніх десятиліть зростає попит на сублінгвальні лікарські засоби. Провідні фармацевтичні компанії переглядають стратегії використання допоміжних речовин як засобів достави активних фармацевтичних інгредієнтів для підвищення їхньої ефективності, тому сублінгвальні препарати інтенсивно вивчають. Ця лікарська форма зарекомендувала себе як ефективна альтернатива таблетованим препаратам, що розпадаються в шлунку. Відповідно до визначення ДФУ, сублінгвальні таблетки – це тверді однодозові лікарські засоби, що їх застосовують під язиком для отримання системної дії. Їх виготовляють пресуванням суміші порошків активних фармацевтичних інгредієнтів та допоміжних речовин або їх грануляту [1]. Завдяки швидкій дії, достатній ефективності, простоті та економічності виготовлення сублінгвальні препарати набули особливої популярності [2]. Це зумовлює актуальність розробки сублінгвальних таблеток, що їх використовують у разі порушення діяльності ЦНС.

Фармацевтична розробка лікарського препарату у формі сублінгвальних таблеток пов'язана з певними вимогами, які потрібно враховувати для успішної реалізації переваг цієї лікарської форми (ЛФ): біодоступність, негайний системний ефект, легкість вживання, поліпшений комплаєнс тощо. Фармакологічний ефект лікарського засобу залежить від швидкості вивільнення АФІ у під'язикову ділянку рота. Повільне та поступове вивільнення підвищує біодоступність діючих речовин та сприяє їх максимальному всмоктуванню.

Метою нашої роботи було визначити оптимальний якісний та кількісний зміст допоміжних речовин у складі фармацевтичної композиції у формі сублінгвальних таблеток з L-триптофаном, гліцином та півонії екстрактом сухим. Для покращення біодоступності й органолептичних властивостей необхідно було обрати мукоадгезив і коригенти смаку та запаху.

Матеріали та методи. У дослідженнях використали як АФІ: L-триптофан (Stark Pharm, Україна), гліцин (Ajinomoto Co., Inc., Японія), півонії екстракт сухий («Aroma-Zone», France); як допоміжні речовини: Lactose GranuLac 200, МКЦ 102, HPMC methocel K4M CR Premium, HPMC methocel E4M CR Premium, аспартам, мальтодекстрин, сорбіт, сукралозу, Mint cloroph FLV PDR, Strawberry FLV PDR, Apple FLV PDR, Plasdone K-25, кросповідон XL-10, неусилін, кальцію стеарат. Фармакотехнологічні властивості вивчали за фармакопейними методами: розпадання таблеток (ДФУ 2.9.1, British Pharmacopeia. 2011) [1, 3], стираність таблеток без оболонки (ДФУ 2.9.7) та стійкість таблеток до роздавлювання (ДФУ 2.9.8) [1].

Смакові властивості таблеток визначали із застосуванням методів оцінювання коригентів смаку та запаху за допомогою «смакової панелі» О. І. Тенцової та «смакової карти» І. А. Єгорова [4]. Метод, запропонований О. І. Тенцовою, заснований на розмежуванні інтенсивності сприйняття смаків і емоцій під час проведення аналізу. Смак оцінювали за п'ятибальною системою за допомогою таких критеріїв: дуже приємний – 5, приємний – 4, непоганий – 3, поганий – 2, дуже поганий – 1; нетерпкий, негіркий – 5, незначно терпкий або гіркий – 4, слабо терпкий або гіркий – 3, терпкий або гіркий – 2, дуже терпкий або гіркий – 1. За цими даними виводили числовий індекс основного смаку.

Метод оцінювання смаку, запропонований І. А. Єгоровим, полягає у складанні формул смаку за допомогою літер і числових індексів. Відчуття смаків умовно позначали літерами (О – солодкий, Г – гіркий, С – солоний, К – кислий) і цифровими індексами (1 – несолодкий, негіркий, несолоний, некислий; 2 – слабо солодкий, слабо гіркий, слабо солоний, слабо кислий; 3 – солодкий, гіркий, солоний, кислий; 4 – дуже солодкий, дуже гіркий, дуже солоний, дуже кислий). Смак оцінювала група добровольців, яка складалася з 10 осіб.

Результати та їх обговорення. На першому етапі досліджень було виготовлено дослідні зразки таблеток, що містили як АФІ L-триптофан, гліцин та півонії екстракт сухий. Враховуючи незадовільні фармакотехнологічні властивості АФІ та їх суміші (погана текучість, слабкі когезійні властивості, гігроскопічність) [5], до складу зразків ввели: Lactose GranuLac 200 та МКЦ 102 як наповнювачі; кросповідон XL-10 як розпушувач; неусилін, кальцію стеарат як антифрикційні речовини. На першому етапі таблетки отримували методом прямого пресування, але цей метод виявився непридатним через розшарування таблеткової маси та неоднорідне дозування. Це було підставою для застосування методу вологого гранулювання для отримання таблеток.

Зважаючи на літературні дані, як зволожувач обрали полівінілпіролідон (Plasdone K-25) [6]. Грануляти виготовляли із використанням водних і спиртових розчинів полівінілпіролідону – 5 %, 10 %, 15 % (табл. 1). Склад 6 виготовлено методом роздільного гранулювання, коли спочатку гранулювали суміш допоміжних речовин з півонії екстрактом сухим, окремо отримували гранулят з гліцином та триптофаном. Після висушування отримані гранули об'єднували. Варто зазначити, що відмінність складу 3 від 4 полягала в збільшенні кількості зволожувача.

Одержані грануляти пресували в таблетку діаметром 11 мм на гідравлічному пресі під тиском 120 МПа. Після цього визначали міцність отриманої таблетки на приладі моделі ТВТ фірми «Ервека» (Німеччина). Маса таблетки складала 0,55 г.

Отримані таблетки досліджували за фармакотехнологічними характеристиками (табл. 2).

Результати досліджень за показником «розпадання» оцінювали відповідно до British Pharmacopeia. 2011, враховуючи необхідність довготривалого перебування лікарського засобу в ротовій порожнині (до 30 хв). Отримані дані засвідчили, що таблетки складу 1, 2, 5 та 6 мали незадовільні результати за показником «стираність таблеток». За показником «стійкість таблеток до роздавлювання» отримали майже однакові результати. Лише склад № 3 та № 4 відповідали вимогам ДФУ за показниками «стираність таблеток», але склад № 4 мав незадовільний зовнішній вигляд (спостерігали шоркість), зумовлений надмірною кількістю зволожувача. Також варто

Таблиця 1

Експериментальні склади з різними зволожувачами

АФІ та допоміжні речовини, %	Склад 1	Склад 2	Склад 3	Склад 4	Склад 5	Склад 6
	5 % водний р-н ПВП	10 % водний р-н ПВП	15 % водний р-н ПВП	15 % водний р-н ПВП	15 % спирт. р-н ПВП	15 % спирт. р-н ПВП
Гліцин	18,18	18,18	18,18	18,18	18,18	18,18
Триптофан	18,18	18,18	18,18	18,18	18,18	18,18
Півонії екстракт сухий	13,64	13,64	13,64	13,64	13,64	13,64
Lactose GranuLac 200	21,93	20,82	17,82	16,52	14,96	16,67
МКЦ 102	14,36	14,36	14,36	14,36	14,36	14,36
ПВП (Plasdone K-25)	1,80	2,91	5,91	7,21	8,76	7,10
Кросповідон XL-10	6,36	6,36	6,36	6,36	6,36	6,36
Неусилін	4,55	4,55	4,55	4,55	4,55	4,55
Кальцію стеарат	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Разом	100	100	100	100	100	100

Таблиця 2

Фармакотехнологічні параметри таблеток

Параметри дослідження	Склад 1	Склад 2	Склад 3	Склад 4	Склад 5	Склад 6
Розпадання, хв	9 хв 23 с	12 хв 12 с	14 хв 15 с	15 хв 35 с	12 хв 20 с	11 хв 17 с
Стійкість таблеток до роздавлювання, Н	91 ± 2,0	128 ± 1,0	130 ± 2,0	134 ± 2,0	124 ± 1,0	95 ± 1,0
Стираність таблеток, %	1,31 ± 0,04	1,35 ± 0,02	0,63 ± 0,03	0,75 ± 0,03	1,18 ± 0,04	1,23 ± 0,04

зауважити, що роздільне гранулювання (склад № 6) не вплинуло на показники якості таблеток, тому немає сенсу його використовувати в цьому випадку. Отже, для подальших досліджень використовували склад № 3.

Час перебування лікарського засобу в контакті зі слизовою оболонкою значною мірою визначає ефективність його всмоктування. Цей показник залежить як від інтенсивності виділення слини в ротовій порожнині, так і від особливостей лікарської форми. Передчасне проковтування знижує ефективність лікарського засобу. Одним зі шляхів покращення біодоступності таблеток, що розчиняються в ротовій порожнині, є збільшення мукоадгезії. Мукоадгезія – це здатність деяких матеріалів прилипати до поверхні слизових тканин людини.

Наступні дослідження було спрямовано на обрання мукоадгезиву. Згідно з аналізом літератури, у складі таблеток як мукоадгезиви найчастіше використовують такі речовини, як: карбопол, ГЕЦ, натрій-КМЦ, ГПМЦ, натрій альгінат, хітозан, ксантанова камедь [7-9]. Для розробки сублінгвальних таблеток як мукоадгезив ми обрали ГПМЦ в концентрації 2 % [10]. Його перевагою є те, що ГПМЦ забезпечує контрольоване вивільнення лікарського засобу та пролонгує терапевтичний ефект [11-13]. Було виготовлено два зразки: з вмістом HPMC methocel E4M CR Premium (склад № 1) та HPMC methocel K4M CR Premium (склад № 2). Результати досліджень наведено в табл. 3.

З табл. 3 видно, що склад № 1 за показником «розпадання» не відповідає критеріям ВР [3], а склад № 2 за всіма показниками має задовільні результати.

Під час створення лікарських препаратів у вигляді сублінгвальних таблеток велику увагу надають

Таблиця 3

Фармакотехнологічні параметри таблеток з ГПМЦ

Параметри дослідження	Склад 1	Склад 2
Розпадання, хв	37 хв 23 с	25 хв 15 с
Стійкість таблеток до роздавлювання, Н	130 ± 2	195 ± 1
Стираність таблеток, %	0,13 ± 0,02	0,06 ± 0,01

їхнім смаковим властивостям. Добір допоміжних речовин, здатних замаскувати, зменшити або усунути неприємний смак, що притаманний основним або допоміжним речовинам, є пріоритетним завданням.

У результаті попередніх досліджень з'ясовано, що таблетки мають гіркий смак, зумовлений наявністю триптофану та екстракту півонії. Тому необхідно було обрати допоміжні речовини, здатні замаскувати неприємний смак. З цією метою ми використовували різноманітні коригенти смаку та запаху. Як підсолоджувач до складу зразків уводили аспартам, сорбіт, мальтодекстрин та сукралозу в концентрації 2 %, які, за даними літератури, є найбільш поширеними у складі таблеток [14]. Склад зразків наведено в табл. 4.

Серед отриманих композицій кращі смакові властивості мали зразки з аспартамом, але відчувався гіркий присмак. Кількість коригенту було збільшено до 5 %, але повністю замаскувати гіркий смак не вдалося. Смакові властивості зразків оцінювали за методиками О. І. Тенцової та І. А. Єгорова (табл. 5 та 6).

За результатами досліджень повністю замаскувати неприємний смак не вдалося, тому було виготовлено зразки, що додатково містили коригенти смаку та запаху Mint cloroph, Strawberry та Apple (табл. 7).

Таблиця 4

Склад дослідних зразків з різними коригентами смаку

Склад, %	1	2	3	4	5
Гліцин	18,18	18,18	18,18	18,18	18,18
Триптофан	18,18	18,18	18,18	18,18	18,18
Півонії екстракт сухий	13,64	13,64	13,64	13,64	13,64
Lactose GranuLac 200	13,82	13,82	13,82	13,82	10,82
МКЦ 102	14,36	14,36	14,36	14,36	14,36
HPMC methocel K4M CR Premium	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Аспартам	2,00	-	-	-	5,00
Мальтодекстрин	-	2,00	-	-	-
Сорбіт	-	-	2,00	-	-
Сукралоза	-	-	-	2,00	-
ПВП (Plasdone K-25)	5,91	5,91	5,91	5,91	5,91
Кросповідон XL-10	6,36	6,36	6,36	6,36	6,36
Неусилін	4,55	4,55	4,55	4,55	4,55
Кальцію стеарат	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Разом	100	100	100	100	100

Таблиця 5

Оцінка коригентів смаку
за методикою О. І. Тенцової

Склад зразка, №	Значення числового індексу	
	відчуття основного смаку	оцінка емоційних відчуттів
1	2,65 ± 0,12	2,55 ± 0,11
2	2,10 ± 0,10	1,90 ± 0,11
3	1,90 ± 0,10	1,80 ± 0,12
4	2,30 ± 0,10	2,15 ± 0,11
5	3,15 ± 0,12	3,10 ± 0,10

Таблиця 6

Оцінка коригентів смаку
за методикою І. А. Єгорова

Склад зразка, №	Смакова панель	
	формула смаку	загальний смак
1	Г3О3	гіркий, солодкий
2	Г3О2	гіркий, слабо солодкий
3	Г3О2	гіркий, слабо солодкий
4	Г3О2	гіркий, солодкий
5	Г2О3	слабо гіркий, солодкий

Таблиця 7

Склад дослідних зразків з коригентами смаку та запаху

Склад, %	6	7	8	9	10
Гліцин	18,18	18,18	18,18	18,18	18,18
Триптофан	18,18	18,18	18,18	18,18	18,18
Півонії екстракт сухий	13,64	13,64	13,64	13,64	13,64
Lactose GranuLac 200	10,31	9,82	9,31	9,82	9,82
МКЦ 102	14,36	14,36	14,36	14,36	14,36
HPMC methocel K4M CR Premium	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Аспартам	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
Мальтодекстрин	-	-	-	-	-
Сорбіт	-	-	-	-	-
Сукралоза	-	-	-	-	-
Mint cloroph	0,50	1,00	1,50	-	-
Strawberry	-	-	-	1,00	-
Apple	-	-	-	-	1,00
ПВП (Plasdone K-25)	5,91	5,91	5,91	5,91	5,91
Кросповідон XL-10	6,36	6,36	6,36	6,36	6,36
Неусилін	4,55	4,55	4,55	4,55	4,55
Кальцію стеарат	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Разом	100	100	100	100	100

Таблиця 8

Оцінка коригентів смаку та запаху за методикою О. І. Тенцової

Склад зразка, №	Значення числового індексу	
	відчуття основного смаку	оцінка емоційних відчуттів
6	3,35 ± 0,12	3,30 ± 0,12
7	4,05 ± 0,11	3,95 ± 0,10
8	3,75 ± 0,10	3,60 ± 0,12
9	2,85 ± 0,12	2,80 ± 0,10
10	2,75 ± 0,12	2,65 ± 0,11

Таблиця 9

Оцінка коригентів смаку та запаху за методикою І. А. Єгорова

Склад зразка, №	Смакова панель	
	формула смаку	загальний смак
6	Г3О3	гіркий, солодкий
7	Г2О3	слабо гіркий, солодкий
8	Г3О2	гіркий, слабо солодкий
9	Г3О3	гіркий, солодкий
10	Г3О3	гіркий, солодкий

Смакові властивості зразків також оцінювали за допомогою методик О. І. Тенцової та І. А. Єгорова (табл. 8 та 9).

З'ясовано, що таблетки, які містили Mint cloroph у концентрації 0,5 %, мали гіркий присмак. Найкращі смакові властивості виявив зразок, який містив 1 % Mint cloroph. Для порівняння використовували коригенти смаку Strawberry та Apple у концентрації 1 %, але вони суттєво не вплинули на смакові властивості. Аналізуючи дані табл. 8, бачимо, що найкращі смакові відчуття дає композиція № 7 (4,05). Респонденти відчували приємний післясмак, на відміну від гіркого післясмаку інших композицій.

Порівняльний аналіз композицій «смакової карти» І. А. Єгорова (табл. 9) засвідчив, що найбільш приємним смаком володіє дослідний зразок № 7 (слабо гіркий, солодкий).

Отже, проведені дослідження дозволили обрати коригенти, які маскували гіркий смак сублінгвальних таблеток і надавали їм приємного солодкого та «свіжого» присмаку й аромату. На підставі проведених досліджень до складу введено аспартам у концентрації 5 % від маси таблетки та Mint cloroph 1 % (композиція № 7).

Висновки та перспективи подальших досліджень

1. Обрано метод вологої грануляції для таблеток з L-триптофаном, гліцином та півонії екстрактом сухим, до складу яких як зв'язувальну речовини уведено 15 % водний розчин полівінілпіролідону (Plasdone K-25).

2. Для покращення біодоступності АФІ до композиції додано мукоадгезив – HPMC methocel K4M CR Premium у концентрації 2 %.

3. Для маскування гіркого присмаку АФІ запропоновано увести до складу сублінгвальних таблеток коригенти смаку та запаху. Як коригенти смаку та запаху обрано 5 % аспартаму та 1 % Mint cloroph.

Перспективою подальших досліджень є обґрунтування технологічних параметрів виробництва.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Державна фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.
2. Makwana S., Kharadi R. A review on sublingual formulation. *World journal of pharmacy and pharmaceutical sciences.* 2018. Vol. 7 (9). P. 1300-1306.
3. The British Pharmacopoeia 2011. 1th ed. London : HMSO, 2010. Vol. 3. 3326 p.
4. Методические указания по обработке результатов эксперимента по технологии лекарств / А. И. Тенцова и др. Ташкент : НИИ «Узгипрозем», 1980. 71 с.
5. Дослідження фізико–хімічних та фармакотехнологічних показників L–триптофану, гліцину та сухого екстракту півонії при розробці таблеток сублінгвальних / І. Давидова та ін. *Фітотерапія. Часопис.* 2023. № 1. С. 100-106.
6. Kurakula M., Koteswara Rao G. S. N. Pharmaceutical assessment of polyvinylpyrrolidone (PVP): As excipient from conventional to controlled delivery systems with a spotlight on COVID–19 inhibition. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2020. Vol. 60. P. 1-24. DOI: https://10.1016/j.jddst.2020.102046.
7. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських засобів. Повідомл. 17. Мукоадгезійні таблетки: характеристика лікарської форми, вимоги, підходи до розробки, дослідження таблеток, підбір допоміжних речовин / О. І. Гордієнко та ін. *Фармацевтичний часопис*. 2015. № 1. С. 126-133.
8. The Preparation and Evaluation of Cyanocobalamin Mucoadhesive Sublingual Tablets / A. Ma'ali et al. *Pharmaceuticals.* 2023. Vol. 16. P. 1412. DOI: https://10.3390/ph16101412.
9. Sublingual protein delivery by a mucoadhesive patch made of natural polymers / A. Paris et al. *Acta Biomaterialia*. 2021. Vol. 128. P. 222-235.
10. Srisuntorn P., Bhalang K., Arirachakaran P. HPMC Based Mucoadhesive for Delivery of Triamcinolone Acetonide: Mucoadhesion and Drug Release Properties, An In Vitro Study. *J. Dent. Assoc Thai*. 2018. Vol. 68 (2). P. 121-131. DOI: https://10.14456/jdat.2018.17.
11. Mucoadhesive Tablets for Controlled Release of Acyclovir / R. Ruiz–Caro et al. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin.* 2012. Vol. 60 (10). P. 1249-1257. DOI: 10.1248/cpb.c12-00324.
12. Chakraborti C. K., Sahoo S., Behera P. K. Role of different biodegradable polymers on the permeability of ciprofloxacin. *J. Adv. Pharm. Technol. Res*. 2014. Vol. 5 (3). P. 140-146. DOI: https://10.4103/2231-4040.137434.

13. Chowdary Y. A., Raparla R., Madhuri M. Formulation and Evaluation of Multilayered Tablets of Pioglitazone Hydrochloride and Metformin Hydrochloride. *J. Pharm. (Cairo)*. 2014. Vol. 12. P. 848243. DOI: https://10.1155/2014/848243.

14. Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студентів вищ. навч. закл. : в 2-х ч. / В. І. Чуєшов та ін. 2-ге вид., перероб. і допов. Харків : НФаУ : Оригінал, 2012. Ч. 1. 694 с.

REFERENCES

1. DP «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv». (2015). *Derzhavna farmakopeia Ukrainy: v 3 t.* (2-he vyd.). Kharkiv: DP «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv».

2. Makwana, S., Kharadi R. (2018). A review on sublingual formulation. *World journal of pharmacy and pharmaceutical sciences, 7 (9),* 1300-1306.

3. *The British Pharmacopoeia 2011*. (2010). (1th ed.). (Vol. 3). London: HMSO.

4. Metodicheskie ukazaniya po obrabotke rezultatov eksperimenta po tehnologii lekarstv / A. I. Tencova, T. A. Groshovyj, V. A. Golovkin, S. M. Mahkamov. – Tashkent: NII «Uzgiprozem», 1980. – 71.

5. Davydova, I., Ruban, O., Slipchenko, H., Kovalevska, I. (2023). Doslidzhennia fizyko-khimichnykh ta farmakotekhnolohichnykh pokaznykiv L–tryptofanu, hlitsynu ta sukhoho ekstraktu pivonii pry rozrobtsi tabletok sublinhvalnykh. *Fitoterapiia. Chasopys, 1*, 100-106.

6. Kurakula, M., Koteswara, Rao G. S. N. (2020). Pharmaceutical assessment of polyvinylpyrrolidone (PVP): As excipient from conventional to controlled delivery systems with a spotlight on COVID-19 inhibition. *Journal of Drug Delivery Science and Technology, 60,* 1-24. doi: https://10.1016/j.jddst.2020.102046.

7. Hordiienko, O. I., Vronska, L. V., Melnyk, O. A., Hroshovyi, T. A. (2015). Suchasnyi stan stvorennia, vyrobnytstva ta doslidzhennia tabletovanykh likarskykh zasobiv. Povidoml. 17. Mukoadheziini tabletky: kharakterystyka likarskoi formy, vymohy, pidkhody do rozrobky, doslidzhennia tabletok, pidbir dopomizhnykh rechovyn. *Farmatsevtychnyi chasopys, 1,* 126-133.

8. Ma'ali, A., Naseef, H., Qurt, M., Abukhalil, A. D., Rabba, A. K., Sabri, I. (2023). The Preparation and Evaluation of Cyanocobalamin Mucoadhesive Sublingual Tablets. *Pharmaceuticals, 16,* 1412. doi: https://10.3390/ph16101412.

9. Paris, A., Caridade, S., Colomb, E., Bellina, M., Boucard, E., Verrier, B., Monge, C. (2021). Sublingual protein delivery by a mucoadhesive patch made of natural polymers. *Acta Biomaterialia*, *128,* 222-235.

10. Srisuntorn, P., Bhalang, K., Arirachakaran, P. (2018). HPMC Based Mucoadhesive for Delivery of Triamcinolone Acetonide: Mucoadhesion and Drug Release Properties, An In Vitro Study. *J. Dent. Assoc Thai*, *68 (2),* 121-131. doi: https://10.14456/jdat.2018.17.

11. Ruiz-Caro, R., Gago-Guillan, M., Otero-Espinar, F., Dolores, Veiga M. (2012). Mucoadhesive Tablets for Controlled Release of Acyclovir. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 60 (10)*, 1249-1257. doi: 10.1248/cpb.c12-00324.

12. Chakraborti, C. K., Sahoo, S., Behera, P. K. (2014). Role of different biodegradable polymers on the permeability of ciprofloxacin. *J. Adv. Pharm. Technol. Res*, *5 (3),* 140-146. doi: https://10.4103/2231-4040.137434.

13. Chowdary, Y. A., Raparla, R., Madhuri, M. (2014). Formulation and Evaluation of Multilayered Tablets of Pioglitazone Hydrochloride and Metformin Hydrochloride. *J. Pharm. (Cairo), 12,* 848243. doi: https://10.1155/2014/848243.

14. Chuieshov, V. I., Hladukh, Ye. V., Saiko, I. V., Liapunova, O. O., Sichkar, A. A., Krutskykh, T. V., Ruban, O. A. (2012). Tekhnolohiia likiv promyslovoho vyrobnytstva: pidruch. dlia studentiv VNZ (2-he vyd.). (Ch. 1). Kharkiv: NFaU: Oryhinal.

Відомості про авторів:
Давидова І. О., здобувачка третього освітньо-наукового рівня кафедри заводської технології ліків, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: irinapavlockaya@gmail.com. ORCID: https://orcid.org/0009-0002-4889-187X
Рубан О. А., доктор фармацевтичних наук, професор, завідувачка кафедри заводської технології ліків, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: Ruban_elen@ukr.net. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2456-8210
Сліпченко Г. Д., доктор фармацевтичних наук, професор кафедри заводської технології ліків, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: galinaslipchenko@ukr.net. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5494-335X
Зупанець І. В., доктор філософії, інженер-технолог, департамент Досліджень та розробки, АТ «Фармак», Київ, Україна. E-mail: ivzupanets@gmail.com. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8762-0098
Іванюк О. І., доктор філософії, асистентка кафедри аптечної технології ліків, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: alyonarub@gmail.com. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7103-8423
Information about authors:
Davydova I. O., PhD student of the Department of Industrial Technology of Drugs, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: irinapavlockaya@gmail.com. ORCID: https://orcid.org/0009-0002-4889-187X
Ruban O. A., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor, head of the Department of Industrial Technology of Drugs, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: Ruban_elen@ukr.net. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2456-8210
Slipchenko H. D., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor of the Department of Industrial Technology of Drugs, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: galinaslipchenko@ukr.net. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5494-335X
Zupanets I. V., PhD, process engineer of the R&D Department, JSC "Farmak", Kyiv, Ukraine. E-mail: ivzupanets@gmail.com. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8762-0098
Ivaniuk O. I., PhD, teaching assistant of the Department of Pharmacy Drug Technology, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: alyonarub@gmail.com. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7103-8423

Надійшла до редакції 21.03.2024 р.