

Рекомендована д. фармац. наук, проф. Д. І. Дмитрієвським

СУЧАСНИЙ СТАН СТВОРЕННЯ, ВИРОБНИЦТВА ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ТАБЛЕТОВАНИХ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

©Л. В. Вронська, М. Б. Демчук, О. І. Гордієнко¹, Т. А. Groшовий

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

¹Чортківський державний медичний коледж

Резюме: ородисперсні таблетки набувають все більшої популярності порівняно з іншими швидкими системами доставки ліків, оскільки для їхнього виробництва можливе використання стандартного обладнання, традиційних допоміжних речовин і пакувальних матеріалів. У роботі розглянуто найвідоміші запатентовані технології та приклади їх застосування, наведено фармако-технологічні характеристики мас/сумішей для виробництва таблеток і показники їх якості.

Ключові слова: ородисперсні таблетки, запатентовані технології, показники якості.

Повідомлення 16. Запатентовані технології ородисперсних таблеток

Запатентовані технології ородисперсних таблеток (ОДТ) базуються на різних традиційних методах отримання, огляд яких наводили в [1]. Кожна розроблена лікарська форма, отримана за різними технологіями, дуже відрізняється механічною міцністю (стійкість до роздавлювання), стабільністю, відчуттям в роті після диспергування, смаком, швидкістю розчинення в слині, здатністю до проковтування, швидкістю поглинання з розчину слини і загалом – біодоступністю [2].

AdvaTab®-технологія. Компанія Eurand є власником AdvaTab® системи доставки лікарського засобу [3, 4]. AdvaTab®-технологія дозволяє отримувати ОДТ, які розпадаються протягом 15–30 с в порожнині рота без води. Технологія була запатентована Kuowa Nakko Kogyo Co., Ltd. (Токуо, Японія) [4] і полягає у прямому пресуванні мікрокапсул, але додатково передбачає зовнішню систему змащування, згідно з якою спреєм лубриканта обробляється тільки поверхня таблетки, в результаті чого отримувані таблетки є більш твердими (вища стійкість до роздавлювання) і менш пухкими (нижча стиранисть) та можуть бути виготовлені на типовому обладнанні й упаковані в пляшки або звичайні блістери [3–7]. Особливістю застосовуваних змащувальних речовин є їхня у 10–30 разів менша, порівняно з традиційно використовуваними у таблетному виробництві, гідрофобність, що дозволяє хорошу когезію при поміщенні ОДТ у рот та її швидке диспергування.

Особливістю AdvaTab®-технології є мікрокапсулювання із застосуванням техніки коацервації/поділу фаз для створення міцного захисного полімерного покриття навколо препарату, внаслідок чого забезпечується маскування смаку АФІ та створення бар'єру між ним та склад-

ною композицією допоміжних речовин (ДР) в таблетці. Таким чином, технологія AdvaTab® включає Microcaps® і/або Diffucaps® технології [5]. Включення у склад даної ОДТ мікрокапсул, отриманих за технологією Diffucaps®, дозволяє при швидкому диспергуванні таблетки забезпечувати контрольовано уповільнене вивільнення, завдяки різній природі полімерних плівок, і навіть впливати на здатність АФІ абсорбуватись – завдяки включенню у склад таблетки кислотних/лужних буферів, що підбираються оптимально відповідно до фізико-хімічної природи АФІ і діють локально на часточку АФІ, включеного у мікрокапсулу [8].

Авторами [9] запропоновано розробку і проведено дослідження біодоступності мелперону у вигляді ОДТ з мікрокапсулами Diffucaps® технології. На цукрові сфери (NF, Paulaur Corporation (Cranbury, NJ)) розміром 60–80 меш (0,251–0,178 мм) або 45–60 меш (0,354–0,251 мм) наносили АФІ (25 % масових до маси сфер) і вкривали шаром гідроксипропілцелюлози (2 % від маси сфер) марки Klucel LF, внаслідок чого отримані кульки мелперону вивільняли АФІ негайно. Далі кулькам надавали властивості контрольовано сповільненого вивільнення – покривали лужним буфером, що містив натрій гідрогенфосфат безводний, після чого наносили фінішне покриття з водонерозчинної етилцелюлози (Ethocel Standard 10 Premium) з дибутилсебацінатом або тріетилцитратом як пластифікаторами. Підготовлені за технологією Diffucaps® кульки мелперону з контрольованим профілем вивільнення змішували з мікрогранулами швидкого диспергування (AdvaTab® base granules), виготовленими як детально описано в [10, 11], у співвідношенні близько 2:3, мікророзчинною целюлозою, кросповідомом, сукралозою (трихлоргалактосахароза), ароматизато-

ром (олія м'яти або грушева есенція) та піддавали прямому пресуванню (з обробкою поверхні таблетки магній стеаратом) на роторно-му таблетному пресі, оснащеному зовнішньою системою змащення (Hata Tablet Press-Matsui ExLub System). Отримували таблетки діаметром 15 мм і масою 1 г з стійкістю до роздавлювання більше 30 Н і стираністю менше 0,6 %, часом диспергування менше 30 с та контрольованим профілем розчинності, який вказував на можливість дозування раз на день, що дуже важливо для певних категорій хворих. Серед можливих груп засобів – знеболювальні, протиблювотні, антигістамінні, ліки від мігрені.

Ця технологія дозволяє збільшити дозу активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ), що є обмеженням в деяких інших технологіях. Високою є і продуктивність цієї технології – 60 тисяч таблеток на годину, великою перевагою є можливість застосування традиційного обладнання в процесі виробництва та упакування. Разом технології AdvaTab[®], Microcaps[®] і/або Diffucaps[®] можуть підвищити прихильність пацієнтів до такої лікарської форми, шляхом надання продукту приємного смаку й зручного – без води, одноразового застосування.

Fast melt-технологія. Технологія також запроваджена компанією Elan Corporation (зараз Perrigo) і практично відповідає **Efvdas-технології** [12]. Отримувані згідно з даною технологією таблетки є дуже пористими, після поміщення у ротovu порожнину розпадаються (тане у роті – звідси назва) за 15–30 с.

Таблетки формуються способом пресування суміші сферичних гранул (внутрішня фаза) і порошкоподібних інгредієнтів (зовнішня фаза). Внутрішня фаза – гранули, отримані вологим гранулюванням АФІ з речовинами основної природи з шипучої пари, крохмалю кукурудзяного як дезінтегратора і ароматизатора (олія м'яти). Зовнішня фаза – порошкоподібна суміш тальку, кислоти яблучної, аспартаму (корегент смаку) і ароматизатора (олія м'яти) [13]. Як АФІ в [13] запропоновано антацидну суміш кальцій карбонату з магній гідроксидом. Отримана на звичайному гідравлічному пресі таблетка має достатню стійкість до роздавлювання, низьку стираність і може упакуватись у блістери, а завдяки наявності шипучої системи, швидко дезінтегрується – 20 с і залишає приємний м'ятний смак і запах з рота.

Фірмою Fuji Chemical Industry Co., Ltd (Японія) для отримання ОДТ запропоновано нову готову суміш допоміжних речовин F-MELTT. Суміш АФІ з лубрикантами і F-MELTT піддають прямому пресуванню або ж таблетуванню передуюче попереднє вологе гранулювання [14, 15]. Таблетки

ацетамінофену, отримані прямим пресуванням АФІ з двома типами F-MELTT M і F-MELTT C та магній стеаратом як лубрикантом, мають стійкість до роздавлювання 30–60 Н і стираність менше 1 % при часі розпадання 20–60 с та приємний смак у роті [14].

Flash Dose-технологія. Технологія запатентована Fuisz Technologies (USA) [2, 16, 17], зараз належить Biovail [16]. Flash Dose-технологія використовує унікальний спосіб отримання волокон розплавленого сахариду (декстроза, лактоза або сахароза) або полісахариду за структурою подібних до цукрової вати. АФІ змішується з нитками сахаридів, іншими допоміжними речовинами та прямо пресується у таблетки [2].

Biovail належить винахід «цукрово-шовковистої» системи. В основі цієї технології лежить отримання і застосування матриці Shearform. Матриця Shearform є системою, що містить значну кількість волокнистих полісахаридів, які стискаються при незначних тисках при формуванні у таблетку. Таблетки, отримані на основі Shearform, є дуже пористими, мають дуже приємний смак і розпадаються до 10 с [17]. Shearform-матриці виготовляються двох типів [2, 17]:

– «простий шовк» або «Unifloss», що складається з носія, і двох або більше цукрових спиртів, з яких один є ксилітом;

– «подвійний шовк» складається з першого shearform-носія (називається базовим шовком, що містить носій і, принаймні, один цукровий спирт, як правило, – сорбіт) і другу shearform-сполучну матрицю («сполучний шовк» містить носій і ксиліт).

Цікаво, що при зміні температури та інших умов у процесі виробництва, характеристики продукту «цукрово-шовковистого» можуть бути значно змінені. Замість вата-подібного матеріалу можуть бути виготовлені маленькі кульки з сахаридів, що включають АФІ. Процес виготовлення мікросфер був запатентований Fuisz (сьогодні відомий як Ceform гранули) і служить як альтернативний методу маскування смаку. Суть поєсу у наступному: при продавлюванні порошку (чистий АФІ або його суміш з низкою інших ДР) через отвір матеріал зазнає миттєвого «сплахоподібного» впливу тепла, через що один з інгредієнтів плавиться і утворює мікросфери з вузьким гранулометричним розподілом (150–180 мкм, наприклад), включно інші компоненти (АФІ і ДР) у середину сфери. Згладжування поверхні мікросфер відбувається внаслідок падіння у спеціальному циліндрі. Перевагою такої технології є відсутність будь-яких розчинників. Вміст АФІ може змінюватись від 100 до мінімального 2–5 %. Можливість одночасної обробки теплом АФІ і наповнювачів дозволяє змінювати

характеристики лікарської речовини: розчинність, стабільність тощо. Якщо необхідне контролюване вивільнення або додаткове маскування смаку, мікросфери можуть бути легко покриті полімерним матеріалом з використанням стандартного апарату з псевдозрідженим шаром. Кращими добавками для сфероїдизації цукрів запропоновано тверді поліетиленгліколи з середньою молекулярною масою 4400–4800 і середнім числом гідроксietiленових груп до 13. Детальний опис процесів, обладнання і приклади запатентовані Fuisz Technologies Ltd. й описані [18–22].

Flash Dose таблетки є високопористими і гідрофільними, пресуються при низькому тиску, внаслідок чого при контакті зі слиною, завдяки великій площі дотику, розпадаються за лічені секунди. Отримувані за цією технологією таблетки м'які й пухкі і дуже чутливі до вологи, тому потребують спеціальних пакувальних матеріалів і процесу, щоб запобігти зовнішнім механічним впливам і волозі. Обмеження Ceform-технології полягає у застосуванні сфероїдизації тільки до термостійких і чутливих до вологи АФІ.

Nurofen meltlet – нова форма ібупрофену, як ОДТ, виготовлена з використанням технології Flash Dose стала першим комерційним продуктом, запущеним Biovail Corporation, комерційно доступними є ще Relivia Flashdose® (трамадолу гідрохлорид), Fluoxetine ODT, Zolpidem ODT [23]. Інші розробки ібупрофену з використанням різних цукрових мікросфер описано [24, 25].

Frosta®-технологія належить Akina, поєднує дві важливі властивості ОДТ – високу стійкість таблеток до роздавлювання та низьку стиранисть з коротким часом дезінтеграції – 15–40 с залежно від розміру таблетки [2, 16, 17, 26–28]. Технологія передбачає вологе гранулювання і пресування із застосуванням звичайного обладнання, можливість пакування у флакони, завдяки чому є економічною.

Суть технології полягає в отриманні і стисненні при низькому тиску гранул з високою пластичністю. Гранули містять три основні компоненти: пластичний матеріал, підсилювач проникнення води і вологий зв'язуючий компонент. Наприклад, як пластичний матеріал і одночасно підсилювач проникнення води застосовують суміш Maltrin® QD 580 (Grain Processing Corp., мальтодекстин високої пористості, отриманий швидким диспергуванням, насипна густина 0,40 г/см³) і Mannogem EZ spray (SPI Pharma., Inc., New Castle, DE, манітол, висушений розпилювальною сушкою). Досліджено, що перший компонент відіграє більшу роль, як власне, високопористий матеріал, що забезпечує міцність і пористість виготовлених таблеток, тоді як другий сприяє

швидкому змочуванню і потраплянню води. Важливим є встановлення кращого їх співвідношення, оскільки збільшення вмісту останнього, пропорційно збільшує час розпадання. Вологим зв'язуючим компонентом обрано розчин сахарози (10–70 %). При застосуванні вищих концентрацій зв'язуючої речовини отримувані таблетки є більш міцними, що, очевидно, відбувається за рахунок міцнішого склеювання частинок і збереження пористості пластичного матеріалу. Застосування інших полімерних зв'язуючих речовин, як от полівінілпіролідону, гідроксипропілметилцелюлози, є недоцільним – шар гелю полімера, який утворюється в перший момент контакту таблетки зі слиною, блокує проникнення вологи у ядро таблетки, чим збільшує час розпадання.

Пластичний матеріал змішують у грануляторі з підсилювачем проникнення води, перистальтичним насосом подають розчин сахарози, змішують і вологу масу гранулюють. Гранули висушують, змішують з лубрикантами і пресують. Встановлено, що при збільшенні тиску пресування лінійно зростає стійкість таблеток до роздавлювання і експотенціально знижуються пористість, при тиску пресування 2 МПа, пористість становила 30 %, а час змочування – 2 с. АФІ можуть бути включені у Frosta-технології у будь-якій стадії процесу: як під час змішування сухих пластичного матеріалу і підсилювача проникнення води перед формуванням високопластичних гранул, так і безпосередньо перед гранулюванням шляхом додавання до вже готових високопластичних гранул. За бажанням, АФІ може додаватись у вигляді мікрочастинок, наприклад, для маскування смаку.

Досліджено і описано *in vitro* модель вивільнення декстрометорфану з Frosta-таблеток [26], у процесі розробки аспірину, лоратадину, фолієвої кислоти, біологічно активних добавок і вітамінів [28].

Flashtab-технологія належить Prographarm laboratories [2, 16, 29]. Дана технологія передбачає отримання швидкорозчинних таблеток методом прямого пресування і полягає у застосуванні двох типів дезінтегрантів – першого з великою здатністю до набухання (модифіковані целюлози, кросповідон, кроскармелоза) і другого з низьким набуханням (крохмаль, мікрористалічна целюлоза, кросповідон). При необхідності можуть бути додані високорозчинні у воді полііоли (як зв'язуючі речовини) – маніт, сорбіт, мальтит, ксиліт. Смак АФІ може бути замаскований прямим покриттям. Мікрогранули АФІ можуть бути приготовлені з використанням деяких технік – коацервація, екструзія-сфероїдизація, мікроінкапсулювання, просте покриття

частинок АФІ. Спочатку суміш допоміжних речовин піддається сухій або вологій грануляції, потім покриті частинки АФІ змішуються з гранулами ексципієнтів і пресуються в таблетки, які можуть пакуватись на звичайному обладнанні [16]. Таблетки, що містять гігроскопічні матеріали, можуть бути упаковані у блістери, за допомогою якісного полівінілхлориду або алюмінієвої фольги, які забезпечують більш високий ступінь захисту від вологи, ніж звичайні поліпропіленові плівки.

Prographarm laboratories запатентовано технологію швидкорозчинних у роті таблеток на основі покритих кристалів парацетамолу, циметидину, ібупрофену, покритих або без покриття мікрогранул АФІ [29]. Розробка ОДТ парацетамолу, лопераміду, кетопрофену, ацетилсаліцилової кислоти, ібупрофену з використанням покриття мікрочастин даних АФІ Eudragit E 100, Eudragit NE 30D, гідроксипропілметилцелюлозою, поліетиленгліколем 6000, етилцелюлозою запатентовані Prographarm laboratories [30].

Lyos™-технологія запатентована Farmlyos [2, 16, 31–33] і належить Cephalon Corporation. Технологія передбачає ліофілізацію розчину/емulsії олія-вода/суспензії, що включають безпосередньо частинки АФІ або покриті мікрочастинки, поміщених безпосередньо в альвеолу блістера. Щоб запобігти осіданню і порушенню однорідності структури при ліофілізації розчин/емulsія/суспензія містить згущувачі, поверхнево активні речовини, наповнювачі, нелеткі ароматизатори, підсолоджувачі. Вміст цих ексципієнтів значний – так що ліофілізації піддають суміші пастоподібної консистенції. Останнє негативно позначається на процесі сублімації, оскільки робить його тривалішим, зменшує пористість отримуваної таблетки і збільшує час її розпаду.

Farmlyos запропоновано формули складів для Lyos-препаратів з АФІ: мікросферами спіраміцину, наносферами акридину, мікрогранулами парацетамолу, покритими оболонками [33].

До переваг технології відносять відсутність у складі лікарської форми консервантів, до недоліків – недостатню механічну міцність, завдяки пористій структурі.

Orasolv-технологія належить Cima Labs. Inc. (дочірня компанія від Cephalon Corporation) [2, 16, 34]. Система Orasolv включає мікрочастинки АФІ, слабку шипучу пару, дезінтегрант, коригент смаку, підсолоджувач, змашувальні речовини, поліоли як наповнювачі. Вміст АФІ може бути від 1 мг до 750 мг, смак може маскуватись спеціально через застосування покриття, яке до того ж дозволятиме моделювання вивільнення. Також смак АФІ може приховуватись через виділення вуглекислого газу, який утворюється внаслідок контакту зі слиною і ство-

рює приємне відчуття у роті та стимулює наступне виділення слини для покращення розпаданя таблетки і розчинення АФІ.

Як приклад, розглянуто технологію таблеток фентанілу [35] із застосуванням цієї технології. До складу таблетки включено 20–200 мг АФІ, в еквівалентних кількостях компоненти шипучої системи натрій гідрокарбонат та кислота лимонна у кількостях 15–60 %, наповнювач – манітол, рН-регулююча речовина – натрій карбонат, натрій крохмаль гліколят, магній стеарат і барвник. У даній системі роль шипучої системи – не тільки забезпечення розпаданя, але й посилення проникнення АФІ.

Таблетки за даною технологією отримують прямим пресуванням суміші АФІ з обраними ДР при низьких тисках, щоб забезпечити швидке розпаданя таблеток, але одночасно отримують низьку стійкість до роздавлювання. З цієї причини було розроблено Cima Labs. компанією і запатентоване PakSolv-пакування в алюмінієвій фользі зі спеціальною формою заглиблень для запобігання фізичній деструкції ОДТ і впливу вологи до якої чутлива шипуча система [36].

Durasolv-технологія належить Cima Labs. Inc. (дочірня компанія від Cephalon Corporation) [2, 16, 37]. Технологія передбачає пряме пресування суміші АФІ, наповнювача (Nu-Tab Compressible Sugar (sucrose), FINLAC DC (direct compression Lactitol), Sorbitol Instant Pharma (direct compression sorbitol), Powdered Mannitol (non-direct compression sugar), Powdered Mannitol, Compressible Sugar) і відносно значних кількостей лубрикантів. Отримувана при високому тиску пресування таблетка має відносно високу механічну стійкість (15–50 Н), стираність менше 2 %, може пресуватись на звичайному обладнанні та упаковуватись у пляшки, флакони, блістери, на відміну Orasolv-таблеткам. Дана технологія не заперечує застосування шипучих систем, тому в разі їх присутності вимагається пакування, що запобігатиме впливові вологи (алюмінієві блістери). У разі необхідності можливе маскування смаку, застосування підсолоджувачів, недоліком технології є низькі дози АФІ і більший час розпаданя [2, 16, 38].

OraVescent-технологія належить Cima Labs. Inc. (дочірня компанія від Cephalon Corporation) [2, 39] і передбачає розміщення ОДТ у порожнині рота під язик, букально або аплікуючи на ясна з метою трансмукозної абсорбції АФІ. За рахунок кислотно-основної пари у шипучій системі локально створюються спеціальні рН-умови, що регулюють форму існування АФІ (іонізована/неіонізована), яка забезпечує, як і виділення бульбашок вуглекислого газу, більш швидко і повнішу абсорбцію активного компонента, що, у

свою чергу, дозволяє знижувати дозу і в короткий час досягати пікових концентрацій. Таблетки виготовляють методом прямого пресування, упаковка пропонується та ж, що і для Orasolv-таблеток – PakSolv-пакування в алюмінієвій фользі зі спеціальною формою заглиблень.

Pharmaburst™-технологія належить SPI Pharma Inc. (New Castle, DE) [2, 16, 38, 40] і є швидкорозчинною системою доставки. Вона передбачає використання попередньо підготовлених ексципієнтів, їхнє сухе змішування з АФІ, ароматизаторами, лубрикантами. Таблетки отримують прямим пресуванням з високою механічною міцністю, низькою стираністю і коротким часом розпадання. Для даної технології характерне застосування звичайного обладнання для пресування і пакування.

Компанія Jrs. Pharma запатентувала готову суміш ДР [41]. Винахід стосується наповнювача, що містять такий целюлозний матеріал, як мікророзчинна целюлоза, в поєднанні з діоксидом кремнію, розпушувачем і поліолом, цукром або поліол/цукровою сумішшю. Частинки запропонованого наповнювача можуть використовуватись в готових пресованих твердих лікарських формах, які мають високу здатність до дезінтеграції (менш ніж 60 с) при розміщенні їх у ротовій порожнині, в той же час забезпечують прийнятне відчуття в роті. Фірмою SPI Pharma Inc. запропоновано спеціально підготовлену систему вуглеводів на основі сорбіту/маніту та їх композицій, придатну для отримання твердих лікарських форм методом прямого пресування, які повинні швидко і повністю розчинятись або розпадатись у ротовій порожнині протягом 60 с. Винахід також включає тверді лікарські форми, отримані на їх основі з таким же способом застосування [42].

Quicksolv-технологія належить Janseen Pharmaceutica (Janssen, дочірня компанія Johnson & Johnson) [2, 16, 43, 44, 45]. Quicksolv є пористою твердою формою, отриманою на основі технології ліофілізації, шляхом заморожування водного розчину/суспензії лікарського засобу з подальшою ліофільною сушкою або заморожений продукт поміщають в органічний розчинник (наприклад, спирт) для видалення надлишку вологи. Екстракцію органічним розчинником здійснюють аж до отримання сухого продукту. У цілому технологія подібна до Zydix-технології. Quicksolv-таблетка є дуже пористою і розпадається дуже швидко. АФІ, який застосовують у цій технології, повинен мати низьку розчинність у воді і обраному органічному розчиннику, мати дрібні розміри частинок (< 50 мкм) і добру водну стабільність суспензії, максимальний вміст АФІ для не розчинних у воді і розчин-

них препаратів 400 мг і 60 мг відповідно [44]. Проблеми, які виникають при заморожуванні (евтектичні суміші, формування склоподібних матриць) та заходи із їх подолання, розглядалися в [1] і характерні для всіх ліофілізаційних технік. Додавання у розчин/суспензію наповнювачів (полімерів, полісахаридів), кріопротекторів (амінокислоти), флокулянтів, регуляторів проникності, консервантів, стабілізаторів (pH-регулятори), ароматизаторів, підсолоджувачів є властивим і цій технології.

Авторами [45] запатентовано швидкорозчинну тверду лікарську форму у вигляді матриці, що містить желатин, пектин та/або соєвий білок і одну або більше аліфатичну амінокислоту, що має від 2 до 12 атомів Карбону.

Перевагою є дуже короткий час розпаду і хороше смакове відчуття за рахунок швидкого ефекту плавлення. Недоліком є тривалість і відносно висока вартість виробництва, необхідність спеціального пакування.

OraQuick-технологія належить KV Pharmaceuticals Co. Inc. [2, 46, 47]. Вона передбачає отримання ОДТ методом прямого пресування мікросфер, які виготовляють з використанням технології маскування смаку MicroMask.

KV Pharmaceuticals володіє декількома технологіями маскування смаку [46, 47]. Micromask-технологія передбачає дуже тонке подрібнення частинок АФІ – так званий microparticulate-підхід, внаслідок чого небажаний смак зменшується. Інша MicroMask®-технологія передбачає покриття мікрочастинок АФІ, яке отримують без застосування яких-небудь розчинників і здійснюється при низьких температурах, що дозволяє покривати термочутливі АФІ. Отримані покриті мікросфери мають хороші характеристики плинності і здатності до пресування при низьких тисках, що особливо важливо для прямого пресування і запобігання зношеності обладнання. Матриця покриття, яке оточує мікрочастинок АФІ, вирізняється пластичністю, що дозволяє зберігати механічну цілісність покриття під час пресування. Крім того, такий спосіб дозволяє отримувати мікросфери, які розпадаються протягом декількох секунд і мають добрі органолептичні характеристики [47].

Наразі немає продуктів, отриманих згідно з технологією OraQuick на ринку, але KV Pharmaceutical має продукти на такі стадії розробки, як анальгетики, психотропні і наркотичні препарати, протикашльові, протизастудні і антибактеріальні засоби [2].

RapiTab-технологія належить Schwarz Pharma Inc. [2, 48] і передбачає застосування технології DuraSolv, особливості, переваги і недоліки якої розглянуто вище. Компанією Schwarz

Pharma Inc. розроблено новий ЛЗ – ОДТ PARCOPA® (carbidopa-levodopa).

Wowtab-технологія належить Yamanouchi Pharmaceutical Technologies, Inc. [2, 46, 49–52] і її назва «без води» вказує на головну властивість цієї ОДТ – швидкий розпад без води у порожнині рота (15 с). Технологія має численні впровадження і готові Wowtab-продукти присутні багато років на ринку Японії і віднедавна й у США.

В основі WowTab-технології є поєднання АФІ і двох типів цукрів, один з яких (А) має низьку здатність до пресування і виконує завдання розчинності ОДТ, другий має високу здатність до пресування (В). Вся технологія складається з чотирьох стадій: грануляції, таблетування, зволоження таблеток, висушування таблеток. Спершу кристалічний цукор (В), здатний переходити в аморфну форму, розчиняють у фармацевтично прийнятному розчиннику, після чого його розчином обробляють/покривають у грануляторі з псевдорозрідженим шаром суміш АФІ з цукром (А), отримуючи гранули, в яких після висушування цукор (В) перебуватиме в аморфній формі. З отриманих гранул формують таблетки, які потім витримують визначений час, «зволужуючи», у термогідростатах (25–35 °С, 85 % відносна вологість), після чого протягом декількох годин висушують. При цьому висушуванні аморфний цукор набуває кристалічності, що збільшує твердість таблетки і стійкість до дії вологи під час зберігання та може підтримувати постійну стабільність таблетки. WowTab-таблетки є більш стійкими до навколишнього середовища, ніж Zydis- або OraSolv-продукти [49–52].

Зокрема, дана технологія описана (як один

із наведених прикладів) у винаході [51] так: суміш фамотидину з еритритолом пропускають через сито, поміщають у гранулятор з псевдорозрідженим шаром і гранулюють за допомогою водного розчину лактиолу. До отриманих гранул додають кальцій стеарат і таблетують. Таблетки зберігають у гідротермостаті 12 год при 25 °С і 80 % відносної вологості, після чого висушують 2 години при 30 °С (вологість 40 %). Отримана таблетка має стійкість до роздавлювання 6,2 кПа і час розпадання 20 с.

Wowtab-продукти мають хороші смакові якості завдяки запатентованій Smoothmelt-технології маскування смаку [53]. Суть маскування полягає у модифікації першого кроку технології Wowtab: як зв'язуючу речовину застосовують розчин суміші цукру (В) із водорозчинним полімером, наприклад, суміш мальтози і полівінілпіролідону з молекулярною масою близько тридцяти тисяч дальтон (повідон Kollidon® 30, BASF, Японія). Внаслідок цього на першому етапі технології утворюються гранули АФІ з цукром (А), покриті водорозчинним полімером і цукром (В) в аморфній формі.

Zydis® -технологія була розроблена і запатентована R.P. Scherer, Inc. (зараз нею володіє Catalent Pharma Solutions) [2, 38]. Zydis-композицію – таблетки, практично миттєво (3 секунди) розчинні у ротовій порожнині, отримують ліофілізацією. Ліофілізацію як технологію ОДТ було детально розглянуто [1]. Таблетки представлені Zydis-матрицею складаються з швидкорозчинного матеріалу-носія (наприклад, желатин), у яку включено діючу речовину. Матриця може містити низку ексципієнтів, призначення яких наведено у таблиці 1.

Таблиця 1. Ексципієнти, які формують матрицю Zydis

Ексципієнт	Призначення	Приклади
Полімери	Створюють аморфну структуру, що забезпечує міцність та твердість матриці	Желатин, альгінат, декстран, гідролізований декстрин, ПВС, ПВП
Полісахариди	Забезпечують кристалічність, твердість, покращують смакові характеристики	Маніт та сорбіт
Кріопротектори	Забезпечують кристалічність, твердість, запобігають механічному розсипанню матриці таблетки внаслідок виникнення напруг під час ліофілізації	Гліцин
Речовини для запобігання осадженню діючих речовин	Запобігають седиментації часточок АФІ	Гліцерин
Флокулянти	Забезпечують рівномірність дисперсії	Ксантанова та акацієва камеді
Консерванти	Запобігають мікробному забрудненню	Парабени
Підсилювачі проникності	Підсилюють трансмукозну проникність	Натрію лаурилсульфат
Регулятори рН	Забезпечують хімічну стабільність	Лимонна кислота та натрію гідрооксид
Ароматизатори та підсолоджувачі	Корекція смаку	Аспартам

Технологія Zydys передбачає 4 етапи: змішування рідкого водного розчину/суспензії АФІ і низки ДР, в тому числі полімерної структури (желатин) з сахаридом (маніт); заповнення альвеол у спеціальних блістерах отриманим розчином/суспензією і заморожування у рідким азотом; ліофілізація; упаковка на спеціальному обладнанні і в спеціальне пакування для захисту від впливу навколишнього середовища і забезпечення стабільності продукту [2].

Вигідними для цієї технології є нерозчинні АФІ – вони не утворюють евтектичних сумішей, які потенційно могли б знижувати температуру замерзання, тому верхня межа вмісту для таких АФІ знаходиться достатньо високо – 400 мг, пересторогою для них є розмір часточок, ідеально – якщо вони не перевищують 200 мкм і є не меншими 50 мкм. Розчинного АФІ можна помістити в Zydys-одиницю не більше 60 мг [54].

До переваг технології належить зручність застосування, короткий час розпаду і можливість миттєвого старту абсорбції АФІ, починаючи вже з ротової порожнини, оминання, в зв'язку з цим, традиційного шляху метаболізму, що забезпечує швидке досягнення високого рівня біологічно активної речовини в крові і навіть дозволяє знижувати дозу АФІ, що позитивно позначається на зниженні частоти і рівня побічних реакцій. До недоліків відносять тривалість процесу, складність обладнання як для виробництва, так і для пакування, нетрадиційність пакувального матеріалу, в зв'язку з чим спричинена висока вартість виробництва, низька механічна стійкість готового продукту, лабільність ЛФ щодо впливу вологи і температури. Zydys-технологія вважається кращою для ОДТ. Незважаючи на вищевказані недоліки, номенклатура ЛЗ, виготовлених на її основі значна – більше 20 продуктів виведено на ринок у 50 країнах.

Ziplets®-технологія запатентована Pessano con Bornago (Italy) і належить Eurand [2, 16, 38, 55, 56]. Технологія полягає у включенні водонерозчинного АФІ (або покритих часточок АФІ) методом формування/прямого пресування у таблетку з використанням як допоміжних речовин водонерозчинної ДР неорганічного походження і одного або декількох найбільш ефективних дезінтегрантів. Виявилось, що застосування не розчинних у воді неорганічних солей підвищує дезінтеграційні характеристики порівняно з водорозчинними цукрами [2]. Це пояснюється тим, що якщо компонент розчиняється, то рівень дифузії води у таблетку зменшується через формування в'язкого концентрованого розчину в порах. Включення неорганічних наповнювачів, не розчинних у воді, забезпечує отримання, при низькому тиску пресування, таб-

леток з хорошою механічною стійкістю і коротким часом (30–40 с) розпаданню при вмісті АФІ 450 мг і великій середній масі (850 мг). Ziplets®-технологія не вимагає застосування спеціального пакування.

Описано технологію таблеток ібупрофену (Ibuprofen, Cibalgina Due Fast) з наступним складом: 70–95 % водонерозчинних ексципієнтів, з яких 25–40 % складає неорганічна ДР, наприклад, сіль кальцію (гідрогенфосфат, фосфат гідрат або безводний, сульфат), 2–15 % одного або більше супердезінтеграторів (різні марки полівінілпіролідон, модифіковані марки целюлози, різні марки мікрористалічної целюлози) та 4–16 % розчинних наповнювачів (цукор для прямого пресування, лактоза, декстроза, маніт), включно у цей відсоток ароматизатори й підсолджувачі, рН-стабілізатори, зв'язуючі, підсилювачі проникності, розчинні неорганічні солі [55].

NanoCrystal-технологія запатентована Elan Corporation і була запропонована для швидко розчинних таблеток [2, 16, 57]. Технологія полягає у дуже тонкому подрібненні частинок АФІ, яке приводить до збільшення площі поверхні, що, у свою чергу, збільшує розчинність АФІ. Типовий розмір часточок АФІ менше 1000 нм, його досягають шляхом застосування техніки вологого розмелювання. Отримані наночастинки у вигляді водної суспензії з іншими ДР поміщають у спеціальні блістери і піддають ліофілізуванню.

Цю технологію спеціально застосовують для виробництва ОДТ з сильнодіючими і високонебезпечними АФІ, щоб уникнути численних виробничих операцій: змішування, гранулювання й таблетування порошкових мас, які можуть становити небезпеку.

Для контролю процесу нанонізації застосовують різноманітні аналітичні методи – інфрачервону спектроскопію з Фур'є перетворенням, рентгенівську порошкову дифрактометрію, диференціальну скануючу калориметрію, фотонкореляційну спектроскопію.

Як зазначалось в [1], нанонізацію застосовують з метою підвищення розчинності гідрофобних/ліпофільних нерозчинних і малорозчинних АФІ.

Фармако-технологічні характеристики мас/сумішей для таблетування включають визначення кута природного укосу, насипної густини, насипної густини після усадки, індекса Карра, співвідношення Гауснера, об'єм пустот, пористість. Сумісність АФІ з наповнювачами визначають за допомогою інфрачервоної спектроскопії з Фур'є перетворенням. Це визначення має на меті виявлення будь-яких змін у хімічній

будові АФІ після того, як він змішується з наповнювачами [16].

Для ОДТ визначають такі фармако-технологічні показники: зовнішній вигляд, розмір і форма, смакові випробування *in vivo*, товщина таблетки, морфологія, однорідність маси, стійкість до роздавлювання, стираність, час змочування, вологопоглинання, коефіцієнт абсорбції води, розпадання *in vitro/in vivo*, однорідність дисперсії, розчинення, профіль вивільнення, стабільність [16, 54, 58].

Література

1. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. Повідомлення 15. Ородисперсні таблетки: характеристика лікарської форми, вимоги, підходи до розробки, традиційні методи отримання / Л. В. Вронська, М. Б. Демчук, О. І. Гордієнко [та ін.] // Фармацевтичний часопис. – 2014. – № 4. – С. 47–51.
2. Fast Disintegrating Drug Delivery Systems: A Review with Special Emphasis on Fast Disintegrating Tablets / Rajendra Awasthi, Gaurav Sharma, Kamal Dua [et al.] // J. of Chronotherapy and Drug Delivery. – 2013. – Vol. 4, Iss. 1. – P. 16-30. режим доступу: <http://www.chronotherapyjournal.net>
3. Fast disintegrating tablets: Opportunity in drug delivery system / Ved Parkash, Saurabh Maan, Deepika [et al.] // J. Adv. Pharm. Technol. Res. – 2011. – Vol. 2 (4). – P. 223–235. режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3255350/?report=classic>
4. Coppola Doreen Dissolvable Oral Delivery Technology: No Water or Chewing Necessary / Doreen Coppola // Pharmaceutical Science & Technology News <http://www.pharmtech.com/pharmtech/data/articlestandard//pharmtech/372003/69275/article.pdf>
5. AdvaTab® Orally Disintegrating Tablets (ODT) <http://www.aptalisphearmaceuticaltechnologies.com/content/advatab%C2%AE-orally-disintegrating-tablets-odt>
6. Troy Harmon AdvaTab® – A Novel ODT Technology // 12th Annual DDP, San Diego, CA – 22 January 2008. режим доступу: http://www.iirusa.com/upload/wysiwyg/2008-P-Div/P1295/IIR_P1295_Harmon.pdf
7. AdvaTab Orally Disintegrating Tablet Technology from Aptalis Pharmaceutical Technologies <http://www.pharmacompare.com/6431-Pharmaceutical-Drug-Delivery-Technologies/58325-AdvaTab-Orally-Disintegrating-Tablet-Technology/>
8. Technology: Diffucaps® <http://www.aptalisphearmaceuticaltechnologies.com/content/technology-diffucaps>
9. Venkatesh M. Gopi. Development of orally disintegrating tablets comprising controlled-release multiparticulate beads / Gopi M. Venkatesh, Phillip J. Stevens, Jin-Wang Lai // Drug Development and Industrial Pharmacy. – 2012. – Vol. 38(12). – P. 1428–1440.
10. Venkatesh G. M., Qian K. K., Vangala S., Clevenger J. M., Guenther D., 2005. Orally disintegrating tablets and methods of manufacture. US patent # «20050232988 A1».
11. Venkatesh G. Granulation approaches for orally disintegrating formulations, in: Parikh, D.M. (ed), Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology, Third Edition. Informa Healthcare, Inc., New York, 2010. – P. 401–434.
12. Rajan K. Verma Current Status of Drug Delivery Technologies and Future Directions / Rajan K. Verma, Sanjay Garg // Pharmaceutical Technology On-Line, . – 2001. – Vol. 25 (2). – P. 1–14.
13. US 5807577 A. United States Patent A61K 9/46 Fast-melt tablet and method of making same / Aomar Ouali : Applicant : LAB Pharmaceutical Research International Inc., Quebec, Canada. – Date of filing : 22.11.1992; Date of publ. of appl. : 15.09.1998; Bull. № 562057.
14. F-MELTT Application Date. http://www.f-melt.com/library/application_data.php?id=1
15. F-MELTT Long-nurtured inorganic synthesis technology for achieving rapid oral disintegration. – <http://www.fujichemical.co.jp/english/medical/medicine/f-melt/index.html>
16. Pooja Arora Orodispersible tablets: a comprehensive review / Pooja Arora, Vandana Arora Sethi // Int. J. Res. Dev. Pharm. L. Sci. – 2013. – Vol. 2(2). – P. 270–284.
17. Orodispersible tablets – an overview / A. Khairnar Dhiraj, P. Anantwar Sanjay, S. Chaudhari Chetan [et al.] // Int. J. of Pharmac. Research and Bio-Science. – 2013. – Vol. 2, № 6. – P. 305–331. www.ijprbs.com
18. US 5709876 Saccharide-based matrix / Fuisz; Richard C. : Applicant : Fuisz Technologies Ltd. (Chantilly, VA). – Date of filing : June 7, 1995; Date of publ. of appl. : January 20, 1998; Bull. № 08/482778.
19. US 7815937 Quick dissolve compositions and tablets based thereon / Mezaache; Naima, Frisbee [et al.] : Applicant : Biovail Laboratories International SRL. – Date of filing : October 27, 1998; Date of publ. of appl. : October 19, 2010; Bull. № 10/176135.
20. US 5458823 A Method and apparatus for spinning feedstock material / James H. Perkins, William F. Rutkowski, Michael L. Love [et al.] : Applicant : Fuisz Technologies Ltd. – Date of filing : October 28, 1994; Date of publ. of appl. : October 17, 1995.
21. US 5683720 A Liquiflash particles and method of making same / Garry L. Myers, Robert K. Yang, Mark R. Herman : Applicant : Fuisz Technologies Ltd. – Date of filing : October 28, 1994; Date of publ. of appl. : December 4, 1997.
22. US 5851454 A Spinner head having flow restricting inserts / William F. Rutkowski, Steven E. Frisbee, Mesfin

- B. Abdi: Applicant : Fuisz Technologies Ltd. – Date of filing : June 13, 1997; Date of publ. of appl. : December 22, 1998.
23. Alay Prashanth Kumar Formulation and evaluation of orodispersible tablets of lamivudine / Alay Prashanth Kumar // *Int. J. of Universal Pharmacy and Bio Sciences.* – 2014. Vol. 3, № 1. – P. 30-44. www.ijupbs.com
24. Hoda Tayebi Formulation and Evaluation of a Novel Matrix-Type Orally Disintegrating Ibuprofen Tablet / Hoda Tayebi, Seyed Alireza Mortazavi // *Iran J. Pharm. Res.* – 2011. – Vol. 10 (3). – P. 469–479. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3813047/?report=classic>
25. A Review on Fast Dissolving Drug Delivery Systems – A Pioneering Drug Delivery Technology / Y. A. Chowdary, M. Soumya, M. Madhu Babu [et al.] // *Bull. Env. Pharmacol. Life Sci.* – 2013. – Vol. 2 (2). – P. 64–75.
26. Jeong S. H. Frosta: a new technology for making fast-melting tablets / S. H. Jeong, Y. Fu, K. Park // *Expert Opin. Drug Deliv.* – 2005. – Vol. 2, № 6. – P. 1107–1116.
27. Rangasamy Manivannan. Oral disintegrating tablets: a future compaction / Manivannan Rangasamy // *Intern. J. of Pharma Res. and Develop.* – Online www.ijprd.com
28. Frosta® tablet technology // <http://akinainc.com/frosta.html>
29. US 5464632 A Rapidly disintegratable multiparticular tablet / Gerard Cousin, Etienne Bruna, Edouard Gendrot: Applicant : Laboratoires Prographarm. – Date of filing : December 29, 1994; Date of publ. of appl. : December 7, 1995.
30. US 6106861 A Tablets that disintegrate in the mouth / Charles Chauveau, Edouard Gendrot, Alain Gilles Demichelis, Nouredine Nouri: Applicant : Laboratoires Prographarm. – Date of filing : December 5, 1997; Date of publ. of appl. : August 22, 2000.
31. McLaughlin R., Banbury S., Crowley K. Orally disintegrating tablets the effect of recent FDA guidance on ODT technologies and applications. [database on the Internet]: *Pharmaceutical Technology. Supplement to the September 2009 Issue, API Synthesis and Formulation.* [cited Sep 1, 2009]. Available from: <http://www.pharmtech.com/pharmtech/article/articleDetail.jsp?id=623097&sk=&date=&pageID=4>
32. US 6106861 A Tablets that disintegrate in the mouth / Charles Chauveau, Edouard Gendrot, Alain Gilles Demichelis, Nouredine Nouri: Applicant : Laboratoires Prographarm. – Date of filing : December 5, 1997; Date of publ. of appl. : August 22, 2000.
33. US 5384124 A Solid porous unitary form comprising micro-particles and/or nano-particles, and its preparation / Frederic Courteille, Anne Coutel, Guy Lebreton, Michel Veillard: Applicant : Farmalyoc. – Date of filing : February 12, 1992; Date of publ. of appl. : January 24, 1995.
34. Drug delivery technologies. Cima-Technologies <http://www.cimalabs.com/technology/orasolv.aspx>
35. US7862833 B2 Tablet for buccal, gingival and/or sublingual administration; effervescence acts as a penetration enhancer; pH adjusting substances / Derek Moe : Applicant : Cima Labs Inc. – Date of filing : December 30, 2004; Date of publ. of appl. : January 4, 2011.
36. US 6155423 A Blister package and packaged tablet / Leo D. Katzner, Brian Jones, Jack Khattar, John Kosewick: Applicant : Cima Labs Inc. – Date of filing : April 1, 1998; Date of publ. of appl. : December 5, 2000.
37. US 6024981 A Rapidly dissolving robust dosage form / Rajendra K. Khankari, John Hontz, Sara J. Chastain, Leo Katzner: Applicant : Cima Labs Inc. – Date of filing : April 9, 1998; Date of publ. of appl. : February 15, 2000.
38. Abdul Sayeed. Mouth dissolving tablets: An Overview / Abdul Sayeed, Mohd. Hamed Mohiuddin // *In. J. of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences.* – 2011. – Vol. 2, Iss. 3. – P. 959–960. www.ijrpsonline.com
39. OraVescent technology <http://www.cimalabs.com/technology/oravescent.aspx>
40. The power of Pharmaburst ODT technology <http://pharmaburst.com/orally-disintegrating-tablets>, <http://pharmaburst.com/orally-disintegrating-tablets/odt-technology>
41. US 20100285164 A1 Orally Disintegrating Excipient / David Schaible, Louis Mejias: Applicant : Jrs Pharma – Date of filing : May 11, 1998; Date of publ. of appl. : November 11, 1999.
42. US 7118765 B2 Co-processed carbohydrate system as a quick-dissolve matrix for solid dosage forms / Gary Telfer Norman, Kalyan S. Nuguru, Arun F. Amin, Sarath Chandar : Applicant : Spi Pharma, Inc. – Date of filing : October 18, 2002; Date of publ. of appl. : October, 10 2006.
43. Rosie McLaughlin Orally Disintegrating Tablets: The Effect of Recent FDA Guidance on ODT Technologies and Applications / Rosie McLaughlin, Susan Banbury, Kieran Crowley // *Pharmaceutical Technology.* – 2009. – <http://www.pharmtech.com/pharmtech/article/articleDetail.jsp?id=623097&sk=&date=&pageID=7>
44. Mouth Dissolving Tablets I: An Overview of Formulation Technology / D. Shukla, S. Chakraborty, S. Singh [et al.] // *Sci. Pharm.* – 2009. – № 77. – P. 309–326. <http://www.scipharm.at/>
45. US 5648093 A fast dissolving, solid dosage form defined by a matrix containing gelatin, pectin and/or soy fiber protein and one or more amino acids having from about 2 to 12 carbon atoms is disclosed / Gole; Dilip J., Levinson; R. Saul, Wilkinson; Paul K., Davies; J. Desmond: Applicant : Janssen Pharmaceutica Inc. – Application number 08/447253.
46. Fast dissolving tablets: method and technology review / S. K. Sharma, A. Kumar, M. Jaimini [et al.] // *Advance Research in Pharmaceuticals and Biologicals.* – 2013. – Vol. 3, № IV. – P. 487–493.
47. Shet N. Taste Masking: A Pathfinder for Bitter Drugs / N. Shet, I. Vaidya // *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.* – 2013. – Vol. 18, № 2. – P. 1–12. www.globalresearchonline.net
48. Parcopa Dosage <http://www.drugs.com/dosage/parcopa.html>
49. EP 1072256 A4 Tablets quickly disintegrating in the oral cavity and process for producing the same / Takao Mizumoto [et al.] : Applicant : Yamanouchi Pharma Co Ltd, Yamanouchi Pharma Tech Inc. – Date of filing :

October 13, 1998; Date of publ. of appl. : Marz 31, 2004.
50. WO 1999047124 A1 Tablets quickly disintegrating in the oral cavity and process for producing the same / Takao Mizumoto [et al.] : Applicant : Yamanouchi Pharma Co Ltd, Shaklee Corp, Takao Mizumoto, Yoshinori Masuda, Atsushi Kajiyama, Masahiro Yanagisawa, Janaki Ram Nyshadham. – Date of filing : October 13, 1998; Date of publ. of appl. : September 23, 1999.
51. US 6589554 B1 Tablets quickly disintegrating in the oral cavity and process for producing the same / Takao Mizumoto [et al.] : Applicant : Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd., Yamanouchi Pharma Technologies, Inc. – Date of filing : October 13, 1998; Date of publ. of appl. : July 8, 2003.
52. US 6803054 B2 Forming tablets from mixture of drug and sugar; dissolving in mouth / Takao Mizumoto [et al.] : Applicant : Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd., Yamanouchi Pharma Technologies, Inc. – Date of filing : June 2, 2003; Date of publ. of appl. : October 12, 2004.
53. US 6465009 B1 Water soluble polymer-based rapidly dissolving tablets and production processes thereof / Fang-

Yu Liu [et al.] : Applicant : Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd. – Date of filing : Marz 18, 1998; Date of publ. of appl. : October 15, 2002.
54. Panigrahi R. A Review on Fast Dissolving Tablets / R. Panigrahi, S. Behera // Quality and patient safety. – 2010. – Vol. 1, № 9. http://www.webmedcentral.com/article_view/809
55. EP 1058538 B9 Fast disintegrating tablets / Luca Dobetti : Applicant : Aptalis Pharma S.r.l. – Date of filing : Marz 4, 1999; Date of publ. of appl. : January 2, 2013.
56. Arijit Gandhi Mouth Dissolving Tablets: A New Venture in Modern Formulation Technology / Gandhi Arijit // The Pharma J. – 2012. – Vol. 1, № 8. – P. 14–31.
57. Nanocrystals as tool to improve piroxicam dissolution rate in novel orally disintegrating tablets / F. Lai, E. Pini, G. Angioni [et al.] // European J. of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. – 2011. – Vol. 79, Iss. 3. – P. 552–558.
58. A review on fast dissolving tablet / Divyang I. Patel, Jaydeep M. Rathod, K. R. Patel [et al.] // In. J. of Universal Pharmacy and Bio Sciences. – 2014. – Iss. 3(3). – P. 338–360. www.ijupbs.com

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ СОЗДАНИЯ, ПРОИЗВОДСТВА И ИССЛЕДОВАНИЯ ТАБЛЕТИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Л. В. Вронска, М. Б. Демчук, О. И. Гордиенко¹, Т. А. Грошовый

Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

¹Чертковский государственный медицинский колледж

Резюме: ородисперсные таблетки приобретают все большую популярность по сравнению с другими быстрыми системами доставки лекарств, поскольку для их производства возможно использование стандартного оборудования, традиционных вспомогательных веществ и упаковочных материалов. В работе рассмотрены известные запатентованные технологии и примеры их применения, приведены фармако-технологические характеристики масс / смесей для производства таблеток и показатели их качества.

Ключевые слова: ородисперсные таблетки, запатентованные технологии, показатели качества.

MODERN STATE OF CREATION, PRODUCTION AND RESEARCH OF DRUGS

L. V. Vronska, M. B. Demchuk, O. I. Hordiyenko¹, T. A. Hroshovi

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

¹Chortkiv State Medical College

Summary: in comparing with other drug fast delivery systems, orodispersible tablets become more popular through the possibility to use standard equipment, traditional excipients and packaging materials for their manufacture. This article examines the most famous patented technologies and examples of their application, presents pharmaco-technological characteristics of mass / mixtures for tablets production and the quality indicators.

Key words: orodispersible tablets, patented technologies, indexes of quality.

Отримано 16.12.14