

**СУЧАСНИЙ СТАН СТВОРЕННЯ, ВИРОБНИЦТВА ТА ДОСЛІДЖЕННЯ
ТАБЛЕТОВАНИХ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ**© **М. Б. Демчук, С. М. Гурєєва¹, В. П. Марценюк, Т. А. Грошовий***Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського**¹ПАТ "Фармак"***Резюме:** узагальнено літературні джерела щодо технологічних аспектів використання різноманітних матеріалів для нанесення кишковорозчинного покриття на таблетовані лікарські форми.**Ключові слова:** кишковорозчинне покриття, плівкоутворювачі, пластифікатори, поверхнево-активні речовини, пігменти, барвники.**Повідомлення 12. Характеристика матеріалів для нанесення кишковорозчинного покриття на таблетовані лікарські форми.**

Покриття таблеток оболонками має багатостороннє захисне і фізіологічне значення. Кишковорозчинні покриття захищають діючі речовини таблеток-ядра від агресивної дії шлункового соку, слизову оболонку шлунка – від подразнювального впливу активних фармацевтичних інгредієнтів, локалізують лікарські речовини у кишечнику, пролонгуючи певним чином їх дію. Забезпечують ефективний вологозахисний вплив. Полімери розділяють на такі, що забезпечують нанесення шлунковорезистентних і кишковорозчинних оболонок [1–3].

За 200-річну історію розвитку процес нанесення кишковорозчинного покриття зазнав значного прогресу як щодо обладнання, так і матеріалів, які для цього використовуються.

Метою досліджень є теоретичний аналіз зарубіжних і вітчизняних наукових досліджень щодо технологічних аспектів використання різноманітних матеріалів для нанесення кишковорозчинного покриття на таблетовані лікарські форми.

Для нанесення покриття застосовують природні речовини та синтетичні полімери. Кишковорозчинні плівкоутворювачі – органічні речовини, в основному, макромолекулярної природи, які не дисоціюють у кислому середовищі і тому не здатні до гідролізу, а в лужному середовищі утворюють набухаючі і розчинні солі [2].

Одним із перших плівкоутворювачів для утворення кишковорозчинного покриття став природний полімер – шелак. Досліджено фізичні і хімічні властивості плівок з шелаку, які відлиті із спиртових або водних розчинів. Значне підвищення швидкості вивільнення лікарської речовини з покритих пелет фіксували при збільшенні рН середовища від 2 до 6,8. Швидкість розчинення полімеру при рН 6,8 відносно низька [4].

Нанесення покриття із шелаку на гранули у кількості 5-6 мг/см² попереджувало вивільнення теофіліну у штучному шлунковому соку при рН 1,2, але не перешкоджало вивільненню при рН 7,4. Введення у склад плівки гідроксипропілметилцелюлози (ГПМЦ), полівінілового спирту або карбомера 940 пришвидшувало вивільнення теофіліну у штучному кишковому соку [5].

Досліджено розпадання омепразолу в розчинах і водних дисперсіях полімерів, які використовують для утворення кишковорозчинних покриттів (Eudragit L100, S100, АФЦ, шелак). Встановлено, що розпадання омепразолу проходить більш виражено у водних дисперсіях полімерів і визначається рН дисперсії. Шелак проявляє найменший вплив на стабільність омепразолу [25].

Для нанесення покриття широко використовують складні ефіри целюлози. Плівки на їх основі характеризуються високою водопроникністю, міцністю, сумісністю з багатьма лікарськими засобами і здатністю утворювати мікро- та наночастки [1, 6].

Особливе місце серед плівкоутворювачів займає ацетилфталілцелюлоза (АФЦ). На якість плівки АФЦ і технологічні показники покритих таблеток впливають: концентрація полімеру, товщина плівки, температура повітря у камері установаки псевдозрідженого шару і швидкості зрощення таблеток [7].

При дослідженні свіжих зразків і зразків таблеток, покритих АФЦ, які зберігалися при різних значеннях температури і вологості, встановлено, що вологість порівняно з температурою, є більш значущим параметром умов зберігання [8].

Для нанесення кишковорозчинного покриття та покриття з модифікованим вивільненням комерційно доступними для виробників є псевдо-латексна дисперсія АФЦ Aquacoat® CPD. Водні псевдолатексні колоїдні дисперсії полімерів мають низку переваг порівняно з поліме-

рами, розчиненими в органічних розчинниках. Латексні полімерні дисперсії дають можливість використовувати водонерозчинні полімери у водній системі, що дає можливість уникнути незручностей, пов'язаних із використанням систем з органічними розчинниками. Водні полімерні дисперсії мають низьку в'язкість, навіть при відносно високому вмісті полімерної фази. Однак латексні дисперсії можуть бути чутливими до факторів, що підвищують ризик незворотної коагуляції латексу: температури, зміни рН, напруги зсуву (за умови інтенсивного перемішування) та додавання електролітів або інших полімерів [9].

Основний прогрес у технології нанесення кишковорозчинного покриття пов'язаний з появою синтетичних поліметакрилатів. Висока стабільність до хімічного та атмосферного впливу, індиферентність до травних ферментів та мікробіологічної дії, незмінність властивостей плівки у процесі зберігання та постійний час розчинення покриття роблять поліакрилати незамінними у технології покритих лікарських форм [1, 10].

Для фармацевтичних цілей доступні поліметакрилати різного хімічного складу та різної розчинності під торговою маркою Eudragit. Для нанесення кишковорозчинного покриття німецька фірма Evonik пропонує співполімери аніонного характеру на основі метакрилової кислоти і метилакрилату у співвідношенні (1:1) для Eudragit L та (1:2) – для Eudragit S [11]. Марки Eudragit L 12,5 P; 12,5; L 100 розчинні в кишковому соку з рН – 6. Також застосовуються співполімери аніонного характеру на основі метакрилової кислоти і етилакрилату (1:1) у формі 30 % водної дисперсії Eudragit L 30D, порошку Eudragit L 100-55. Ці полімери забезпечують вивільнення діючих речовин у середовищі з рН – 5,5. Марки Eudragit S 12,5 P; 12,5; L 100 розчинні в кишковому соку з рН – 7 [10, 11].

Для нанесення покриття, що забезпечує пролонговане вивільнення діючих речовин із таблеток застосовують Eudragit типу RS та RL [12]. Eudragit® RL більш гідрофільний і має підвищену тенденцію до набухання у воді порівняно з Eudragit® RS. Це дає можливість контролювати вивільнення лікарської речовини не тільки товщиною плівки, але і співвідношенням Eudragit® RS та RL у її складі, яке визначає проникність плівки [12,13]. Тверді гранули співполімерів, які одержують полімеризацією у масі (Eudragit® RS/RL 100), використовують для одержання плівкового покриття, твердих дисперсій [14], мікрокапсул [15], мікросфер [16] або трансдермальних систем [17].

Внаслідок позитивного заряду Eudragit® RS/RL можуть взаємодіяти з негативно зарядженими діючими речовинами. Jenquin та McGinity [18]

встановили, що внаслідок електростатичної взаємодії вивільнення саліцилової кислоти з матричних плівок Eudragit® RL/RS відбувалося неповністю. Зворотний характер цієї взаємодії було продемонстровано пришвидшенням вивільнення лікарської речовини при зниженні рН.

Фармацевтичні виробники для нанесення плівкової оболонки застосовують 30 % дисперсію метакрилової кислоти – етилакрилату співполімеру (1:1) під торговою назвою Kollicoat MAE 30 DP [19]. Для забезпечення уповільненого вивільнення діючих речовин із ядра таблетки покривають за допомогою водної акрилової кишковорозчинної системи Acryl-EZE White (Colorcon) на основі полімеру Eudragit L100-55. До складу покриття входить тальк, який виконує функцію сепарації речовин, знижує клейкість лакової плівки, що сохне і сприяє утворенню гладкої поверхні [20].

Компанією Selectchemie AG (Швейцарія) представлено на ринку торгівлю марку SeleCoat, зокрема NAQ, на основі співполімеру метакрилової кислоти для нанесення кишковорозчинної оболонки з водного середовища [21]. Експериментальними дослідженнями встановлено технологічні режими отримання таблеток кислоти ацетилсаліцилової з тіотріазоліном, покритих кишковорозчинною оболонкою на основі SeleCoat. Отримані покриті таблетки, не розпадалися у 0,1 М розчині кислоти хлористоводневої, але розпадалися у фосфатному буферному розчині при рН 6,8 через 3 хв [22].

Авторами [23] апробовано можливість нанесення оболонки на основі Acryl-EZE на таблетки гепатопротекторної дії. Збільшення кількості покриття понад 10 % призводило до збільшення часу розпаду таблеток у середовищі з рН від 7,5 до 8.

Вивчено можливість утворення кишковорозчинного покриття на таблетках глісульфазиду з використанням водних дисперсій Eudragit L 30 D 55 та Kollicoat MAE 30 DP з додаванням різних кількостей пропіленгліколю [6].

Досліджено вплив часток лактози Pharmatose DCL11 з кишково-розчинним покриттям Eudragit S на вивільнення 4-амінопіридину з таблеток, які представлені у вигляді матриці з ГПМЦ. Встановлено, що частки лактози з кишковорозчинним покриттям при рН шлунку забезпечують зниження транспортування лікарської речовини та води у матрицю. При рН 7,4 виникає зворотний ефект [9].

Для забезпечення пролонгованого вивільнення діючих речовин, мінімізації розвитку побічних ефектів авторами [24] апробовано можливість мікрокапсулювання піроксикаму і теофіліну. Мікросфери на основі цих лікарських речовин покривали 25 % розчином рН-чутливо-

го Eudragit S 100. Вивільнення діючих речовин фіксували для обох препаратів при рН 6,5.

Встановлено, що розпадання омепразолу, покритого Eudragit RS100, залежить від кількості кислотних груп у структурі полімеру [25]. Представлені результати дослідження таблеток з плівковим покриттям 5 мг/см Eudragit S, резистентним до дії шлункового соку протягом не менше 2 год. Таблетки з покриттям 6 мг/см розпадаються при рН 7,5 протягом 30 хв [26].

Полівінілацетат та його співполімери широко використовують у технології плівкового покриття. Як полімери для нанесення покриття використовують співполімери полівінілацетату з дікарбонowymi кислотами. Таблетки, покриті кишковорозчинним покриттям, після термічної обробки характеризуються задовільною стійкістю до штучного шлункового соку та високою стабільністю при зберіганні. Співполімер фталевої кислоти, полівінілацетатфталат відомий під назвою Coateric, забезпечує вивільнення діючих речовин у середовищі з рН 5,0. Співполімер з вінілпіролідом (Kollidon VA 64) розчинний у воді та менш гігроскопічний, ніж чистий полівінілпіролідон [27]. Bothmann [28] вивчав полівінілацетат різних типів в'язкості для формування матриці для лікарських форм з пролонгованим вивільненням. При цьому було виявлено, що чим довший ланцюг полімеру, тим повільніше відбувається вивільнення лікарської речовини.

Водна полімерна дисперсія полівінілацетату Kollicoat SR 30 D призначена для створення оболонки з контрольованим вивільненням активної речовини, маскування смаку та як захисного покриття. Полівінілпіролідон та натрію лаурилсульфат додають для стабілізації дисперсії, що забезпечує високу агрегативну та седиментаційну стійкість [29]. У змішаних плівках полімер використовують для одержання особливих типів систем із контрольованим вивільненням, наприклад, для надходження у товсту кишку [30].

Також для отримання кишковорозчинного покриття апробовано використання ГПМЦ, яка модифікована тримелітовою і малеїновою кислотами при різних ступенях заміщення. Дослідження показали задовільні дані кислотостійкості тримелітату ГПМЦ. Вивільнення діючих речовин із таблеток, покритих целюлози ацетат тримелітату, розпочинається при рН 5,2 [31].

Для нанесення кишковорозчинного покриття застосовують ГПМЦ фталат з органічних розчинників під торговою маркою HP 50, HP 55, HP 55 S (фірма Shin Etsu, Японія). Ці органічні покриття забезпечують вивільнення діючих речовин у середовищі з рН 5,0-5,5. Для нанесення водного покриття на основі ГПМЦ фталат запропоновано торгіві марки HP 50 F, HP 55 F S [31].

Мікронізовані порошки ацетату-сукцинату ГПМЦ для отримання водних дисперсій відомі під торговими марками Aqoat LF, MF, HF (фірма Shin Etsu, Японія). Ці полімери забезпечують вивільнення діючих речовин при рН понад 5,0 (для Aqoat LF), більше 5,5 – для Aqoat MF, більше 7,0 – для Aqoat HF [31].

Проведено оцінку ацетату-сукцинату ГПМЦ (АСГПМЦ) як кишковорозчинного покриття. Запропоновано використовувати АСГПМЦ як носій ніфедипіну у твердих дисперсіях. Присутність АСГПМЦ забезпечує високий рівень розчинення діючої речовини з твердої дисперсії при рН 6,8 [32].

Вивчено ефективність нових кишковорозчинних полімерів – сукцинату хітозану та фталату хітозану для нанесення оболонки на таблетки диклофенаку натрію. Порівняно з хітозаном ці полімери підвищують розчинність в кишковому середовищі і знижують у кислому. Таблетки з фталатом хітозану повністю відповідають вимогам Фармакопеї США для препаратів з пролонгованим вивільненням, на відміну сукцинату хітозану. При зберіганні даних препаратів в умовах при 20 °C і вище відбувається сповільнення вивільнення диклофенаку натрію з таблеток [33].

Пластифікатори. При використанні розчинів плівкоутворювачів іноді отримують крихке, неоднорідне покриття з тріщинами. Для усунення цих дефектів додають речовини, здатні підвищувати м'якість та еластичність плівок. Молекули пластифікатора, розподіляючись і заповнюючи простір між молекулами полімеру, послаблюють сили притягання між ними. Це сприяє кращому взаємного просування молекул і відповідно підвищує еластичність. Частка пластифікатора складає від 10 до 60 % маси плівки [1, 3].

Як пластифікатори використовують невисихаючі рослинні олії, ефіри фталатів (етилфталат, діетилфталат, дибутилфталат), гліцерин, пропіленгліколь тощо. Для досягнення рівномірного розподілення плівки на таблетках-ядрах вводять спеціальні речовини, що містять ліпофільні або гідрофільні групи. До них належать твіни, спени і сульфуровані жирні спирти. Завдяки низькій летючості ці речовини можуть виконувати функції пластифікатора [10].

Несумісність пластифікатора та полімеру може викликати коагуляцію дисперсії, наприклад, для співполімерів етилакрилату та метакрилової кислоти (Kollicoat MAE 30D) [34, 35]. Таким чином, дуже важливо правильно підібрати тип та концентрацію пластифікатора.

Досліджено, що плівки АФЦ з діетилфталатом і тріетилцитратом реагують на вологість середовища. Цей фактор необхідно враховувати при розробці рецептур покриття, оскільки вологість,

крім впливу на механічні властивості, може прискорювати процес хімічного розкладу [8].

Проведено оцінку впливу концентрації тріетилцитрату як пластифікатора на вивільнення теофіліну з таблеток, покритих сумішшю Eudragit RL 30 D і Eudragit RS 30D. Встановлено, що присутність тріетилцитрату веде до прискорення вивільнення лікарської речовини, вивільняючись в середовище розчинника і створюючи шлях для дифузії лікарської речовини через плівкове покриття [36].

Поверхнево-активні речовини (ПАР). Введення водонерозчинних пластифікаторів у водні полімерні дисперсії зумовлює необхідність їх емульгування. На цьому етапі використовують сурфактанти. ПАР покращують розтікання плівкоутворюючої системи по усій поверхні таблетки-ядра, впливають на механічні властивості плівки, регулюють вивільнення лікарських субстанцій. Сурфактанти можуть впливати на коалесценцію полімеру у процесі формування покриття та протягом зберігання і, таким чином, на вивільнення лікарської речовини. Вони здатні підвищувати щільність упаковки частинок залежно від їх концентрації. Отже, щільніші плівки можна одержувати, використовуючи оптимальну концентрацію ПАР порівняно з плівками без сурфактантів [37].

Однак ПАР можуть витіснятися із полімерної плівки під час зберігання готової лікарської форми. Так, було продемонстровано витіснення ПАР "ноноксинол" з плівок Eudragit® NE 30 D 100, яке прискорюється при підвищенні температури [38]. Кристалізація сурфактанту призводить до прискорення вивільнення лікарської речовини за рахунок утворення пор [39]. Натрію лаурилсульфат та цетиловий спирт витісняються із плівок, одержаних з полімерної дисперсії Aquacoat® ECD, а швидкість цього процесу залежить від вмісту пластифікатора. Близько 2/3 натрію лаурилсульфату витісняється з плівок упродовж п'яти годин. ПАР, мігруючи на поверхню плівки, миттєво розчиняється у водному середовищі вивільнення. Цей процес може

спричинити утворення пор або вплинути на змочування полімеру і, таким чином, на стабільність профілів вивільнення при зберіганні [40].

Пігменти та барвники. Більшість плівкоутворювачів формують прозорі плівки, які легко пропускають ультрафіолетові промені, що здатні руйнувати покриття і/або лікарську речовину, яка нестійка до дії цих променів. У таких випадках раціонально ввести у склад покриття речовини – пігменти та барвники, які здатні поглинати або відбивати ультрафіолетові промені, підвищувати світлочутливість таких покритих таблеток.

Відмінними пігмент-зв'язуючими властивостями характеризуються поліметакрилати. Для нанесення "підшару" на поверхню таблеток-ядер з метою корекції кольору необхідно додавати від 2 до 3 мг/см² пігменту, що може бути включений у плівку товщиною від 10 до 15 мкм, із вмістом сухого полімеру від 1 до 1,5 мг/см² [1].

Для стабілізації латексних дисперсій, які містять пігменти або електроліти, рекомендується додавати емульгатори та стабілізатори, такі, як полісорбати, карбоксиметилцелюлоза натрію низької в'язкості, полівінілпіролідон, додецилсульфат. Залежно від виду і кількості дестабілізуючих ексципієнтів у складі системи необхідно додавати стабілізатори у кількості від 2,5 до 10 % (у розрахунку на суху масу полімеру). Стабілізуючі агенти вводять у склад аніонних латексів. Неіонні емульгатори, наприклад, етери сорбіту, використовують у процесах емульсійної полімеризації [31].

Висновки. Розглянуто основні марки плівкоутворювачів, які забезпечують утворення кишково-розчинного покриття на таблетках. Проаналізовано вплив пластифікаторів, сурфактантів, пігментів та барвників на процес формування оболонки таблеток, які забезпечують вивільнення діючих речовин у кишечнику. Вибір компонентів плівкоутворюючої системи визначається їх фізико-хімічними, технологічними властивостями, кількостями та особливістю взаємодії.

Література

1. Aqueous polymeric coatings for pharmaceutical dosage forms / edited by James W. McGinity, Linda A. Felton. – 3rd ed. – 510 p.
2. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність: навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл./ авт.-уклад.: І. М. Перцев, Д. І. Дмитрієвський, В. Д. Рибачук та ін.; за ред. І. М. Перцева. – Х. : Золоті сторінки, 2010. – 600 с.
3. Современные пленочные покрытия в технологии таблеток / К. В. Алексеев, С. А. Сизяков, Е. В. Блинс-

- кая [и др.] // Фармация. – 2009. – № 8. – С. 45–49.
4. Shellac used as coating material for solid pharmaceutical dosage forms: understanding the effects of formulation and processing variables / N. Pearnchob, A. Dashevsky, J. Siepmann [et al.] // STP pharma sci. – 2003. – Vol. 13, №6. – P. 387–396.
5. Pearnchob N. Pharmaceutical applications of shellac: moisture-protective and taste-masking coatings and extended-release matrix tablets / N. Pearnchob, J. Siepmann, R. Bodmeier // Drug Dev. and Ind. Pharm. – 2003. – Vol.29, № 8. – P. 925–938.

6. Грубник І. М. Оптимізація технології одержання таблеток антидіабетичної дії та контроль їх якості / І. М. Грубник, П. Д. Пашнев, П. П. Пашнев // Вісник фармації. – 2006. – № 3(47). – С. 22–25.
7. Roxin P. Characterization of cellulose acetate phthalate (CAP) / Pernilla Roxin, Anders Karlsson, Satish K. Singh / *Drug Dev. and Ind. Pharm.* – 1998. – Vol.24, № 11. – P. 1025–1041.
8. Karlsson A. Thermal and mechanical characterization of cellulose acetate phthalate films for pharmaceutical tablet coating: Effect of humidity during measurements / Anders Karlsson, Satish K. Singh // *Drug Dev. and Ind. Pharm.* – 1998. – Vol.24, № 9. – P. 827–836.
9. Steuernagel C.R. Latex systems for controlled release coating / C.R. Steuernagel, A.M. Ortega, J. Wallace // Boca Raton: CRC Press. – 1998. – P. 18–49.
10. Практический курс покрытия пленочной оболочкой фармацевтических дозированных форм с использованием оидрагитов Eudragit / Леманн Клаус и др. – Germany: Pharma polymers, 2002. – 199 с.
11. Технічна інформація фірми Rohm Pharma GMBH
12. Lehmann K. Acrylic lattices from redispersable powders for personal and transdermal drug formulations / K. Lehmann // *Drug Dev. and Ind. Pharm.* – 1986. – Vol.12, № 3. – P. 265–287.
13. Jambhekar S. S. Influence of formulation and other factors on the release of chlorpheniramine maleate from polymer coated beads / S. S. Jambhekar, P. J. Breen, Y. Rojanasakul // *Drug Dev. and Ind. Pharm.* – 1987. – Vol.13, № 15. – P. 2789–2810.
14. Effect of ageing on the release of indomethacin from solid dispersions with Eudragit / M. Loverich, F. Nobile, F. Rubessa [et al.] // *Int.J.Pharm.* – 1995. – Vol.131, № 12. – P. 247–255.
15. Bhanja R. In-vitro release kinetics of salbutamol sulphate microcapsules coated with both Eudragit / R. Bhanja, T. K. Pal // *Drug Dev. and Ind. Pharm.* – 1994. – Vol. № 20. – P. 375–386.
16. Radiolabelling of polymer microspheres for scintigraphic investigations by neutron activation 4. Pharmacoscintigraphic study of colon-targeted Eudragit RS-sulphapyridine microspheres in human volunteers / P. J. Watts, C. G. Wilson, M. C. Davies [et al.] // *Int. J. Pharm.* – 1994. – Vol.102, № 1-3. – P. 101–108.
17. Thassu D. Controlled transdermal mucolytic delivery systems / D. Thassu, S.P. Vyas // *Drug Dev. and Ind. Pharm.* – 1996. – Vol. 17, № 4. – P. 561–576.
18. Jenquin M. Characterization of acrylic resin matrix films and mechanism of drug polymer interactions / M. Jenquin, J.W. McGinity // *Int. J. Pharm.* – 1994. – Vol.101, № 1–2. – P. 23–34.
19. Технічна інформація компанії <http://www.pharmaingredients.basf.com/Kollicoat2012/Kollicoatmae.aspx>
20. Технічна інформація компанії <http://www.colorcon.com>
21. Технічна інформація компанії <http://retecta.com.mx/pdf/selectchemie>
22. Вивчення процесу покриття таблеток-ядер кислоти ацетилсаліцилової в комбінації з тіотріазоліном у псевдозрідженому шарі / О. В. Тригубчак, Л. І. Ку-
черенко, Г. В. Георгієвський [та ін.] // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2012. – № 1(8). – С. 78–81.
23. Дегтярьова К. О. Обґрунтування вибору захисного покриття при розробці таблеток гепатопротекторної дії / К. О. Дегтярьова, О. І. Тихонов // Сучасні досягнення фармацевтичної технології: III наук.-практ. конф., 21-23 лист. 2012р. : матеріали конф. – м. Харків, 2012. – С. 57–58.
24. Obeidat W. M. Preparation and evaluation of Eudragit S 100 microspheres as pH-sensitive release preparations for piroxicam and theophylline using the emulsion-solvent evaporation method / W. M. Obeidat, J. C. Price // *J Microencapsul.* – 2006. – №23(2). – P. 195–202.
25. Riedel A. Degradation of omeprazole induced by enteric polymer solutions and aqueous dispersions: HPLC investigations / A. Riedel, C. S. Leopold // *Drug Dev. and Ind. Pharm.* – 2005. – Vol.31, № 2. – P. 151–160.
26. Riedel A. Quantification of omeprazole degradation by enteric coating polymers: an UV-VIS spectroscopy study / A. Riedel, C. S. Leopold // *Pharmazie* – 2005. – Vol.60, № 2. – P. 126–130.
27. Moore K.L. Physicochemical properties of Opadry, Coateric, and Surelease / K.L. Moore // New York : Marcel Dekker. – 2008. – P. 303–315. (Aqueous polymeric coatings for pharmaceutical dosage forms / edited by James W. McGinity, Linda A. Felton. – 3rd ed. – 510 p.)
28. Bothmann V. Preparation of pellets in a laboratory rotor granulator / V. Bothmann, W. Schidt, W. Meehnert, K.-H. Fromming // *Pharm. Ind.* – 1994. – Vol.56, № 6. – P. 570–573.
29. Kotler K. Influence of plasticizers on the physicochemical properties of Kollicoat SR 30 D-films / K. Kotler, F. Ruchatz // *Pharm.Sci.* – 1999. – Suppl.1. – P. 4225.
30. Rock T. C. A new in-vitro test model to predict the suitability of films for colon targeting / T. C. Rock, I. Grellman, G. Schepky [et al.] // Proc. 3rd World Meeting APV/APGI, 3/6 April 2000. – Berlin, 2000. – P. 187–188.
31. Enteric coated hard gelatin capsules / edited by Karl Thoma, Karolina Bechtold. – 2000. – 17 p.
32. Evaluation of hypromellose acetate succinate (HPMCAS) as a carrier in solid dispersions / Tanno Fumie, Nishiyama Yuichi, Kokubo Hiroyasu [et al.] // *Drug Dev. and Ind. Pharm.* – 2004. – Vol.30, № 1. – P. 9–17.
33. Aiedeh K. Evaluation of chitosan succinate and chitosan phthalate as enteric coating polymers for diclofenac sodium tablets / K. M. Aiedeh, M. O. Taha, H. J. Al-Khatib // *Drug Deliv. Sci. and Technol.* – 2005. – Vol. 15, № 3. – P. 207–211.
34. Variation of composition of enteric formulation based on Kollicoat MAE 30 D / A. Floßer, K. Kotler, H.-B. Reich [et al.] // *Drug Dev. Ind. Pharm.* – 2000. – Vol.6, № 2. – P. 177–187.
35. Comparative studies with Kollicoat MAE 30 D and Kollicoat MAE 30 DP in aqueous spray dispersions and enteric coatings on highly swellable caffeine cores / C. Dangel, G. Schepky, H.-B. Reich [et al.] // *Drug Dev. Ind. Pharm.* – 2000. – Vol.26, № 4. – P. 415–421.
36. AlKhatib Hatim Samir Modelling of the effects of triethyl citrate and curing conditions on drug release from film-

coated tablets / Samir Hatim AlKhatib, Adel Sakr // Pharm. Ind. – 2005. – Vol.67, № 2. – P. 237–242.

37. Juhue D. Effect of surfactant post added to latex dispersions on film formation: A study by atomic force microscopy / D. Juhue, J.Lang // Langmuir. – 1993. – Vol.9, № 3. – P. 792–796.

38. Gopferich A. The influence of endogenous surfactant on the structure and drug release properties of Eudragit NE 30 D – matrices / A. Gopferich, G. Lee // J. Contr. Rel. – 1992. – Vol.18, № 2. – P. 1333–144.

39. Study of crystallization of endogenous surfactant in

Eudragit NE 30 D – free films and its influence on drug release properties of controlled release diphenhydramine HCl pellets coated with Eudragit NE 30 D / A.Y. Lin, N.A. Muhammad, D. Pope [et al.] // AAPS Pharm. Sci. – 2001. – Vol.3, № 2. – P. 14.

40. Properties of aqueous, plasticizer-containing ethyl cellulose dispersions and prepared films in respect to the production of oral extended release formulation / B. C. Lippold, B. H. Lippold, B. K. Sutter [et al.] // Drug Dev. and Ind. Pharm. – 1990. – Vol.16, № 11. – P. 1725–1747.

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 использования различных материалов для нанесения кишечнорастворимого покрытия на таблетированные лекарственные формы.

Ключевые слова: кишечнорастворимые покрытия, пленкообразователи, пластификаторы, поверхностно-активные вещества, пигменты, красители.

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 resources regarding technological aspects of using of different materials for forming of enterosoluble coating on the tablet dosage forms were summarized.

Key words: enteric-soluble coating, film creators, plasticizers, surfactants, pigments, dyes.