

Рекомендована д. фармац. наук, проф. П. Д. Пашнєвим

УДК 615.453.6.014/07

СУЧАСНИЙ СТАН СТВОРЕННЯ, ВИРОБНИЦТВА ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ТАБЛЕТОВАНИХ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

© М. Б. Демчук, С. М. Гурєєва¹, В. П. Марценюк, Т. А. Groшовий

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

¹ПАТ «Фармак»

Резюме: узагальнено літературні джерела щодо технологічних аспектів нанесення дражованого, пресованого та плівкового покриття, а також формування оболонки іншими новітніми методами на таблетованих лікарських формах.

Ключові слова: метод покриття, оболонка, таблетки, установки для покриття.

Повідомлення 13. Характеристика методів та обладнання для покриття таблеток оболонкою

Вступ. У попередніх статтях ми розглянули особливості використання різноманітних матеріалів для нанесення захисного та кишковорозчинного покриття на таблетовані лікарські форми [1, 2]. Формування оболонки на таблетках зумовлене необхідністю захисту від впливу факторів зовнішнього середовища, корекцією смакових якостей препарату, усуненням подразнювальної дії на слизову оболонку шлунка, пролонгування та локалізації дії препарату, підвищенням стабільності діючої речовини та ін. Покриття залежно від їх складу, способу нанесення й призначення класифікують на дражоване, пресоване й плівкове [3].

Мета досліджень – теоретичний аналіз зарубіжних і вітчизняних наукових досліджень щодо технологічних аспектів нанесення покриття на таблетовані лікарські форми за допомогою різноманітних методів та обладнання.

Процес покриття таблеток цукровою оболонкою, можливо, один із найстаріших процесів у фармацевтичній технології. Нанесення цукрової оболонки на таблетки вважають більшою мірою мистецтвом, ніж наукою. Маса таблеток, покритих дражованою оболонкою, збільшується майже вдвічі, а тривалість нанесення цукрової оболонки становить 6–10 годин [4].

При покритті таблеток цукровою оболонкою спостерігається явище часткового побіління зафарбованих таблеток [5]. Таблетки з цукровим покриттям із сахарози, тальку і аравійської камеди з часом буріли. Це відбувається внаслідок реакції N-вмісних домішок у камеді з термоінвертованою сахарозою [6]. На таблетках алюмінію ацетилсаліцилату, покритих цукровою оболонкою, з часом з'являлися чорні плями, які

виникали внаслідок гідролізу алюмінію ацетилсаліцилату до саліцилової і оцтової кислот. У випадку обробки тальку соляною кислотою кількість чорних плям значно скорочувалася [7].

Значним недоліком цукрового покриття є розтріскування та розшарування оболонки при зберіганні таблеток. Для усунення цих причин досліджено можливість підвищення ударної в'язкості – здатності матеріалу поглинати механічну енергію в процесі деформації і руйнування під дією ударного навантаження. Встановлено, що склад порошку, який використовують для опудрення, є визначальним фактором, що впливає на ударну в'язкість при нанесенні цукрової оболонки. Оптимальним є нанесення попереднього шару порошку, що містить 20 % мікрокристалічної целюлози (МКЦ) Avicell PH-F20 [8]. Підвищення вмісту вологи у шарі цукрового покриття забезпечує підсилення ударної в'язкості таблеток. Наявність у складі матеріалу для покриття МКЦ забезпечує високу резистентність до ударного впливу навіть при низькому рівні вмісту вологи [9].

Котли, що традиційно використовують для нанесення цукрової оболонки, були вдосконалені та модифіковані для поліпшення руху повітря, оптимізації процесу висушування та досягнення однорідності покриття. Форма котла і гладкість поверхні забезпечують ideale перемішування і рівномірний розподіл покривного матеріалу. Передбачений дозатор порошоків для посипання на покривну суспензію. Система сушки за рахунок рівномірної подачі теплового повітря забезпечує ideale результат залежності від властивостей таблеток, які покривають [10].

Значний внесок у розвиток технології нанесення цукрового покриття на таблетовані ЛФ зроблено проф. П. Д. Пашнєвим. Розробка ме-

тоту суспензійного дражування дозволила скоротити час технологічного циклу у 3–5 разів, зменшити масу нанесеного покриття, підвищити термін придатності покритих таблеток у 2-3 рази. Цей метод використано при створенні ряду лікарських препаратів («Силібор», «Конвафлавін», «Марелін» тощо) [11, 12].

На початку 1950-х років з'явилося технологічне обладнання для нанесення покриття на таблетки-ядра пресуванням («сухе покриття»). Головною перевагою пресованого покриття є відсутність використання будь-якого розчинника у технології нанесення оболонки. Завдяки нанесенню пресованого покриття, несумісні речовини можна поєднати в одній лікарській формі шляхом їх відокремлення – у ядрі та покритті [13].

Широкою сферою застосування пресованого покриття є таблетки з уповільненим вивільненням діючої речовини. Автори [14] дослідили процес нанесення пресованого покриття на ядра 5-аміносаліцилової кислоти (5-АСК) для вивільнення у товстому кишечнику. Оптимальною обрано систему, яка містить 80 % пектину – 20 % гідроксипропілметилцелюлози (ГПМЦ), захищає ядро до 6 год, і забезпечує 25–35 % ерозії ядра, після чого під дією пектинази система покриття деградує швидше для доставки 5-АСК в ободову кишку. Для надходження у товстий кишечник розроблено таблетки 5-АСК, покриті пресованою оболонкою на основі гуарової камеді різної маси (300, 200, 150, 125 мг) [15].

Досліджено процес нанесення пресованого покриття на основі пектину/ГПМЦ на ядра низину – пептидного антибіотика для лікування інфекційних захворювань товстої кишки. Оптимальною сумішшю обрано суміш 80 % пектину – 20 % ГПМЦ, яка забезпечує стабільність таблетки до надходження у товсту кишку протягом 6 год [16].

З метою пролонгованого вивільнення на ядра ніфедипіну наносили пресоване покриття з використанням різних сумішей поліетиленоксид – поліетиленгліколю. Із зростанням вмісту поліетиленоксиду у складі покриття, час вивільнення подовжувався, досягнувши 24 год [17].

Пресоване покриття апробовано як новий спосіб інкапсуляції для поліпшення виживання пробіотичних клітин у кислому середовищі. Для нанесення покриття використовують натрію альгінат, який може утворювати гелі після гідратації. Пресоване покриття забезпечувало значне поліпшення виживання інкапсульованих клітин та їх приріст у 10^4 - 10^5 [18].

Для нанесення пресованого покриття використовують обладнання Colton Model 232 та Stokes Model 538, які забезпечують нанесення

покриття на ядра, попередньо спресовані на іншому обладнанні. Таблеткова машина Manesty DryCota забезпечує пресування ядер та нанесення оболонки одночасно [13].

Частим недоліком при нанесенні покриття є кеппінг (відшарування «шляпки»). Причиною цього є надлишок тиску при пресуванні, недостатня кількість вологи у масі та надмірна кількість дрібного порошку у грануляті: кількість змащувальних, ковзних речовин та дезінтеграторів, не повинна перевищувати 10 %, оскільки ці порошки характеризуються невеликою когезійною здатністю. При занадто сухому процесі грануляції необхідно додавати воду, яка покращує зчеплення, крохмалі або матеріали, які, як правило, утримують воду, такі, як сахароза або повідон [13].

Неправильне центрування ядра у вертикальній чи горизонтальній площині призводить до утворення слабких країв і порушення цілісності оболонки. Windheuser та Cooper [19] пов'язують неправильне центрування ядра із незадовільними показниками плинності грануляту. Твердігранули дають змогу відцентровій силі змістити ядра убік від центру. Lachman та ін. [20] встановили, що дрібні гранули зумовлюють найменший рух ядер.

Часто ядра, які складаються з воскових речовин, орієнтуються у нижньому шарі покриття. Це явище пов'язують із відносною вологістю та температурою у матриці при пресуванні. Для правильного центрування ядра відносна вологість повітря повинна бути щонайменше 35 %, оптимальними є значення від 40 до 50 %. Температура вище 75 °F може пом'якшити воскові ядра і викликати їх прилипання.

У випадку поєднання у таблетці несумісних, вологочутливих діючих речовин вміст вологи у гранулах повинен бути мінімальним. За цих умов як наповнювачі найдоречніше використовувати маніт і безводну лактозу [13].

Проте з появою плівкового покриття з відносною простотою та меншою собівартістю, використання сухого покриття значно скоротилося.

Полімерні плівки мають ряд переваг порівняно з іншими видами покриття. Вони більш стійкі до факторів зовнішнього середовища, незначно збільшують об'єм та масу таблетки та ін. [21].

Процес плівкоутворення становить процес переходу плівкоутворювача із рідкого стану у твердий з утворенням фіксованої внутрішньої структури плівки. Утворення плівки характеризується перебігом двох взаємозв'язаних процесів: процесу випаровування летких компонентів розчину і процесу утворення структури плівки, яка формується в результаті плівкоутворення і зберігається після переходу плівкоутворювача з рідкого у твердий стан [22].

Одним із основних параметрів, що визначають стійкість процесу плівкоутворення є кінетика тепломасообміну між таблетками та гарячим теплоносієм. Кінетика зовнішнього тепломасообміну в процесі сушки визначається зміною концентрації водяної пари і температури теплоносія поблизу поверхні таблетки. Градієнт концентрацій створює потік пари, направлений від поверхні в ядро теплоносія, а наявність різниці температур забезпечує підведення теплоти до поверхні таблетки. При нанесенні плівкового покриття у жорстких температурних режимах проходить погіршення якості плівок, за рахунок утворення глибоких пор і кратерів як наслідок інтенсивного випаровування розчинника [23].

Велике значення при плівкоутворенні має швидкість випаровування легкої частини плівкоутворювача. В цьому випадку, якщо вона дуже велика – плівка утворюється одразу після нанесення розчину і молекули плівкоутворювача не встигають зорієнтуватися в положенні, яке відповідає максимальній міцності покриття. Надто низька швидкість випаровування призводить до утворення нерівномірного покриття і продовження процесу покриття [22].

Досить важливе значення у процесі плівкоутворення має утворення необхідної структури плівок, яка визначає фізико-механічні властивості плівкових покриттів. Мікроструктура плівок – це взаємне розміщення ланцюгів полімера, включаючи їх форму. Встановлено, що умови плівкоутворення створюють виникнення трьох можливих типів структур плівок. Структура плівки, яка повністю відповідає дезорієнтованому стану ланцюгів і їх ланок, тобто максимально зігнутих їх формі, вважається найбільш стійкою. Для утворення такої структури необхідно використовувати розчини меншої в'язкості, зразки плівкоутворювача з меншою молекулярною масою, забезпечити помірну швидкість випаровування розчинника [22].

На сучасних фармацевтичних підприємствах для нанесення покриття на таблетки використовують апарати псевдозрідженого шару та обволікувальні установки барабанного типу, так звані Coater [24].

Метод нанесення покриття у псевдозрідженому шарі та його модифікації дає можливість інтенсифікувати процес, поліпшити умови герметизації та автоматизації апаратів для покриття, зменшити втрати плівкоутворювача. Цей метод покриття таблеток вперше був запропонований в 1953 р. американським дослідником Вурстером [25].

Апарати псевдозрідженого шару класифікують: за гідродинамічним режимом (апарати киплячого, імпульсного та фонтануючого шару), за

способом введення газу у псевдозріджений шар; за формою робочої частини (циліндрична, конічна, прямокутна, циліндроконічна), за конструкцією газорозподільного приладу, за місцем розміщення форсунки для введення розчину для покриття (знизу, збоку, зверху). Для забезпечення гідродинамічної стабільності роботи псевдозрідженого шару і доброго перемішування таблеток в умовах інтенсивного зрошування їх розчином перевагу надають апаратам з активним гідродинамічним режимом. В апаратах псевдозрідженого шару досягають високих значень коефіцієнтів тепловіддачі і теплопровідності, відбувається миттєве вирівнювання температури і концентрації речовини у шарі [24].

Недоліком апаратів псевдозрідженого шару є неупорядкований рух частинок твердої фази, що зумовлює неможливість досягнути високої рівномірності покриття таблеток. Для усунення цього недоліку використовують спеціальні газорозподільні прилади і перегородки. Частинки у псевдозрідженому шарі та його модифікаціях (фонтануючому шарі), маючи значну кінетичну енергію, при зіткненнях стираються, а недостатньо міцні – розкришуються. Стирання залежить від часу перебування частинок у камері, швидкості подачі повітря та його температури і ряду інших факторів. Тому ядра, що підлягають покриттю, повинні мати високу стійкість до стирання.

Устаткування для нанесення покриття у псевдозрідженому шарі пропонують фірми "Glatt" (Німеччина) і "Aeromatic A.g." (Швейцарія). Фірмою "Glatt" випускається універсальне устаткування, призначене для покриття дисперсних матеріалів, яке комплектується продуктивними резервуарами різного типу. Фірмою "Aeromatic A.G." випускається високопродуктивне устаткування, забезпечене пристроєм для регенерації пари органічних розчинників [26, 27].

Широкого використання для покриття таблеток набуло устаткування з перфорованим або суцільним барабаном для підведення теплоносія Coater. Розробкою цих апаратів займаються фірми «Glatt», «Manesty», «Pharma», «Ohara», «NR», «Driam», IMA. У перфорований барабан завантажуються таблетки-ядра. При обертанні барабана 10-15 об/хв досягається менша швидкість руху таблеток у шарі при оптимальному перемішуванні всього матеріалу, що дозволяє отримати високу якість покриття. Значною перевагою таких апаратів є можливість нанесення покриття на різні форми – від гранул до таблеток. Ці установки дозволяють наносити дражовані, суспензійні та плівкові оболонки [24].

Суцільні барабани мають ряд недоліків: високі енергозатрати, великі втрати матеріалу при нанесення покриття, можливість перегріву таб-

леток. Хоча у промисловості уже давно застосовують перфоровані барабани для покриття таблеток оболонками, на даний час неперфоровані барабани забезпечують більшу гнучкість ніж до цього, завдяки покращеним перегородкам і системам подачі повітря. Ефективність сушки є практично такою ж, як і у перфорованих барабанах, проте процес очищення є набагато легшим. При нанесенні покриття на порошки, неперфоровані барабани забезпечують кращу однорідність покриття, кругліші пелети та більшу точність [28].

Одним із основних показників якості покритих таблеток є рівномірність покриття, і не лише на поверхні, але й за масою покриття таблетки. Найбільш рівномірно полімерні оболонки утворюються на таблетках із сферичною поверхнею.

Досліджено процес нанесення плівкового покриття на основі метилцелюлози на модельні таблетки в апараті барабанного типу – «Manesty Coater XL», а також в апаратах псевдозрідженого шару з фонтануючим та киплячим шаром. Середня маса покриття на таблетках у барабанах Coater – нижча, що зумовлено великим виносом матеріалу покриття і зв'язано зі ступенем змочування і адгезією полімеру до поверхні таблетки. Встановлено, що у апараті фонтануючого шару досягається більш рівномірне покриття таблеток. Це пов'язано з організованою циркуляцією частинок у шарі, оскільки таблетки послідовно проходять через зону ядра, в яку вводять розчин покриття, та периферійну зону, в якому відбувається підсушка покритих таблеток після кожного циклу нанесення плівки [24].

При нанесенні покриття утворюється певна кількість таблеток із дефектами, зумовлені ударами таблеток між собою та із стінками апарата. Найчастіше дефекти виникають протягом перших 20–30 хв. В цей момент шар прогрівають теплим повітрям, таблетки інтенсивно перемішуються і тільки при досягненні відповідної температури шару починають подавати розчин покриття. Наявність вологої плівки зменшує силу удару, тому при подачі розчину для покриття на поверхні таблеток утворюється значно менше дефектів. Досліджено, що найбільший вплив на утворення дефектів на поверхні таблеток мають швидкість псевдозрідження, маса шару таблеток в апараті, розхід розчину покриття [29].

Від виду плівкоутворювача, його здатності розчинятися у воді або органічних розчинниках залежить тривалість процесу, а також якість і властивості полімерних оболонок. Плівки кращої якості отримують при використанні полярних спиртів. У випадку використання водно-спиртових розчинів властивості утворених плівок не мають переваг над оболонками, які

отримані з середовища органічних розчинників, тоді як процес випаровування довший в 10-50 разів [17].

На процес плівкоутворення і якість покриття суттєвий вплив проявляють поверхневі явища, які виникають на границі фаз у процесі формування полімерної оболонки. Ці процеси залежать від властивостей поверхні таблеток і розчинів-плівкоутворювачів, а також режимів випаровування розчинників. Поверхнева активність таблеток характеризується критичним поверхневим натягом. Його величину встановлюють за значенням крайових кутів змочування, які визначають методом «сидячої краплі», і проникності ущільненого шару гранул. Від поверхневого натягу і в'язкості розчинів залежать їх змочуючі властивості, а також адгезія плівки до ядра таблетки. Поверхневі властивості можуть різко змінюватися у процесі плівкоутворення, особливо, у жорстких температурних режимах, що є причиною утворення тріщин та відшарування покриття. Суттєвий вплив на поверхневі явища і властивості плівкових покриттів проявляють допоміжні речовини, зокрема пігменти, пластифікатори [30].

На якість утворюваної плівки впливають такі фактори, як форма і розмір таблеток, вид полімера, пластифікатора і розчинника, температура повітря, його вологість, температура розчину, інтенсивність зрошування, умови розпилення, час сушіння покритих частинок, товщина плівки, кількість пластифікатора, концентрація розчину, фізико-хімічні властивості ядра, його механічні характеристики, сумісність полімера і лікарського препарату [13].

Технологію нанесення покриття з повітряної суспензії використовують для гранул, таблеток та пелет будь-якого розміру та форми. На ринку зростає попит на компактні апарати, що забезпечують цей процес у псевдозрідженому шарі. Як модельну речовину використано тербуталін сульфат, з якого отримували пелети на основі крупки та покривали водною дисперсією етилцелюлози (surelease). Покриття отримано гомогенним та рівномірним [31].

Компанія Inpojet розробила установку для нанесення покриття AirCoater, яка дозволяє ефективно наносити покриття на пелети, мікрочастинки, таблетки різної форми, розміру і міцності. Газорозподільний вузол представляє собою кільця різного діаметра, зібрані в єдину конструкцію з просвітами між ними. Така конструкція вузла забезпечує ефективний, бережний і відтворюваний рух продукту. Нанесення розпилюваної рідини здійснюється розпилювальною форсункою, за допомогою якої можна керувати розміром крапель. Розпилення відбувається під кутом 360°, що

дозволяє рівномірно наносити покриття. Система фільтрації забезпечує повне повернення дрібних частинок у процес, і розподіл продукту на фракції не відбувається.

Завдяки розробленим фірмою Huttlin газорозподільчому вузлу Turbojet і Diskjet рух продукту здійснюється у заданому напрямі по всьому об'ємі контейнера, а також в ділянці розпилення. За рахунок заданої геометрії вузлів можна здійснювати точний контроль над потоком повітря. При подачі повітря під кутом 45° навантаження на фільтри знижується. В контейнері для продукту відсутні застійні зони [32].

Процес нанесення покриття на тверді дозовані форми постійно удосконалюється. Сьогодні запропоновано метод нанесення покриття плавленням, електростатичного сухого покриття, магнітного покриття та технологія покриття Supercell.

Сухе покриття – новий метод нанесення оболонки, суть якого полягає у контрольованому додаванні мікронізованого порошку полімеру безпосередньо до таблеток або пелет з одночасним вприскуванням пластифікатора. Частинок полімеру закріплюються на поверхні ядер і, внаслідок розм'якшення, під впливом пластифікатора і температури відбувається їх коалесценція та утворення плівки. Основною перевагою сухого покриття є досить короткий час покриття, внаслідок відсутності стадії випаровування розчинника [33]. Оптимізований процес сухого порошкового покриття дає змогу отримати таблетки з гладкою поверхнею, рівномірним покриттям і хорошим профілем вивільнення, які зіставні з властивостями ядер таблеток. Цей вид сухого покриття є альтернативним рідкому покриттю [4].

Література

1. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. Повідомлення 11. Характеристика матеріалів для нанесення захисного водорозчинного покриття на таблетовані лікарські форми / М. Б. Демчук, С. М. Гуреева, Т. А. Грошовий // Фармацевтичний часопис. – 2013. – № 3. – С. 98–103.
2. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. Повідомлення 12. Характеристика матеріалів для нанесення кишковорозчинного покриття на таблетовані лікарські форми / М. Б. Демчук, С. М. Гуреева, Т. А. Грошовий // Фармацевтичний часопис. – 2013. – № 4. – С. 131–136.
3. Современные пленочные покрытия в технологии таблеток / К. В. Алексеев, С. А. Сизяков, Е. В. Блынская [и др.] // Фармация. – 2009. – № 8. – С. 45–49.
4. Tablets coating techniques: concepts and recent trends

Головною перевагою методу покриття плавленням є скорочення тривалості процесу внаслідок відсутності розчинників. Для покриття використовують гідрофобні матеріали, такі, як віск, жирні основи та рафінована рослинна олія, що мають точку плавлення нижчу за 80 °С, та задовільну термостабільність. Покриття гарячим розплавом може бути виконане у модифікованій установці псевдозрідженого шару, конструкція якої забезпечує подання розплавленого матеріалу без затвердіння до моменту контакту з поверхнею носіїв, що покриваються [34, 35].

Технологія магнітного покриття. Суміш частинок для покриття, матеріалу для покриття і магнітних частинок повинні знаходитися в псевдозрідженому стані. Час покриття залежить від щільності та діаметра частинок, висоти псевдозрідженого шару і властивості частинок. Магнітне покриття створене для покращення ефективності змішування порошків з наночастинками без допомоги розчинів та нагрівання [4].

Технологія покриття Supercell є революційним таблетковим покриттям, дає змогу наносити регульовану кількість матеріалу для покриття на таблетки – навіть якщо вони дуже гігроскопічні або крихкі. Перевагами технології Supercell є можливість багат шарового покриття, нанесення оболонки на таблетки нестандартної форми, точність нанесеного покриття, короткий час роботи [4].

Висновки. Розглянуто технологічні аспекти нанесення дражованого, пресованого та плівкового покриття на таблетки. Досліджено становлення нових методів для формування оболонки на твердих лікарських формах. Опрацьовано дані щодо особливостей роботи різноманітних установок для нанесення покриття.

/ Gupta Ankit, Bilandi Ajay, Kataria Mahesh Kumar [et al.] / Int. Research Journal of Pharmacy. – 2012. – № 3(9). – P. 50–58.

5. Tomida Y. Whitening on deeply colored, sugar-coated tablets / Y. Tomida, H. Toguchi // J. Drug Deliv. Sci. and Technol. – 2005. – Vol. 15, № 3. – P. 213–216.

6. Tomida Y. On preventing sugar-coated tablets from browning / Y. Tomida, M. Saeki // Drug Dev. and Ind. Pharm. – 1999. – Vol. 25, № 1. – P. 21–27.

7. Tomida Y. Prevention of small black spots on sugar-coated tablets containing aluminum acetylsalicylic acid / Y. Tomida, T. Makino // Drug Dev. and Ind. Pharm. – 1999. – Vol. 25, № 4. – P. 445–452.

8. Improvement of impact toughness of sugar-coated tablets manufactured by the dusting method / Ohmori Shinji, Ohno Yasuo, Makino Tadashi [et al.] // Chem. and Pharm. Bull. – 2004. – Vol. 52, № 3. – P. 322–328.

9. Effect of moisture on impact toughness of sugar-coated

- tablets manufactured by the dusting method / Ohmori Shinji, Ohno Yasuo, Makino Tadashi [et al.] // *Chem. and Pharm. Bull.* – 2004. – Vol. 52, № 3. – P. 329–334.
10. Innovations in tablet coating technology: a review / Neelam D. Kamble, Prafulla S. Chaudhari, Rajesh J. Oswal [et al.] // *Int. Journal of Applied Biology and Pharm. technology.* – 2011. – Vol. 2, № 1. – P. 214–218.
11. Пашнев П. Д. Создание составов, разработка технологии новых лекарственных препаратов в форме таблеток и гранул с растительными экстрактами и их исследование: автореф. дисс. ... докт. фармац. наук. – Харьков, 1992. – 56 с.
12. Розробка складу та технології покриття таблеток-ядер аміналону / Муса Абдала Халед, Пашнев П. Д., Гринько Г. Д. [та ін.] // *Фармаком.* – 1999. – № 6. – С. 30–32.
13. *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets.* / edited by H. A. Liebermann, Leon Lachman, J. B. Schwatz. - Second Edition, Revised and expanded. – USA, Marcel Dekker, inc. – 1989. – 592 p.
14. Turkoglu M. In vitro evaluation of pectin-HPMC compression coated 5-aminosalicylic acid tablets for colonic delivery / M. Turkoglu, T. Ugurlu // *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics.* – 2002. – Vol. 53, № 1. – P. 65–73.
15. Krishnaiah Y. S. R. Studies of Guar Gum Compression-Coated 5-Aminosalicylic Acid Tablets for Colon-Specific Drug Delivery / Y. S. R. Krishnaiah, S. Satyanarayana, Y. V. Rama // *Drug Development and Industrial Pharmacy.* – 1999. – Vol. 25, № 5. – P. 651–657.
16. Colonic delivery of compression coated nisin tablets using pectin/HPMC polymer mixture / T. Ugurlu, M. Turkoglu, Umran Soyogul Gurer [et al.] // *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics.* – 2007. – Vol. 67, № 1. – P. 202–210.
17. Time-release compression-coated core tablet containing nifedipine for chronopharmacotherapy / Toyohiro Sawada-Hiromu Kondo, Hiroshi Nakashima [et al.] // *International Journal of Pharmaceutics.* – 2004. – Vol. 280, № 1-2. – P. 103–111.
18. Chan E. S. Bioencapsulation by compression coating of probiotic bacteria for their protection in an acidic medium / E. S. Chan, Z. Zhang // *Process Biochemistry.* – 2005. – Vol. 40, № 10. – P. 3346–3351.
19. Windheuser J. The pharmaceutics of coating tablets by compression / John Windheuser, Jack Cooper // *Journal of the American Pharmaceutical Association.* <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jps.3030450812/abstract>
20. Lachman L. Compressed coated tablets I. Measurement and factors influencing core centration / Leon Lachman, Peter P. Speiser, Hanna D. Sylwestrowicz // *Journal of Pharmaceutical Sciences.* – <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jps.2600520415/abstract>
21. *Aqueous polymeric coatings for pharmaceutical dosage forms* / edited by James W. McGinity, Linda A. Felton. — 3rd ed. – 510 p.
22. Keddie J. L., Alexander F. Routh *Fundamentals of latex film formation. Processes and properties.* – Netherlands, Springer Laboratory. – 2010. – 246 p.
23. Флисюк Е. В. Теплообмен в процессе нанесения покрытия на таблетки в псевдоожоженном слое / Е. В. Флисюк // *Хим. – фарм. журн.* – 2004. – Т. 38, № 2. – С. 53–54.
24. Флисюк Е. В. Сравнительный анализ аппаратуры для нанесения покрытий на таблетки / Е. В. Флисюк // *Хим. – фарм. журн.* – 2004. – Т. 38, № 10. – С. 35–38.
25. Pat. 2648609 U.S.A 11.08.53 Wurster D. E. Method of applying coatings to edible tablets or the like.
26. Технічна інформація фірми: <http://www.glatt.com/cm/en/equipment/coating/batch-fluid-bed/production-size.html>
27. Технічна інформація фірми: <http://www.gea-ps.com/npsportal/cmsdoc.nsf/webdoc/webb7h6nec>
28. Tablet coating. Some advantages of non-perforated coating pans / Francesco Nigris // *Tablets and Capsules.* – 2007. – <http://www.scribd.com/doc/206951121/Advantages-of-Non-perforated-Coating-Pans>
29. Флисюк Е. В. Исследование процесса образования дефектов на поверхности таблеток при нанесении покрытий / Е. В. Флисюк // *Химико – фармацевтический журнал.* – 2003. – Т. 37, № 10. – С. 31–33.
30. Satoru Watano Effect of spray mist size on the properties of granules prepared by agitation fluidized bed coating / Watano Satoru, Yamamoto Atsuko, Miyunami Kei // *Chem. and Pharm. Bull.* – 1996. – Vol. 44, № 11. – P. 2128–2213.
31. Pal T. K. Fabrication and evaluation of a mini-model air suspension coating instrument / T. K. Pal, M. Ganesan, M. Jayakumar // 27 International Exhibition-Congress on Chemical Engineering, Environmental Protection and Biotechnology, Frankfurt am Main, 19-24 May, 2003: *ACHEMA 2003.* – P. 55.
32. <http://www.lisyz.ru/tehnologii-proizvodstva/metody-i-oborudovanie-dlya-naneseniya-pokrytiy.html>
33. Obara S. Dry coating: an innovative enteric coating method using a cellulose derivative / S. Obara, N. Maruyama, Y. Nishiyama // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* – 1999. – Vol. 47, № 1. – P. 51–59.
34. Achanta A. S. Development of hot melt coating methods / A. S. Achanta, P. S. Adusumilli, K. W. James // *Drug Dev. Ind. Pharm.* – 1997. – Vol. 23, № 5. – P. 441–449.
35. Jozwiakowski M. J. Characterization of a hot-melt fluid bed coating process for fine granule / M. J. Jozwiakowski, R. M. Franz, D. M. Jones // *Pharm. Res.* – 1990. – Vol. 7, № 11. – P. 1119–1126.

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ СОЗДАНИЯ, ПРОИЗВОДСТВА И ИССЛЕДОВАНИЕ ТАБЛЕТИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

М. Б. Демчук, С. М. Гуреева¹, В. П. Марценюк, Т. А. Грошовый

Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

¹ПАО «Фармак»

Резюме: обобщены литературные источники относительно технологических аспектов нанесения дражированного, прессованного и пленочного покрытия, а также формирование оболочки другими новыми методами на таблетированных лекарственных формах.

Ключевые слова: метод покрытия, оболочка, таблетки, установки для покрытия.

MODERN STATE OF CREATION PRODUCTION AND RESEARCH OF TABLET MEDICATIONS

M. B. Demchuk, S. M. Hureyeva¹, V. P. Martsenyuk, T. A. Hroshovi

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

¹JSC "Farmak"

Summary: the literary sources on technological aspects of the application sugar coating, compression coating and film coating and forming a shell by other latest techniques on tablet dosage forms were summarized.

Key words: method of coating, shell, tablets, installations for coating.

Отримано 10.01.14