

# Методы синтеза и технология производства лекарственных средств

© Коллектив авторов, 2016

Г. О. Нифонтова<sup>1, 2</sup>, С. П. Кречетов<sup>1</sup>, Е. В. Коростылев<sup>3</sup>, А. Р. Ахметзянова<sup>4</sup>,  
И. И. Краснюк<sup>2</sup>

## РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА АМБЕНА С ПРОЛОНГИРОВАННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ

<sup>1</sup> Центр живых систем МФТИ, Россия, Долгопрудный; e-mail: galya.nif@yandex.ru

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Россия, Москва

<sup>3</sup> ЦКП МФТИ, Россия, Долгопрудный

<sup>4</sup> ФГУП НПЦ "Фармзащита" ФМБА России, Россия, Химки

Приводятся результаты исследований по разработке технологии получения пролонгированного лекарственного перорального препарата амбена на основе гидрофобной полимерной матрицы Kollidon SR. Показано, что использование сухой и влажной грануляции позволяет улучшить технологические свойства таблетлируемых смесей при изготовлении таблеток и получить требуемую кинетику высвобождения амбена.

**Ключевые слова:** полимерная матрица; амбен; пролонгированное высвобождение; гидрофобная матрица; грануляция.

Разработка пероральных лекарственных препаратов (ЛП) с модифицированным высвобождением является перспективным направлением в современной фармации [1, 2]. Создание таких ЛП требует выбора как оптимального состава, так и технологии, обеспечивающей приемлемые условия масштабирования производства.

Проведенные исследования показали, что применение полимерного матрицеобразователя Kollidon SR приводит к пролонгированному высвобождению амбена с кинетикой, близкой для оптимального поступления в организм [3]. Однако использование прямого прессования не позволяет получать матричные таблетки амбена с требуемой длительностью высвобождения, а технологические характеристики таблетлируемых смесей являются неудовлетворительными. Кроме того, необходимость загрузки высоких доз амбена в таблетку в совокупности с его повышенной растворимостью в кислой среде определяют наличие интенсивного высвобождения фармацевтической субстанции (ФС) в желудке и высокую скорость начального высвобождения при pH кишечного отдела желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В соответствии с изложенным, целью данного исследования является изучение возможности улучшения параметров высвобождения амбена из таблеток и технологических свойств таблетлируемой смеси с помощью сухой и влажной грануляции.

### Экспериментальная часть

ФС 4-аминометилбензойной кислоты (амбен) получена от "КемикалЛайн", Россия; повидоны Kollidon 17

(К 17), Kollidon 30 (К 30), коповидон Kollidon 64 VA (К 64) и матрицеобразователь Kollidon SR (К SR) от BASF (Германия), прежелатинизированный кукурузный крахмал Lycatab C (LC) от Roquette (Франция), сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата 1:1 Eudragit L 100 (EL 100) — Evonik Industries (Германия), тальк Ph. Eur. от Fluka (Италия), триэтилцитрат Ph. Eur., JPE, NF от Merck (Германия), аэросил Aerosil 200 USP от Sigma Aldrich (США) и стеарат магния Ligamed от Peter Greven GmbH&Co (Германия), этанол от "КемикалЛайн", Россия.

Электронные микрофотографии частиц порошка ФС амбена получены с помощью сканирующего электронного микроскопа JSM-7001F JEOL (Япония), снабженного катодом Шоттки. Порошок наносили на токопроводящий углеродный скотч и сканировали при усреднении 50, токе пучка 20 пА, низком ускоряющем напряжении (1 – 2 кВ). Для оценки фракционного состава порошка ФС готовили разбавленную суспензию порошка в нерастворяющей амбен кремнийорганической жидкости (Q7-9120 350 cSt, Dow Corning). Каплю суспензии на предметном стекле накрывали покровным стеклом и анализировали с помощью оптического микроскопа Axio Observer. Z1 Carl Zeiss (Германия), оснащенного объективом A-Plan 10x/0.25 Ph 1 и управляемого программным обеспечением ZEN-ZEISS.

Сухую грануляцию осуществляли брикетированием. Ингредиенты перемешивали в смесителе PM 10 DOT. BONAPACE & CO (Италия) и прессовали брикеты на таблеточном прессе EP-1 ERWEKA (Германия). Затем их измельчали на ультрацентрибежной мельнице ZM 200 RETSCH (Германия) или сухом гра-

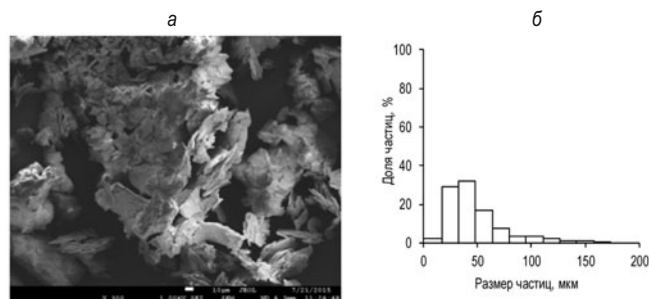


Рис. 1. Электронная микрофотография (а) и фракционный состав (б) порошка ФС амбена ( $n = 400$ ).

нуляторе ERWEKA TG 2000 (Германия). Полученные грануляты опудривали стеаратом магния и таблетировали. Влажную грануляцию амбена осуществляли в лабораторном смесителе-грануляторе с высоким напряжением сдвига TMG Glatt (Германия). Гранулят сушили при  $70\text{ }^{\circ}\text{C}$  до влажности 3 % и калибровали через сито с диаметром отверстий 1 мм. Затем к нему добавляли матрицеобразователь К SR, перемешивали в течение 10 мин в том же смесителе, а после вводили аэросил и перемешивали еще 3 мин. Смеси также опудривали стеаратом магния и таблетировали на прессе EP-1 ERWEKA (Германия), снабженном 8 мм двояковыпуклым пуансоном с радиусом кривизны 7 мм. Составы получаемых таблеток и способ грануляции приведены в табл. 1.

Покрытие ядер таблеток кишечнорастворимой оболочкой осуществляли в коатере Mini-Coater Glatt (Германия). Для этого использовали 20 % водно-аммиачную дисперсию, содержащую 10 % EL 100, 5 % триэтилцитрата и 5 % талька.

Прочность таблеток и брикетов измеряли на тестере прочности ERWEKA TBH 125 (Германия). Фракционный состав гранулятов определяли на ситовом анализаторе А 12 Вибротехник (Россия). Сыпучесть, насыпную плотность гранулятов и амбена измеряли на тестерах GTB и SVM 121 от ERWEKA (Германия). Высвобождение ФС из таблеток оценивали с помощью on-line системы растворения, состоящей из тесте-

ра растворения DT 820 ERWEKA (Германия) с аппаратом типа “лопастная мешалка” и спектрофотометра UV-1800 Shimadzu (Япония), соединенных проточной системой и работающих под управлением программного обеспечения Disso. Net 2.9.0.0. Параметры проведения теста: объем среды растворения — 500 мл, температура ( $37 \pm 0,5$ )  $^{\circ}\text{C}$ , скорость вращения мешалки 50 об/мин, длина волны 274 нм; среда растворения — солянокислый буфер 50 мМ с pH 1,2 и фосфатный буфер 50 мМ с pH 6,8, моделирующие среду желудочного и кишечного отделов ЖКТ. Распадаемость таблеток характеризовали по времени полного разрушения таблеток в среде 50 мМ фосфатного буфера (pH 6,8) при ( $37 \pm 0,5$ )  $^{\circ}\text{C}$  с помощью тестера распадаемости ZT 320m ERWEKA (Германия). Статистическую обработку данных проводили в программе MS Office Excel 2007. Для оценки различий средних и значимости коэффициента корреляции использовали критерии на основе  $t$ -статистики Стьюдента. Данные на рисунках и в таблицах представлены в виде средних значений и стандартных отклонений по 3 измерениям, если не оговорено другое количество измерений.

#### Результаты и их обсуждение

Результаты электронной и оптической микроскопии (рис. 1) показали, что частицы порошка амбена представляют собой многослойные пластинки с чешуйчатой поверхностью и средним размером 42,3 – 45,0 мкм ( $p = 0,95$ ). Данные особенности порошка обуславливают его повышенную уплотняемость (насыпная плотность до уплотнения ( $0,202 \pm 0,002$ ) г/см<sup>3</sup>, после уплотнения ( $0,301 \pm 0,011$ ) г/см<sup>3</sup> и крайне низкую сыпучесть. Неудовлетворительные технологические характеристики порошка амбена ограничивают использование прямого прессования и указывают на целесообразность предварительной грануляции при получении матричных таблеток.

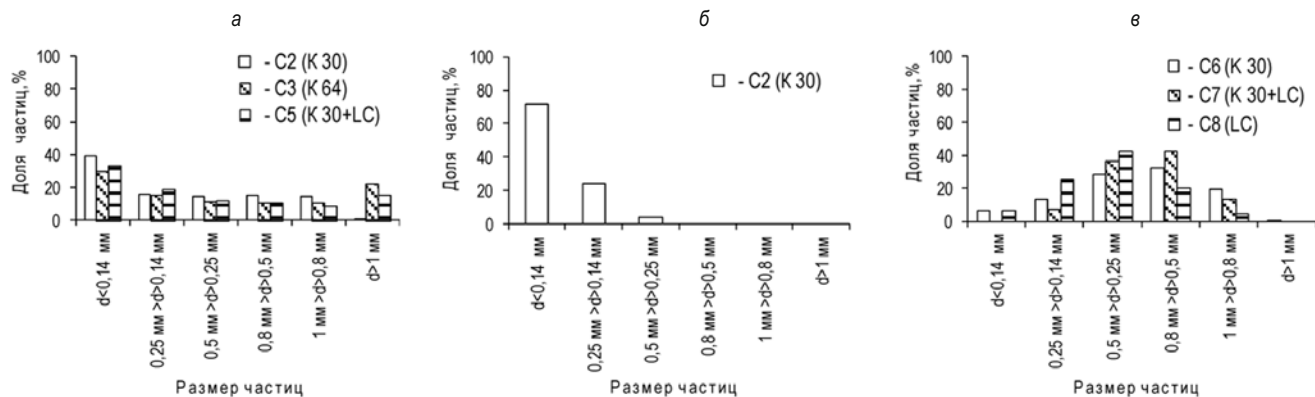
Использование сухой грануляции выявило, что наличие амбена в брикетируемой смеси существенно снижает прочность брикетов по сравнению с плацебо

Таблица 1

#### Состав таблеток амбена

Ингредиент	Содержание ингредиента в таблетке, мг							
	сухая грануляция					влажная грануляция		
	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8
Амбен	100	100	100	100	100	100*	100*	100*
К 17	50	—	—	—	—	—	—	—
К 30	—	50	—	—	27,8	50*	27,5*	27,5
К 64	—	—	50	100	—	—	—	—
LC	—	—	—	—	22,2	—	22,5*	22,5*
К SR	70	70	70	70	70	70	70	70
Аэросил	2,2	2,2	2,2	2,8	2,2	2,2	2,2	2,2
Магния стеарат	2,2	2,2	2,2	2,8	2,2	2,2	0,5	0,5
Масса таблетки	224,4	224,4	224,4	275,6	224,4	224,4	222,7	222,7

\* Ингредиенты, подвергшиеся влажной грануляции.



**Рис. 2.** Фракционный состав гранулятов, полученных сухим способом с помощью сухого гранулятора (а), ультрацентрифужной мельницы (б) и влажным способом (в).

(табл. 2). Брикетты, содержащие амбен, обладают наибольшей прочностью при использовании К 17. Меньшей прочностью характеризуются брикетты с амбеном и связующими К 30, К 64 и К 30+LC (в порядке убывания прочности брикеттов). Снижение прочности брикеттов при наличии амбена в смеси в наименьшей степени выражено при применении в качестве связующего К 30 и несколько больше проявляется для К 17. Слабые связующие свойства К 64 при брикетировании смесей с амбеном особо подчеркивает то, что двукратное увеличение абсолютного содержания этого связующего значительно повышает прочность брикеттов плацебо, но практически не влияет на прочность брикеттов с амбеном. Описанная большая эффективность повидонов К 17 и К 30 как связующих по сравнению с коповидоном К 64, по-видимому, связана с их лучшим сцеплением с частицами поливинилацетата, составляющего основу матрицеобразователя К SR, представляющего физическую смесь данного водонерастворимого полимера (80 %) и К 30 (19 %) [4].

Хотя, при добавлении К 17 прочность получаемых брикеттов была наибольшей, в дальнейшем в качестве связующего для изготовления таблеток амбена с пролонгированным высвобождением сочтено целесообразным использовать К 30, брикетты с которым имеют меньшую прочность, но ее зависимость от наличия амбена выражена слабее по сравнению с К 17 (табл. 2). Кроме того, при таблетировании гранулята

из менее прочных брикеттов таблетки характеризуются повышенной прочностью в силу большей способности гранул к пластической деформации и адгезии [5, 6].

Измельчение брикеттов с повидоном К 30 (С2) на сухом грануляторе приводит к получению гранулята с невысокой сыпучестью ( $3,69 \pm 0,08$ ) г/с, что, очевидно, обусловлено повышенным содержанием мелких фракций в грануляте (рис. 2, а). Использование коповидона К 64 (С3) и сочетания К 30 с прежелатинизированным кукурузным крахмалом LC (С5) не улучшает сыпучесть гранулята амбена, ( $3,72 \pm 0,12$ ) г/с и ( $3,57 \pm 0,75$ ) г/с соответственно и практически не влияет на фракционный состав. Применение ультрацентрифужной мельницы для измельчения брикеттов с К 30 (С2) способствует получению гранулята ещё с более высоким содержанием мелких частиц (рис. 2, б) и нулевой сыпучестью, что указывает на нецелесообразность использования данного способа измельчения.

В исследованиях с влажной грануляцией применялась отдельная грануляция ФС с исключением из смеси матрицеобразователя, поскольку совместная грануляция с К SR приводит к сокращению продолжительности высвобождения ФС [7]. Эксперименты по грануляции амбена без сухого связующего с использованием 5 % растворов К 30 в воде и 96 % этаноле показали, что их применение в качестве гранулирующих жидкостей сопровождается быстрым формированием

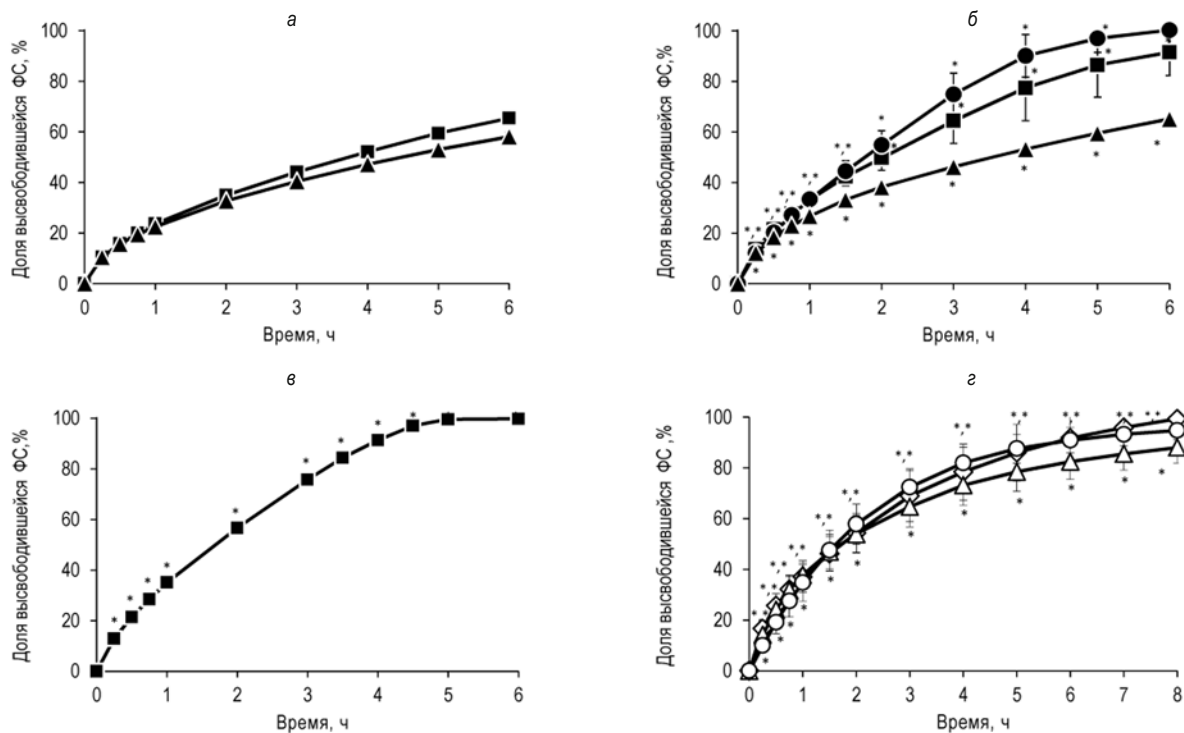
Таблица 2

**Прочность брикеттов с амбеном и плацебо**

Состав	Связующее	Давление прессования брикеттов, кгс		Прочность брикеттов, Н		Отношение прочностей брикеттов с амбеном и плацебо
		с амбеном	плацебо	с амбеном	плацебо	
C1	К 17	184 ± 7	197 ± 6	53,6 ± 2,8	108,2 ± 3,7*	0,50
C2	К 30	185 ± 21	193 ± 17	36,4 ± 3,5	69,2 ± 8,7*	0,53
C3	К 64	192 ± 25	190 ± 25	32,4 ± 3,5	87,0 ± 6,6*	0,37
C4	К 64	193 ± 27	193 ± 13	34,3 ± 2,9	126,9 ± 5,9***	0,27
C5	К 30+LC	177 ± 14	190 ± 25	20,3 ± 3,5	56,8 ± 4,1*	0,36

Данные в таблице представлены как среднее ± стандартное отклонение при n = 10.

\* Различия между брикеттами с амбеном и плацебо достоверны (p < 0,05), \*\* отличия от плацебо С3 достоверны (p < 0,05).



**Рис. 3.** Профили высвобождения амбена при рН кишечного отдела ЖКТ из таблеток, полученных с использованием разных технологий: а) прямое прессование; б) сухая грануляция с измельчением на грануляторе; в) сухая грануляция с измельчением на ультрацентрифужной мельнице; г) влажная грануляция. ■ — С2 (К 30); ▲ — С3 (К 64); ● — С5 (К 30+LC); ○ — С6 (К 30); △ — С7 (К30+LC); ◇ — С8 (LC). \* Отличия от образцов, полученных прямым прессованием достоверны ( $p < 0,05$ ). Количество измерений  $n = 6$ .

крупных агломератов, плохо разбиваемых чоппером. Добавление в гранулируемую смесь сухих связующих К 30 и LC при использовании указанных растворов и этанола усугубляет описанную проблему. Использование в качестве гранулирующей жидкости воды для сухих смесей амбена с К 30 (С6), LC (С8) и их смесью (С7) позволяет получить грануляты с удовлетворительным фракционным составом (рис. 2, в) и сыпучестью ( $8,5 \pm 0,1$  г/с, ( $7,3 \pm 0,1$ ) г/с и ( $5,09 \pm 0,06$ ) г/с у С6, С7 и С8 соответственно.

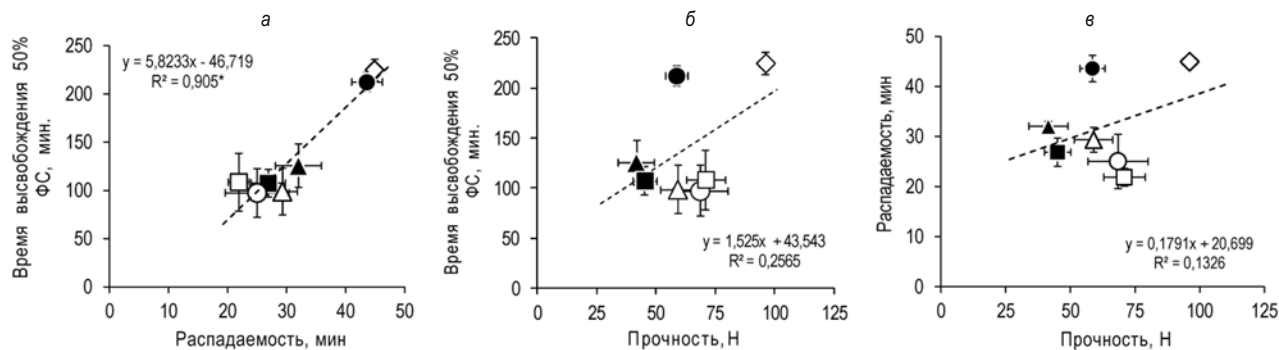
Определение прочности таблеток, изготовленных из гранулятов, полученных сухим способом, показало, что амбен не только уменьшает прочность брикетов

(табл. 2), но и заметно ухудшает сцепление частиц при таблетировании получаемого из них гранулята (табл. 3). Так из составов С2 и С3 при одинаковом давлении прессования из сухого гранулята независимо от способа измельчения получают менее прочные таблетки, чем при прямом прессовании негранулированных смесей такого же состава. Это, по-видимому, происходит из-за формирующейся при измельчении брикетов фракции ФС амбена, снижающей прочность сцепления частиц гранулята. Отсутствие такой фракции в грануляте, полученном влажным способом (табл. 3), позволяет снизить влияние амбена на прочность таблеток и обеспечить сцепление частиц, разре-

Таблица 3

**Прочность таблеток амбена, изготовленных по разным технологиям**

Технология изготовления	Способ измельчения	Состав (связующее)	Давление прессования, кгс		Прочность, Н	Упрочнение при прессовании, Н/кгс
			брикетирования	таблетирования		
Прямое прессование	—	С2 (К 30)	—	$571 \pm 18$	$96,1 \pm 2,7$	0,17
		С3 (К 64)	—	$517 \pm 33$	$120,5 \pm 14,6$	0,23
Сухая грануляция	ультрацентрифужная мельница сухой гранулятор	С2 (К 30)	$185 \pm 6$	$577 \pm 9$	$71,8 \pm 4,9$	0,12
		С2 (К 30)	$185 \pm 21$	$562 \pm 36$	$41,5 \pm 7,6$	0,07
		С3 (К 64)	$192 \pm 25$	$531 \pm 33$	$58,5 \pm 4,8$	0,11
		С5 (К 30+LC)	$177 \pm 14$	$548 \pm 38$	$45,1 \pm 5,1$	0,08
Влажная грануляция	—	С6 (К 30)	—	$305 \pm 21$	$59,0 \pm 7,4$	0,19
		С7 (К 30+LC)	—	$316 \pm 20$	$68,4 \pm 11,6$	0,22
		С8 (LC)	—	$300 \pm 8$	$70,9 \pm 8,0$	0,24



**Рис. 4.** Связь скорости высвобождения ФС из таблеток амбена с их прочностью и распадаемостью. Таблетки, полученные с использованием прямого прессования:  $\diamond$  — С2 (К 30); сухой грануляции на грануляторе:  $\blacktriangle$  — С2 (К 30);  $\bullet$  — С3 (К 64);  $\blacksquare$  — С5 (К 30 + LC); влажной грануляции:  $\triangle$  — С6 (К 30);  $\circ$  — С7 (К 30+LC);  $\square$  — С8 (LC). \* Коэффициент корреляции достоверно отличается от 0 ( $p < 0,05$ ).

шающее получать при меньшем давлении прессования таблетки с той же прочностью, что и при сухой грануляции.

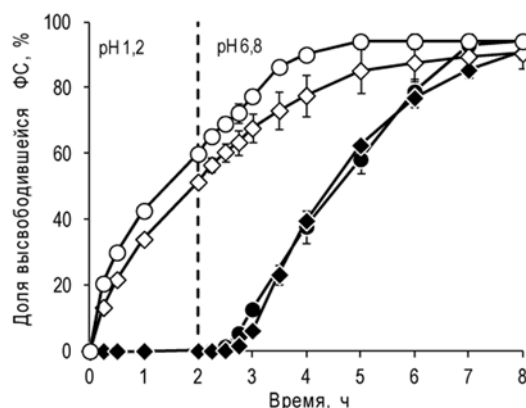
Меньшая прочность таблеток, изготовленных с грануляцией ФС (табл. 3), сопровождается более высокой скоростью высвобождения амбена при рН кишечного отдела ЖКТ, как в случае сухой (рис. 3, б, в), так и влажной грануляции (рис. 3, з), в сравнении с таблетками, полученными прямым прессованием (рис. 3, а). Однако для увеличения скорости высвобождения ФС большее значение имеет распадаемость таблеток в водной среде [8], а не их исходная механическая прочность. Так, согласно полученным данным, имеет место корреляционно значимая связь времени высвобождения 50 % ФС с распадаемостью таблеток (рис. 4, а) при отсутствии такой связи между временем высвобождения 50 % ФС и прочностью таблеток (рис. 4, б). Наблюдаемое различие отражает неодинаковый характер влияния одного и того же связующего на прочность таблетки и скорость ее разрушения в водной среде (рис. 4, в).

В целом, при рН кишечного отдела ЖКТ кинетическая кривая высвобождения амбена из таблеток С2 и С5 (рис. 3, б), изготовленных с использованием сухой грануляции, близка к линейной практически в течение всего времени высвобождения, за исключением начального интервала снижения скорости высвобождения. Продолжительность полного высвобождения амбена из таких таблеток близка к оптимальной, но наличие заметного разрыхляющего эффекта крахмала LC при сухой грануляции делает полное высвобождение из таблеток состава С5 более быстрым. Использование ультрацентрифужной мельницы при сухой грануляции приводит к заметному ускорению высвобождения амбена (рис. 3, в), что отражает более быстрое высвобождение ФС из мелких гранул и подтверждает нецелесообразность данного способа измельчения.

В той же среде кривые на графике высвобождения амбена из таблеток С6, С7 и С8, изготовленных с использованием влажной грануляции, имеют характер, близкий к линейному на начальных этапах (до 2 ч) с последующим постепенным уменьшением скорости высвобождения и отклонением от линейности

(рис. 3, з). При этом составы С6 и С8 обеспечивают практически полное высвобождение ФС за 8 ч, тогда как С7 характеризуется несколько более поздним полным высвобождением. Последнее может быть связано с образованием более плотных гранул при совместной влажной грануляции К 30 и LC.

Согласно описанным результатам, удовлетворительными технологическими характеристиками и показателями высвобождения обладают составы С2 и С8. Проведенное исследование высвобождения амбена из таблеток данных составов выявило его более интенсивный характер в начальный период в среде с рН желудка (рис. 5). В целом, при смене рН полное высвобождение из таблеток достигается, в среднем, за 6–8 ч. Нанесение на таблетки составов С2 и С8 кишечнорастворимого покрытия EL 100 в количестве 10 % и менее от массы таблетки не обеспечивает его достаточной прочности. При попадании таких таблеток в среду растворения наблюдалось нарушение целостности и отслоение оболочки. Нанесение покрытия более 10 % от массы таблетки позволяет получить прочную оболочку, полностью исключающую высво-



**Рис. 5.** Высвобождение амбена из таблеток при смене рН среды, соответствующей различным отделам ЖКТ — желудка и кишечного отдела. Из таблеток без покрытия ( $\circ$  — С2,  $\diamond$  — С8) и покрытых кишечнорастворимой оболочкой ( $\bullet$  — С2+12 % EL100;  $\blacklozenge$  — С8 + 15 % EL100). Количество измерений  $n = 6$ .

бождение ФС в кислой среде желудка (рис. 5). Последующее помещение таблетки в среду с pH кишечного отдела ЖКТ после растворения оболочки сопровождается более линейным характером кривых высвобождения, длительность которого близка к таковой у таблеток без оболочки при условии смены сред растворения. Отмеченная линеаризация кинетики высвобождения амбена из таблеток при нанесении покрытия, по-видимому, отражает то, что постепенное растворение оболочки препятствует интенсивному растворению и высвобождению ФС с поверхности таблетки.

Таким образом, в соответствии с результатами проведенных исследований применение сухой грануляции амбена с повидоном К 30 и влажной грануляции с повидоном К 30 и прежелатинизированным кукурузным крахмалом LC позволяет получить грануляты с удовлетворительными технологическими характеристиками для использования при таблетировании с полимерным матрицеобразователем Kollidon SR. Полученные таблетки обладают пролонгированным высвобождением с необходимой длительностью, а нанесение на них кишечнорастворимого покрытия Eudragit L 100 позволяет не только отсрочить, но и предотвратить интенсивное начальное высвобождение амбена.

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки РФ (договор № 02.G25.31.0001) в рамках реализации Постановления Правительства РФ от 09.04.2010 г. № 218 с привлечением оборудования Центра коллективного пользования уникальным научным оборудованием в области нанотехнологий МФТИ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. М. В. Леонова, *Леч. дело*, № 2, 21 – 31 (2009).
2. Hong Wen, Kinam Park, *Oral Controlled Release Formulation Design and Drug Delivery: Theory to Practice*, John Wiley & Sons, New Jersey Hoboken (2010), pp. 5 – 10.
3. Г. О. Нифонтова, О. В. Долотова, И. В. Саранцева и др., *Хим.-фарм. журн.*, **50**(2), 23 – 28 (2016); *Pharm. Chem. J.*, **50**(2), 90 – 95 (2016).
4. V. Bühler, *Polyvinylpyrrolidone excipients for pharmaceuticals*, Springer, Heidelberg (2005), pp. 217 – 218.
5. K. A. Khan, P. Musikabhumma, *J. Pharm. Pharmacol.*, **33**(10), 627 – 631 (1981).
6. F. E. Eichie, R. S. Okor, M. U. Uhumwangho, et al., *Trop. J. Pharm. Res.*, **4**(2), 483 – 487 (2005).
7. А. В. Сон, В. А. Вайнштейн, *Хим.-фарм. журн.*, **48**(1), 30 – 36 (2014); *Pharm. Chem. J.*, **48**(1), 51 – 56 (2014).
8. N. Tanaka, K. Imai, K. Okimoto, et al., *J. Control. Rel.*, **112**(1), 51 – 56 (2006).

Поступила 14.03.16

## DEVELOPMENT OF THE TECHNOLOGY OF AMBENE PROLONGED RELEASE MATRIX TABLETS

G. O. Nifontova<sup>1,2\*</sup>, S. P. Krechetov<sup>1</sup>, E. V. Korostylev<sup>3</sup>, A. R. Akhmetzyanova<sup>4</sup>, and I. I. Krasnyuk<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Life Sciences Center, Moscow Institute of Physics and Technology (Technical University), Dolgoprudny, Moscow oblast, 141700 Russia

<sup>2</sup> I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991 Russia

<sup>3</sup> Moscow Institute of Physics and Technology (Technical University), Dolgoprudny, Moscow oblast, 141700 Russia

<sup>4</sup> Farmzashchita Research and Production Center, Federal Medico-Biological Agency of the Russian Federation, Khimki, Moscow oblast, 141402 Russia;

\* e-mail: galya.nif@yandex.ru

Results of investigations devoted to the development of technology of prolonged release Ambene tablets based on hydrophobic polymeric Kollidon SR matrix are presented. It is established that the use of dry and wet granulation improves the technological properties of mixtures for manufacturing matrix tablets and ensures the obtaining of matrices with required Ambene release kinetics.

**Keywords:** hydrophobic polymeric matrix; Ambene; prolonged release; granulation.