

Рекомендована д. фармац. наук, проф. Д. І. Дмитрієвським
УДК 615.453.6.014/07
DOI 10.11603/2312-0967.2016.4.7130

СУЧАСНИЙ СТАН СТВОРЕННЯ, ВИРОБНИЦТВА ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ТАБЛЕТОВАНИХ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

© Н. М. Белей¹, Т. А. Грошовий¹, С. Я. Белей²

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського
МОЗ України»¹

ТОВ «Тернофарм»², Тернопіль

Резюме: у статті наведено результати літературного огляду щодо особливостей виробництва таблеток для розжовування.

Ключові слова: таблетки для розжовування.

Повідомлення 26. Таблетки для розжовування: характеристика, класифікація, методи одержання, допоміжні речовини при виробництві таблеток для розжовування.

При створенні нового лікарського препарату (ЛП) важливим етапом є вибір лікарської форми (ЛФ), яка б відповідала усім вимогам, що до неї висуваються як технологіями, так і споживачами. Серед відомих ЛФ найпоширенішими є тверді пероральні ЛФ, оскільки вони вважаються найзручнішими при використанні. Проте багато пацієнтів відчувають труднощі при ковтанні таблеток і капсул, головним чином через їх розмір [21]. Для покращення комплаєнсу і полегшення застосування було створено декілька різновидів таблеток, до яких відносять таблетки для розжовування або таблетки жувальні [8, 26, 30]. На сьогодні вони представляють величезний сегмент ринку жувальних ЛФ, до яких відносять також жувальні льодяники і нові жувальні брикети [11, 28, 32].

Згідно з Фармакопеею США є два типи таблеток для розжовування: перший можна жувати для полегшення ковтання, другий необхідно жувати або подрібнювати перед ковтанням для попередження непрохідності і кращого вивільнення активного фармацевтичного інгредієнта АФІ [32, 40]. ЛП перорального антагоніста рецептора лейкотрієну Монтелукаст у формі жувальних таблеток має більш швидке всмоктування АФІ і початок дії [15].

Таблетки для розжовування характеризуються рядом переваг, порівняно з іншими твердими пероральними ЛФ: краща стабільність, вища біодоступність за рахунок уникнення руйнування (і можливе зростання розчинності), комплаєнс пацієнтів через можливість вживання без води, вони можуть замінити рідкі ЛФ і забезпечити швидкий початок дії, покращення споживчих характеристик, що особливо важливо в педіатрії, за рахунок покращення смаку і, відповідно, здат-

ність продукту займати перспективний ринок збуту [2, 5, 10]. Таблетки для розжовування є альтернативною ЛФ для вітамінних, аналгетичних препаратів і препаратів для лікування кашлю при простудних захворюваннях, а також для забезпечення терапевтичного ефекту в ротовій порожнині, коли АФІ повинен діяти локалізовано, а не системно [18, 42]. Наприклад, жувальні таблетки фумарату заліза [49].

Але є певні обмеження використання таблеток для розжовування в тих випадках, коли вони містять велику кількість (АФІ) з неприємним гірким смаком, який дуже складно скорегувати або приховати [4, 42].

Особливостями застосування даного типу таблеток є те, що їх компоненти тривалий час контактують із смаковими і нюховими рецепторами людини. Тому, крім таких традиційних органолептичних властивостей, як смак і запах, тут необхідно досліджувати присмак, аромат, «післясмак», а також «відчуття в ротовій порожнині» [31]. Це є особливо актуальним при розробці ЛФ на основі АФІ з дуже гірким смаком, а також у високій дозі [3, 12].

Необхідно розрізняти конкретні комбінації відчуття смаку і запаху. Приємні запахи, як правило, називають ароматами. Наприклад, цукор має солодкий смак, але не має запаху, тоді як мед має солодкий смак і характерний запах. Їх поєднання відоме як «медовий аромат». Жувальні таблетки з оптимальним складом із апельсиновим смаком повинні характеризуватися солодко-кислим смаком і ароматом свіжого апельсина [1].

Термін «відчуття в ротовій порожнині» пов'язаний з типом відчуття або дотику, які супроводжують процес розжовування таблетки. Він не має ніякого відношення до стимулювання нюхових або смакових рецепторів, але при розробці складу загальний ефект в ротовій порожнині має важливе значення [24, 29].

«Післясмак» є досить поширеним для багатьох сполук. Наприклад, деякі солі заліза залишають «іржавий» присмак після ковтання; сахарин у великій кількості, як правило, залишає гіркий присмак. При розробці складу жувальних таблеток необхідно запобігти або звести до мінімуму подразнення смакових рецепторів, неприємний аромат і смак, «післясмак» і відчуття в ротовій порожнині [20, 33].

З метою успішної фармацевтичної розробки складу і технології стабільних якісних таблеток для розжовування першим кроком є встановлення повного профілю АФІ. Необхідно отримати інформацію про фізичні властивості (колір запах, смак, після смак, і відчуття в ротовій порожнині), фізичну форму (кристал, аморфний порошок, тверда речовина, масляниста рідина і т. д.), температуру плавлення і застигання, поліморфізм, розчинність, вміст води, стабільність, когезію, хімічні властивості (хімічний склад і хімічний клас, основні реакції цього хімічного класу, основні несумісності), дозу АФІ у ЛФ та будь-яке обмеження на кінцевий розмір таблетки. Все це дозволить уникнути використання потенційно несумісних наповнювачів, ароматизаторів та ін. [40].

Для одержання таблеток для розжовування використовують такі технології: вологу грануляцію, мікрокапсулювання, тверді дисперсії, формування адсорбуванням з використанням розчинення або плавлення, іонообмін, затвердіння після розпилення і розпилювальне покриття, формування різних солей і їх похідних, використання амінокислот і гідролізацій протейнів, вкраплення, а також технологію молекулярних комплексів і ліофілізацію [14].

Хоча **вологе гранулювання** призначене, в першу чергу, для надання сипучості і спресованості маси для таблетування, при певних умовах воно може використовуватися для нанесення покриття на частинки АФІ з метою маскування або зменшення смаку [27, 48]. В цьому випадку ЛР піддають вологій грануляції з безводним розчином полімеру, сушать, сортують за розміром і змішують з коригентом смаку та іншими інгредієнтами, щоб отримати матеріал, придатний для пресування. Загалом, це найпростіший підхід до маскування смаку. При вологій грануляції можна додатково вводити наповнювачі (лактоза, сахароза, маніт, сорбіт, інші цукри або крохмаль) [23, 39, 42]. Також було розроблено складний наповнювач, що складався з кальцію фосфату і стеарату магнію [43]. Вимоги, що висуваються до даного процесу при виробництві саме жувальних таблеток: утворення пластичної, а не крихкої плівки, відсутність неприємного смаку або запаху, покриті частинки не повинні розчинятися в слині, але, разом з тим, плівка не повинна перешкоджати їх розчиненню після ковтання. Для цього в склад таблеток вводять розпушувачі [5, 39, 52]. З метою одержання гранульованого матеріалу використовується установка псевдозрідженого шару або суспензійне покриття. При розробці складу і техноло-

гії таблеток жувальних на основі екстракту вівса та кверцетину використовували установку Unilab-5-DJ фірми Huttlin (Німеччина) [1]. При цьому враховують вплив таких факторів, як в'язкість системи для покриття, дизайн та розміщення розпилювального сопла, швидкість і температура зрідженого повітря. Даний метод не є ефективним при використанні АФІ з надзвичайно гірким або кислим смаком.

Мікрокапсулювання – це метод покриття частинок або крапель ЛР харчовими полімерними матеріалами для маскування смаку і формування добре сипучих мікрокапсул з розмірами від 5 до 5000 нм [19]. Розподіл фаз або метод коацервації є найбільш придатним для маскування смаку АФІ. Даний процес складається з трьох етапів:

1. Одержання 3-х фаз, які не змішуються між собою: рідку інертну фазу, розчин АФІ і матеріал для покриття.

2. Формування полімерного покриття сорбцією навколо ядра АФІ при контрольованому фізичному змішуванні трьох фаз.

3. Затвердіння покриття, як правило, шляхом термічного зшивання або методом десольватації для формування жорсткої мікрокапсули.

Отримані мікрокапсули не тільки маскують смак лікарського засобу, а й попереджують будь-які фізичні та хімічні несумісності між компонентами. До типових матеріалів, які використовуються для покриття, відносять карбоксиметилцелюлозу, ацетатфталат целюлози, етилцелюлозу, желатин, полівініловий спирт, желатин-гуміарабік, шелак і деякі парафіни. Інкапсульовані частинки АФІ отримують у вигляді добре сипучого порошку, який змішують із наповнювачами для прямого пресування, антифрикційними речовинами, а також коригентами смаку і запаху. Недоліком даного методу є те, що отримані мікрокапсули можуть руйнуватися при пресуванні, а також тривалому жуванні. Тому при використанні його для маскування дуже гірких засобів важливе значення має вид матеріалу для покриття, товщина оболонки, розчинність і розмір частинок. Порівняно зі звичайним методом вологої грануляції, мікрокапсулювання є більш дорогим процесом, який вимагає спеціального обладнання і кваліфікованого персоналу [35].

Метод твердих дисперсій полягає у фіксуванні частинок АФІ за рахунок адсорбції на поверхні субстратів, які будуть їх вивільняти, в кінцевому рахунку, в шлунку або шлунково-кишковому тракті. Для цього використовуються трисилікат магнію, бентоніт і силікагель. Адсорбат комерційно доступний у вигляді мікронізованого порошку, на який можна адсорбувати 10 % АФІ. При цьому зв'язується саме той іон, який відповідає за гіркий смак (наприклад, бромід-іон) [47].

Технологія формування сорбенту з використанням розчинника включає такі етапи: розчинення лікарського засобу в розчиннику, змішування отриманого розчину із субстратом і випарювання розчин-

ника. Залишаються молекули лікарської речовини, адсорбовані на субстраті. Важливе значення мають вид розчинника і субстрату, їх співвідношення, а також режими змішування, швидкість і температура випаровування [17].

Технологія формування сорбенту з використанням плавлення. При цьому АФІ і носій плавляються разом при нагріванні. Розплавлена суміш охолоджується в ємності з льодом при інтенсивному перемішуванні. Після цього отриманий продукт подрібнюють і класифікують за розміром. Цей метод є простим, недорогим, відсутні залишки розчинників у готовому продукті, але він не використовується для нестійких, термолабільних і летких речовин [46].

Іонний обмін – це зворотний обмін іонами між твердим тілом і рідкою фазою, в якій немає постійної зміни в структурі твердого тіла. Твердою речовиною є іонообмінний матеріал, тоді як іоном може бути АФІ. Іонообмінні матеріали забезпечують зв'язування ліків на поверхні нерозчинної полімерної матриці, що дозволяє в деяких випадках ефективно маскувати проблемні смак і запах. Іонообмінні смоли можуть бути розділені на чотири основні групи: сильна кислота катіон-, слабка кислота катіон-, сильна основа і слабка основа аніон-іонообмінні смоли. Ці смоли представляють собою сферичні продукти, отримані шляхом сульфування стиролдівинілбензинкополімеру із сульфуванням агентом вибору: сірчана кислота, хлорсульфонова кислота або триоксид сірки. Найбільш поширені катіонообмінні смоли є слабкими кислотами, отриманими поперечним зшиванням ненасиченої карбонової кислоти, такі як метакрилова кислота з дівинілбензолом. Слабкі катіонообмінні кислоти функціонують при значеннях рН вище 6. Слабкі аніонообмінні – функціонують при значеннях рН значно нижче 7. Важливі властивості, які необхідно враховувати при використанні технології іонного обміну, включають розмір частинок, форму, щільність, пористість, хімічну і фізичну стабільність і іонну ємність. Швидкість і ступінь десорбції АФІ з цих смол у природних умовах буде контролюватися швидкістю дифузії ЛР через полімерну фазу смоли, а також коефіцієнтом селективності між ЛР і смолою [47].

Розпилювальне застигання включає охолодження (або застигання) розплавленої речовини у вигляді дрібних частинок під час їх руху з розпилювальної форсунки до віддаленої розпилювальної камери, де встановлюється температура нижче їх температури плавлення. Якщо суспензія лікарського засобу не розчиняється в розплавленій масі, то після розпилювання частинки АФІ покриваються речовиною, яка застигає на його поверхні. Слід зазначити, що частка активної речовини становить приблизно 35 % суміші, яка після розпилювання застигає. В даному методі необхідно вивчати вплив покриття на біодоступність ЛЗ. Поліетиленгліколи (карбовоски), молекулярна маса яких лежить в межах 4000 – 20 000, призначені

для розпилювального застигання особливо там, де їх розчинність є додатковою перевагою [45].

Нанесення покриття розпиленням включає розпилення суспензії частинок лікарського засобу в розчині матеріалу для покриття через форсунки у швидкісному потоці теплого повітря. Після випаровування розчинника матеріал покриття інкапсулює частки ЛР. Оскільки сушіння відбувається практично миттєво, цей процес підходить і для термолабільних АФІ [9, 13, 16].

Формування різних солей або їх похідних полягає у модифікації хімічного складу ЛР для того, щоб зменшити її розчинність в слині. При цьому змінюється смак і зникає «післясмак» [50].

Використання амінокислот і білкових гідролізатів. Комбінацією амінокислот, їхніх солей або їх сумішей можна істотно зменшити гіркий смак, наприклад, пеніциліну [46]. Можуть використовуватися такі амінокислоти, як саркозин, аланін, таурин, глутамінова кислота і особливо гліцин [53].

Включення комплексів. Молекула АФІ (молекула «гостя») включається в порожнину комплексоутворюючого агента (молекули «господаря») з утворенням стабільного комплексу, який здатний маскувати його гіркий смак за рахунок зменшення кількості частинок АФІ, що подразнює смакові рецептори і/або за рахунок зменшення його розчинності при прийманні внутрішньо, що зменшує гіркий смак. Серед комплексоутворюючих агентів, які найчастіше використовуються, є циклодекстрин – солодкий, нетоксичний, циклічний олігосахарид, отриманий з крохмалю. Лікарська речовина додається до циклодекстрину і води з утворенням суспензії, в'язкість якої збільшується при безперервному перемішуванні. Отриманий продукт висушують, подрібнюють і промивають. Для термолабільних речовин для сушіння використовують ліофілізацію, яка може покращити також розчинність продукту. Отримані таким чином комплекси також підвищують стабільність молекули «гостя», захищаючи її від вологи, кисню і світла, попереджуючи гідроліз, окислення і фотостаріння [54].

При виробництві ТДР використовуються як традиційні (зв'язуючі, розпушувачі, антифрикційні), так і специфічні допоміжні речовини (спеціальні наповнювачі, підсолоджувачі, ароматизатори, в деяких випадках, барвники).

Серед наповнювачів використовується гранульована патока, яка являє собою кристалізовану сукупність патоки, сиропу і карамелі. Вона представлена на ринку під торговою назвою «*CrystaFlo*» від корпорації Amstar. Вона містить до 94 % сахарози і 2 % інвертованої патоки. Це грубий, легкосипкий, гранульований матеріал з кольором і смаком патоки. Вміст вологи не більше 1 %. Інший продукт «*Brownulated*» також випускається компанією Amstar Corporation, має аналогічні властивості. Ді-Пас (Amstar Corporation) складається з кристалізованих 3 % модифікова-

ного декстрину і 97 % сахарози. *NuTab* (Technology Corporation) – це суміш 4 % інвертного цукру (глюкози і фруктози) і 96 % сахарози, може містити приблизно 0,1 % кукурудзяного крохмалю і магнію стеарату як технологічні добавки [44].

Рівень солодкості глюкози становить близько 70 % від солодкості сахарози і вона доступна в безводній формі (але більш гігроскопічній) і формі моногідрату. Це безбарвна або біла кристалічна речовина або білий гранульований порошок.

Декстроза придатна для використання при вологій грануляції з додаванням зв'язуючої речовини; її пресованості недостатньо для прямого пресування. Кристалізовані декстрини в поєднанні з 95 % розчину глюкози з мальтозою і глюкозою представлені як *Emdex* (Edward Mendell Co.). Це легкосипкий, помірно гігроскопічний (але при високій відносній вологості може статися скраплення) і стабільний порошок. Комерційно доступний продукт *Sweetrex* (Edward Mendell Co.) – це поєднання приблизно 70 % глюкози і 30 % фруктози [34]. Він трохи солодший, ніж сахароза.

Лактоза найширше використовується як фармацевтичний наповнювач в світі. Але вона характеризується надзвичайно низьким рівнем солодкості (15 % від солодкості сахарози). Цей недолік вимагає додавання штучних підсолоджуючих речовин [35]. Є різні сорти лактози і для прямого пресування, і для вологій грануляції. Лактоза *DT* (Sheffield Products Co.) має хорошу текучість і пресованість. Це гранульовані дрібні кристали, які легко деформуються під тиском, забезпечуючи чудову здатність до пресування [39]. *Fast-Flo* Лактоза (Foods Co.) для прямого пресування [42], більш схильна до зміни кольору під впливом високої температури і вологості.

Манітол – це білий кристалічний поліол приблизно на 50 % солодший від сахарози. При жуванні або розчиненні в ротовій порожнині надає м'яке відчуття прохолоди. У вигляді порошку він придатний тільки для вологого гранулювання в поєднанні із зв'язуючими речовинами. Для прямого пресування також є різновид даної речовини (ICI Americas) [7, 38].

Сорбіт є трохи солодшим і значно гігроскопічнішим ізомером маніту. Для прямого пресування комерційно доступний *SorbTab* (ICI Americas) і кристалічний тип (Pfizer Chemical) [36].

Штучні підсолоджувачі мають важливе значення для ТДР. Найбільш придатними є три речовини: аспартам, цикламат і сахарин [42]. Всі вони мають солодкість у декілька разів вищу, ніж сахароза, і вико-

ристовуються в дуже низьких концентраціях (менше 1 %) для найгірших АФІ [34]. Напівсинтетичні підсолоджувачі отримані з солодки також користуються певним ступенем популярності протягом років. Вони набагато солодші, ніж сахароза, але менш солодкі, ніж сахарин [41]. Наприклад, похідне солодки *Glycyrrhizin* (Magnasweet) посилює рівень солодкого присмаку і долає «післясмак». Вводиться в кількості від 0,005 до 0,1 %. Також як підсолоджувач використовується пектин цитрусовий в кількості 30–40 %, стевія [6, 22, 25].

Ароматизатори, як природні, так і штучні, доступні в різних фізичних формах: емульсії, сухі порошки, висушені розпиленням гранули та сухі адсорбати. Ментол, спеції і м'ятні аромати, як правило, знеблюють смакові рецептори і зменшують реакцію смаку. Ванільний, з іншого боку, має тенденцію до підвищення інших ароматів [44].

Барвники використовують у виробництві жувальних таблеток з метою підвищення естетичної привабливості для споживача, полегшення ідентифікації та диференціації продукції, маскування непривабливого або нерівномірного кольору сировини, а також для відповідності забарвлення і аромату, який використовується в препараті. Їх спочатку розчиняють у воді або в відповідному розчиннику і використовують в процесі грануляції. Барвники зазвичай вводяться в діапазоні від 0,01 до 0,03 % в склад таблеток. Під час зберігання, використання та переробки барвники повинні бути захищені від окисників, відновників, мікроорганізмів, екстремальних рівнів рН, від тривалого впливу високої температури.

Є чотири важливі аспекти при виробництві жувальних таблеток: належне введення барвника, забезпечення необхідного розподілу часток за розмірами, забезпечення правильного вмісту вологи і досягнення належної твердості таблетки.

Оскільки оцінка органолептичних властивостей таблетованого ЛЗ носить суб'єктивний характер за своєю природою, необхідно чітко визначитися з термінологією, повинні бути порівняльні стандарти, а умови випробувань чітко контролюватися для значущих результатів.

На сучасному етапі розвитку фармацевтичної промисловості України значну увагу приділяють розробці лікарських засобів у формі ТДР на основі рослинної сировини [14, 51].

Висновки. Розглянуто переваги, недоліки та вимоги до таблеток для розжовування, методи і особливості їх одержання.

Список літератури

1. Андрійчук Я. Р. Розробка складу та технології таблеток жувальних на основі екстракту вівса та кверцетину : дис. ... канд. фармацев. наук. – Київ., 2015. – 21 с.
2. Chewable Tablets: Is this Dosage Form Well Evaluated by Palestinian Health Professionals? /N. Z. Abdel, O. Abeer,

Abu Ghosh [et al.] // The Islamic University J. – 2007. – Vol. 15, № 2. – P. 83–94.

3. A review: taste masking techniques in pharmaceuticals / S. B. Ahire, V. H. Bankar, P. D. Gayakwad, S. P. Pawar // Pharma Science Monitoran International J. of Pharm.

- Sciences. – 2012. – № 1-3 (3). – P. 68–82.
4. An update of taste masking methods and evaluation techniques / V. Sonawane, M. Saiffee, N. Shinde, [et al.]. // *Scholars Research Library Der Pharmacia Lettre*. – 2010. – № 2 (6). – P. 1–15.
5. Formulation and characterization of albendazole chewable tablets / V. Anusha, S. Palanichamy, M. Sugumar, M. Rajesh // *Pelagia Research Library Der Pharmacia Sinica*. – 2012. – № 3 (2). – P. 211–216.
6. Approaches for taste masking using stevia leaf in pharmaceuticals / J. Bhavesh, Sh. Deepak, G. R. Kumar [et al.] // *Innovare J. of Life Science*. – 2013. – № 1 (1). – P. 34–37.
7. Formulation strategies for taste-masking of chewable tablets. / O. Bhusnure, F. Shaikh, B. Sugave, B. Kavale // *Indo American J. of Pharmaceutical Research*. – 2015. – Vol. 5. – P. 3836–3849.
8. Bowman C. Administration of drugs to patients with swallowing difficulties / C. Bowman // *J. of the Malta College of Pharmacy Practice*. – 2007. – №12. – P. 42–45.
9. Particle coating: from conventional to advanced / V. Chavda, Moinuddin M. Soniwala, R. Jayant // *International J. of Pharm. and Med. Research*. – 2013. – № 1. – P. 1–17.
10. Comparative evaluation of the in vitro efficacy of lanthanum carbonate chewable tablets / Y. Yang, S. Bykadi, A. Carlin [et al.] // *J. Pharm. Sciences*. – 2013. – Vol. 102. – P. 1370–1381.
11. Formulation and evaluation of chewable tablets of loratadine by direct compression method / J. Dahiya, P. Jalwal, S. Arora, B. Singh // *The Pharma Innovation J.* – 2015. – № 4 (5). – P. 97–99.
12. Datrang P. Development of taste masked formulation for bitter drug / P. Datrang, S. Kulkarni, R. R. Padalkar // *Research J. of Pharm., Biol. and Chemical Sciences*. – 2012. – № 3. – P. 727–753.
13. Deepak K. Taste masking of bitter pharmaceuticals by spray drying technique / K. Deepak, D. Harish // *J. of Chemical and harm. Research*. – 2015. – № 7. – P. 950–956
14. Development of Guava extract chewable tablets for anticariogenic activity against *Streptococcus mutans* / S. Saraya, J. Kanta, N. Sarisuta [et al.]. // *Mahidol University J. of Pharm. Sciences*. – 2008. – № 35. – P. 18–23.
15. Devkota L. Formulation and in-vitro evaluation of chewable tablets of montelukast sodium / L. Devkota, B. Poudel, J. Silwal // *Internat. J. of Drug Delivery Techn.* – 2014. – № 5. – P. 98–103.
16. Divyakumar B. Taste masking by spray-drying technique / B. Divyakumar, B. Priyanka, B. Kiran // *Pharm. Sciences Techn.* – 2008. – № 4. – P. 1159–1164.
17. Drug release properties of polyethylene-glycol-treated ciprofloxacin-indion 234 complexes. / S. Pisal, R. Zainnuddin, P. Nalawade [et al.] // *Pharm. Science Techn.* – 2004. – № 5 (4). – P. 1–6.
18. Effect of probiotic chewing tablets on early childhood caries – a randomized controlled trial / T. Hedayati-Hajikand, U. Lundberg, C. Eldh [et al.] // *BMC Oral Health*. – 2015. – № 15. – 5 p.
19. Garg T. Patented microencapsulation techniques and its application / T. Garg, O. Singh, S. Arora // *J. of Pharm. Research*. – 2011. – № 4. – P. 2097–2102.
20. Ghanchi S. Taste masking technologies of pharmaceuticals / S. Ghanchi, S. Dhawale // *Research J. of Pharm. and Technology*. – 2011. – № 4. – P. 1513–1518.
21. Preparation, characterization, and in vitro/vivo evaluation of indion-based chewable tablets of paracetamol and ibuprofen for pediatric use / A. Helmy, S. Kady, A. Khames, A. Abdelbary // *J. of American Science*. – 2011. – № 7. – P. 831–844.
22. Hemali S. Formulation and in-vitro evaluation of raft forming chewable tablets of ranitidine hydrochloride / S. Hemali, V. Patel // *Internat. J. of Science and Research*. – 2016. – Vol. 5. – P. 181–186.
23. Jayadev P. Formulation development and evaluation of chewable tablets containing non-sedating antihistamine / P. Jayadev, V. Vishwajith, V. Gopal // *J. of Pharm. and Scientific Innovation*. – 2012. – № 3. – P. 112–117.
24. Jijo A. Taste masking of paediatric formulation: a review on technologies, recent trends and regulatory aspects / A. Jijo, M. Flowerlet // *Internat. J. of Pharmacy and Pharm. Sciences*. – 2014. – № 6. – P. 12–19.
25. Formulation and evaluation of chewable tablet of metformin HCL using stevia by different techniques / M. Kandi, G. Sivasai, M. Rathnanand, M. Sreenivasa Reddy // *Internat. Jo. of Pharm-Tech Research*. – 2013. – № 3. – P. 1364–1372.
26. Karuna B. Taste masking to improve compliance / B. Karuna, G. Savita, S. Sushma // *Internat. Research J. of Pharm. and Applied Science*. – 2013. – № 3. – P. 224–237.
27. Formulation and evaluation of loratadine chewable tablets. / K. Kathiresan, P. Vijin, C. Moorthi, R. Manavalan // *Research J. of Pharm. Biol. and Chemical Sciences*. – 2010. – № 1. – P. 763–774.
28. Kumar R. Medicated chewing gum – a novel drug delivery system: an updated review / R. Kumar, P. Solanki, A. Chandra // *American J. of Advanced Drug Delivery*. – 2014. – № 2. – P. 434–450.
29. Mannan A. Novel chewable tablet-in-tablet dosage form of Orlistat and Venlafaxine hydrochloride: development and evaluation / A. Mannan, K. Purushotham // *J. of Applied Pharm. Science*. – 2015. – Vol. 5. – P. 91–97.
30. Safety of chewable tablets for children. / Th. Michele, B. Knorr, E. Vadas, Th. Reiss // *J. of Asthma*. – 2002. – № 5. – P. 391–403.
31. Mirajkar R. Taste masking methods and agents in pharmaceutical formulations / R. Mirajkar, M. Devkar, D. Kokare // *Internat. Research J. of Pharmacy*. – 2012. – № 3. – P. 67–70.
32. Formulation and in vitro bioequivalence study of amoxicillin and potassium clavulanate chewable tablet / K. Mohit, Ch. ugaldas, B. Ajay, A. Vijay // *Internat. J. of Pharm. and Chemical Sciences*. – 2014. – Vol.3. – P. 158–167.
33. Munira M. Taste masking techniques for bitter drugs-an overview / M. Munira, R. Sudha, K. Swapna // *Internat. J. of Pharmacy and Technology*. – 2012. – № 2. – P. 2100–2118.
34. Taste masking techniques: an updated review / B. Nayak, D. Sharma, P. Ellaiah, S. Sahoo // *Indian J. of Novel Drug Delivery*. – 2012. – № 4. – P. 202–209.
35. Pardeep K. Taste masking potential of bitter drugs: a review / K. Pardeep // *International Journal of Pharma Professional's Research*. – 2015. – № 6. – P. 1200–1206.
36. Modern taste concealing techniques in pharmaceuticals: a review / V. Patil, V. Tambe, B. Pathare, S. Dhole // *World J. of*

- Pharmacy and Pharm. Sciences. – 2014. – № 3. – P. 293–316.
37. Pawan J. Formulation and evaluation of chewable tablets of loratadine by wet granulation method / J. Pawan, D. Jyoti, S. Balvinder // The Pharma Innovation J. – 2015. – № 4. – P. 106–108.
38. Phalguna Y. Formulation, characterization and in-vitro evaluation of chewable tablet containing montelukast sodium by dry granulation method / Y. Phalguna, M. Srinivas, J. Harikrishna // Scholars Research Library. – 2014. – №6. – P. 229–233.
39. Priyanka. Formulation development and evaluation of montelukast sodium chewable tablets. / Priyanka, B. Pragati Kumar // J. of Chemical and Pharm. Sciences. – 2013. – Vol.6. – P. 35–40.
40. Quality Attribute Considerations for Chewable Tablets. Guidance for Industry. Draft guidance. U.S. Department of Health and Human Services FDA Pharmaceutical Quality/CMC. – 2016. – 13 p.
41. Recent trends on achieving taste masking of bitter drug. / L. Kulkarni, V. Metkari, G. Bamane, P. Jadhav [et al.]. // J. of Current Pharma Research. – 2014. – № 4. – P. 1246–1257.
42. Renu. Chewable Tablets: A Comprehensive Review / Renu, D. Jyoti, J. Pawan, Balvinder Singh // The Pharma Innovation J. – 2015. – № 4. – P. 100–105.
43. Rohan A. Formulation and evaluation of chewable tablets of ibuprofen using coprocessed excipients / A. Rohan, H. Nagesh // Indo American J. of Pharm. Research. – 2015. – Vol. 5. – P. 3150–3159.
44. Savita B. Taste masking: a novel approach for better patient compliance / B. Savita, A. Sethi, N. Mizna // J. of Pharm. and Scientific Innovation. – 2012. – №1. – P. 6–10.
45. Seong H. Frosta®: a new technology for making fast-melting tablets / H. Seong, Yourong Fu, P. Kinam // Expert Opin. Drug Deliv. – 2005. – № 2. – P. 1–10.
46. Shet N. Taste masking: a pathfinder for bitter drugs. / N. Shet, I. Vaidya // Internat. J. Pharm. Sciences Rev. Research. – 2013. – № 18. – P. 1–12.
47. Suhagiya V. Taste masking by ion exchange resin and its new applications: a review / V. Suhagiya, A. Goyani, R. Gupta // Internat. J. Pharma Science Research. – 2010. – Vol. 1. – P. 22–37.
48. Formulation development and evaluation of chewable tablet of albendazole by different techniques / L. Sukhbir, P. Bharat, K. Hitesh, P. Rahul // Internat. J. of Pharmacy and Pharm. Sciences. – 2012. – Vol 4. – P. 461–464.
49. Tabandeh H. Development and optimization of ferrous fumarate chewable tablets by simplex experimental design / H. Tabandeh, M. Erfan // Iranian J. of Pharm. Sciences. – 2013. – № 9. – P. 49–66.
50. Taste masking methods for bitter drug – a review / M. Jain, A. Pareek, G. Bagdi [et al.]. // Internat. J. of Pharmacy & Life Sciences. – 2010. – № 1. – P. 336–339.
51. Thombre R. Anti-bacterial activity of various medicinal plants against mixed dental flora. / R. Thombre, A. Khadpekar, A. Phatak // Research J. of Pharm., Biological and Chemical Sciences. – 2012. – Vol. 3. – P. 179–182.
52. Preparation and evaluation of pentoxifylline loaded chewable tablet for the treatment of peripheral vascular diseases / N. Upendra, B. Charu, K. Ashok, G. Neha // Scholars Research Library Der Pharmacia Lettre. – 2014. – № 6. – P. 58–64.
53. Vineela C. Preparation of Ibuprofen-loaded Eudragit S100 nanoparticles by Solvent evaporation technique / C. Vineela, K. Sailaja // Internat. J. of Pharma Sciences and Research. – 2014. – № 7. – P. 375–384.
54. Vishnumurthy V. Taste Masking Technologies: An Overview and Recent Updates / V. Vishnumurthy, N. Dheeraj // Internat. J. of Research in Pharm. and Biomedical Sciences. – 2012. – № 3. – P. 510–524.

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ СОЗДАНИЯ, ПРОИЗВОДСТВА И ИССЛЕДОВАНИЕ ТАБЛЕТИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Н. М. Белей¹, Т. А. Грошовый¹, С. Я. Белей²

ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МЗ Украины»¹

ООО «Тернофарм»², Тернополь

Резюме: проведен обзор литературных источников по разработке и исследованию таблеток для жевания.

Ключевые слова: таблетки для жевания.

CURRENT STATE OF CREATION, PRODUCTION AND RESEARCH TABLETTED DRUGS

N. M. Beley¹, T. A. Hroshovyi¹, S. Ya. Beley²

I. Horbachevsky Ternopil State Medical University¹

Company «Ternofarm»², Ternopil

Summary: results of literature review of chewable tablets production are presented.

Key words: chewable tablets.

Отримано 17.11.2016