

ОСОБЕННОСТИ ТЕХНОЛОГИИ ПРОИЗВОДСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ЖЕВАТЕЛЬНЫХ РЕЗИНОК

Е.В. Блынская¹, С.В. Тишков¹, К.В. Алексеев^{1,2}, В.В. Бueva¹, А.А. Иванов¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии им. В.В. Закусова»;

Россия, 125315 Москва, ул. Балтийская, 8;

²ЧУОО ВО «Медицинский университет «Реавиз»; Россия, 107564 Москва, ул. Краснобогатырская, 2, стр. 2

Контакты: Сергей Валерьевич Тишков sergey-tishkov@ya.ru

Резинки жевательные лекарственные представляют собой твердые дозированные лекарственные формы, предназначенные для жевания в течение определенного периода времени без последующего проглатывания для оказания местного и системного действия. В данной статье описаны основные технологии получения резинок жевательных лекарственных, проведены анализ и сопоставление технологических аспектов производства. Кроме того, указаны преимущества и недостатки различных применяемых технологий, особенности применения в фармацевтической технологии, а также дополнительные технологические приемы создания модификаций высвобождения лекарственных средств из резинок жевательных лекарственных. Сделан вывод о перспективности применения различных технологий получения резинок жевательных и методов совершенствования отдельных этапов технологического процесса.

Ключевые слова: резинки жевательные лекарственные, технологии получения, метод плавления, прямое прессование

Для цитирования: Блынская Е.В., Тишков С.В., Алексеев К.В. и др. Особенности технологии производства лекарственных жевательных резинок. Российский биотерапевтический журнал 2020;19(3):21–8.

DOI: 10.17650/1726-9784-2020-19-3-21-28



SPECIAL ASPECTS OF THE TECHNOLOGY OF MEDICATED CHEWING GUM PRODUCTION

E. V. Blynskaya¹, S. V. Tishkov¹, K. V. Alekseev^{1,2}, V. V. Bueva¹, A. A. Ivanov¹

¹Research Zakusov Institute of Pharmacology; 8 Baltiyskaya St., Moscow 125315, Russia;

²“Reaviz” Medical University; Build 2, 2 Krasnobogatyrskaya St., Moscow 107564, Russia

Chewing gum medicines are solid dosage forms intended for chewing for a certain period of time without subsequent ingestion to provide local and systemic effects. This article describes the basic technologies for producing chewing gum medicinal products, analyzes and compares the technological aspects of production. In addition, the advantages and disadvantages of the various technologies used, the features of the use in pharmaceutical technology, as well as additional technological methods for creating modifications of the release of drugs from chewing gum medicinal gums are given. It is concluded that the application of various technologies for the production of chewing gums and the methods for improving individual stages of the process are promising.

Key words: chewing gum medicinal, production technology, melting method, direct compression

For citation: Blynskaya E. V., Tishkov S. V., Alekseev K. V. et al. Special aspects of the technology of medicated chewing gum production. Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Journal of Biotherapy 2020;19(3):21–8. (In Russ.).

Введение

Резинка жевательная лекарственная (РЖЛ) — относительно новая твердая дозированная лекарственная форма (ЛФ), содержащая основу жевательной резинки (гуммиоснову) с фармацевтической субстанцией (ФС) и предназначенная для жевания в течение определенного периода времени без последующего проглатывания с целью оказания местного действия в полости рта и глотке или системного действия [1]. Благодаря многим характерным преимуществам РЖЛ все чаще рассматривается как альтернатива находя-

щимся на рынке ФС и оригинальным лекарственным средствам (ЛС). Данная ЛФ приемлема в педиатрии и среди других групп пациентов, ведущих активный образ жизни [2, 3]. Один из существенных плюсов РЖЛ заключается в том, что она находится в ротовой полости продолжительное время, высвобождение ФС происходит преимущественно под действием жевательных движений пациента и, соответственно, может контролироваться им. Огромное значение жевательных резинок для местного применения обусловлено возможностью создания определенной концентрации

ФС в ротовой полости более продолжительное время по сравнению с таблетками, диспергируемыми в полости рта, жевательными таблетками, растворами для полости рта и другими жидкими ЛФ [4, 5]. Следует учитывать также необходимость расширения ассортимента существующих лекарственных препаратов (ЛП) с ЛФ, не применяемыми ранее для продления или получения патентной защиты на ЛС [6].

В настоящее время совершенствуются технологии производства РЖЛ, что облегчает разработку новых ЛП, увеличивает количество ФС, применяемых с помощью данной ЛФ, а также позволяет изготавливать жевательные резинки с заранее заданными потребительскими свойствами и модифицированным высвобождением. Используется несколько основных технологий производства РЖЛ, отличающихся температурными и механическими воздействиями на ФС и имеющих свои особенности применения, преимущества и недостатки.

Цель статьи — описание, анализ и сопоставление технологий получения РЖЛ и методов модификации высвобождения данной ЛФ, сравнение их преимуществ и недостатков, особенностей применения в фармацевтической технологии и при масштабировании производства.

Разработка составов резинок жевательных лекарственных

Резинка жевательная лекарственная состоит из ядра и сахарной или пленочной оболочки, ядро содержит вспомогательные вещества (ВВ), представленные в таблице [7].

Зачастую ядро РЖЛ имеет массу около 1 г. На него наносят покрытие в виде пленки полимера, воска, объемного подсластителя (полиолы) или более толстого слоя сахара. Основа жевательной резинки состоит из эластомеров (гуммиоснова), смол, жиров, эмульгаторов, наполнителей и иногда антиоксидантов.

Существует ряд различных коммерческих основ жевательных резинок натурального и синтетического происхождения, каждая из которых имеет различные характеристики. Все основы жевательной резинки нерастворимы в слюне и определяют важнейшие характеристики РЖЛ, включая текстуру, высвобождение, стабильность, и технологические условия производства. Кроме того, свойства готовой ЛФ зависят от количества гуммиосновы и баланса ВВ, описанных в таблице [8].

Процесс получения резинок жевательных лекарственных

Большинство РЖЛ изготавливают с использованием технологических процессов, характерных для

Компоненты резинок жевательных лекарственных

Chewing gum components

Компонент Component	Фармацевтические субстанции и вспомогательные вещества Pharmaceutical substances and excipients	Содержание в общей массе компонентов, % % of total mass
Фармацевтические субстанции Pharmaceutical substances	Витамины, оральные контрацептивы, никотин, минералы, анальгетики, антациды, миорелаксанты, антигистаминные, противоотечные, анестетики, противокашлевые, антибиотики и др. Vitamins, oral contraceptives, nicotine, minerals, analgesics, antacids, muscle relaxants, antihistamines, decongestants, anesthetics, antitussives, antibiotics, etc.	Максимум ~50 Maximum ~50
Ароматизаторы Flavors	Цитрусовые, мята перечная, анис, винтергриновое масло и синтетические ароматизаторы Citrus, peppermint, anise, wintergreen oil and synthetic flavors	1–5
Подсластители Sweeteners	Сорбит, маннит, аспартам, сахарин и др. Sorbitol, mannitol, aspartame, saccharin, etc.	30–75
Основа жевательной резинки Chewing gum base	Синтетическая (бутадиен-стирольный каучук, полиэтилен и поливинилацетат) и натуральная (чикл, нисперо, розадинья, желутонг, перилла, лечи капси, сорва и др.) Synthetic (styrene-butadiene rubber, polyethylene and polyvinyl acetate) and natural one (chicle, nispero, rosaidinha, jelutong, perilla, lechi-capsi, sorva, etc.)	20–40
Красители Colorants	Диоксид титана, натуральные пищевые красители и красители, подходящие для фармацевтического применения Titanium dioxide, natural food colorings and colorants suitable for pharmaceutical use	<1
Другие вспомогательные вещества Other excipients	Пластификаторы, эластомеры, эмульгаторы (лецитин), наполнители, текстурные агенты (тальк), покрытия и связующие агенты, пленкообразователи и др. Plasticizers, elastomers, emulsifiers (lecithin), fillers, texturing agents (talc), coatings and binding agents, film formers, etc.	0,5–5

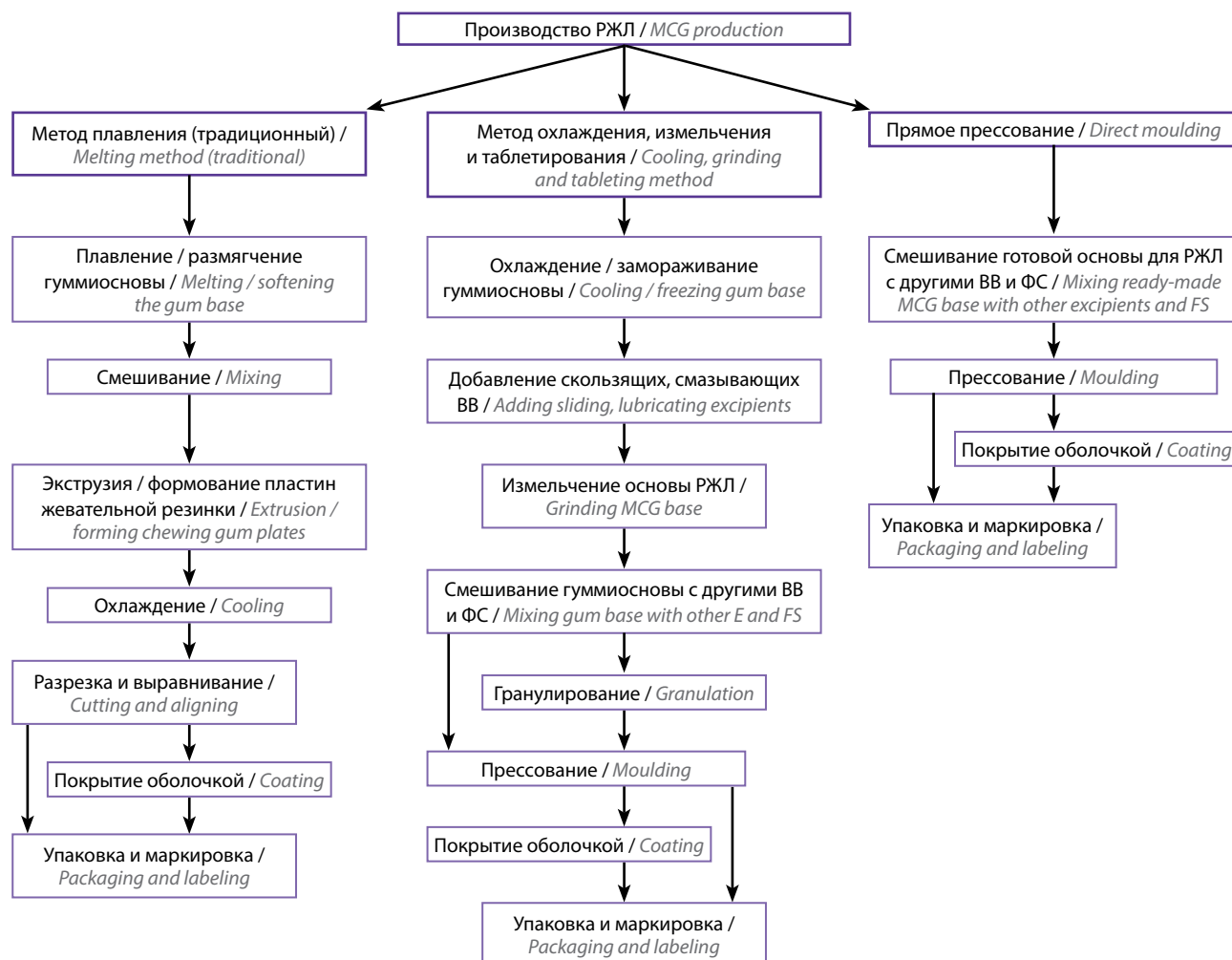


Рис. 1. Технологические схемы методов производства резинок жевательных лекарственных (РЖЛ); ВВ – вспомогательные вещества; ФС – фармацевтическая субстанция

Fig. 1. Technological schemes for medicated chewing gum (MCG); E – excipients; FS – pharmaceutical substance

кондитерских видов жевательной резинки, а технология производства – барьер для выхода на рынок многих фармацевтических компаний-производителей генериков, ограничивающий конкуренцию. РЖЛ изготавливают одним из 3 основных методов (рис. 1) [7, 9]:

- плавление (традиционное);
- охлаждение, измельчение и таблетирование;
- прямое прессование.

Выделяют также дополнительные методы получения РЖЛ с жидким внутренним наполнителем и модификацию высвобождения ФС из ЛФ с помощью комплексообразования с ионообменной смолой или циклодекстрином, а также микрокапсулирования.

Выбор метода зависит от типа жевательной резинки, ФС, ВВ и стабильности состава.

Метод плавления (традиционный)

Типичный традиционный процесс производства РЖЛ начинается с нагревания твердой основы жева-

тельной резинки, синтетические полимеры которой размягчаются или расплавляются при температурах плавления от 50 до 90 °С. На данном технологическом этапе используют котлы с паровой рубашкой или горячей водой для получения однородной жидкости, обладающей надлежащими вязкоупругими характеристиками (рис. 2) [10].

На последующих этапах смешивания температура поддерживают близкой к точке размягчения (между температурами стеклования и плавления) для сохранения эластичного состояния жидкости гуммиосновы, которая должна быть смешана с другими ВВ и ФС в течение определенного промежутка времени, с последующим добавлением ароматизаторов в конце представленного этапа технологического процесса до получения гомогенной смеси РЖЛ. Описанные процессы осуществляются в экструдерах (рис. 3) и продолжают на следующих участках производства с помощью охлаждающего транспортера, в котором происходит

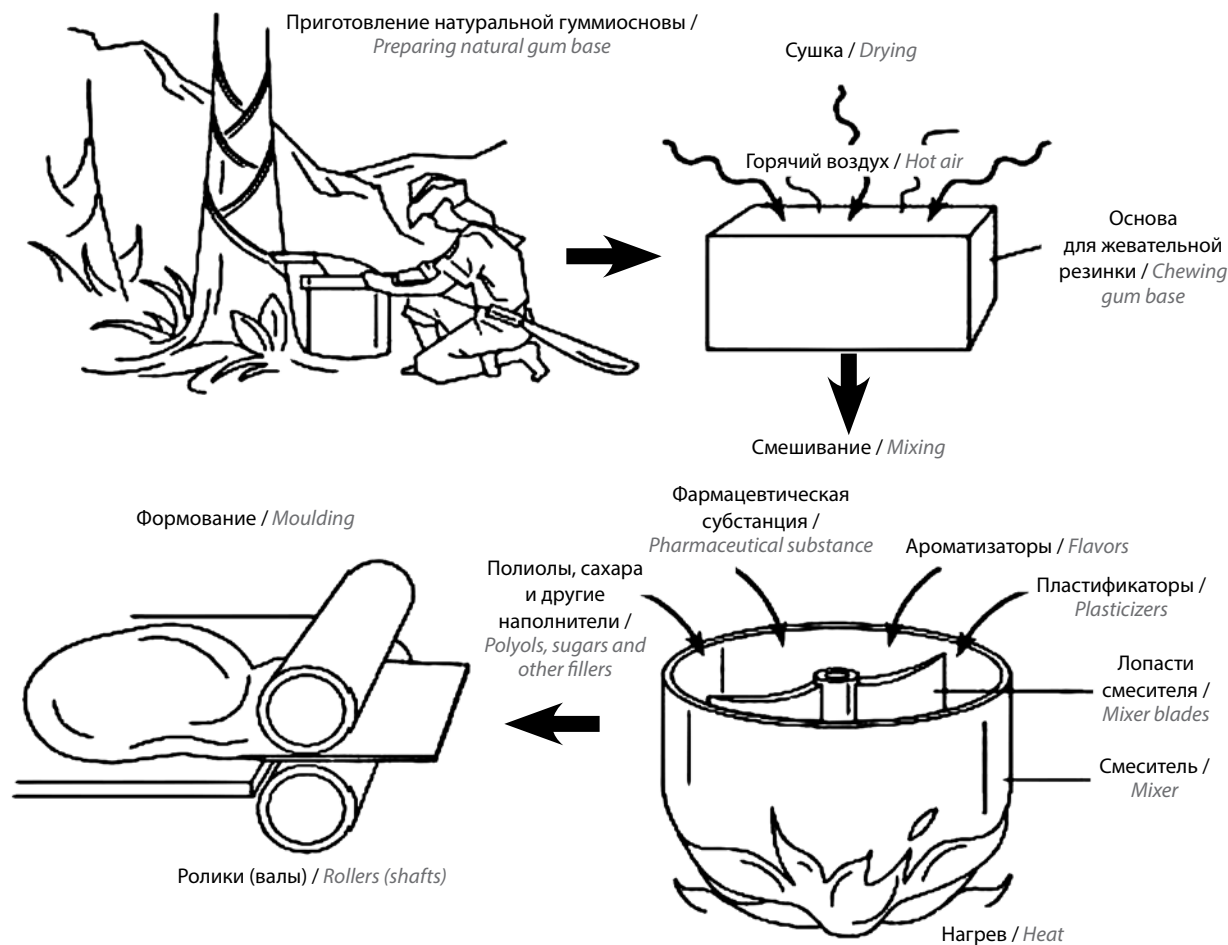


Рис. 2. Схематичное изображение традиционного метода (плавления) производства резинок жевательных лекарственных [11]

Fig. 2. Schematic traditional method (melting) of medicated chewing gum production [11]

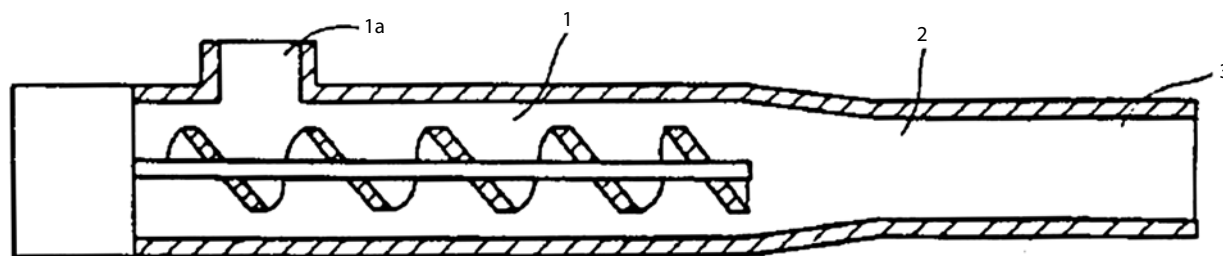


Рис. 3. Экструдер в поперечном разрезе с условными обозначениями, описанными в тексте

Fig. 3. The extruder in cross section with the symbols described in the text

уменьшение температуры вязкоупругой массы и изменяются свойства жевательной резинки, такие как эластичность и упругость. Во время охлаждения температура контролируется и понижается для формирования жевательной резинки в надрезанные пластины или жгуты, которые затем перемещаются через ряд роликов для выравнивания и сглаживания их текстуры. Затем жгуты разрезают на равные части, пластины или подушечки с твердостью по Шору от 16 до 20 ед., тип ОО (метод используется для измерения твердости низкомолекулярных материалов), которые

далее покрывают сахарным сиропом. На последних стадиях технологического процесса жевательную резинку с сахарной оболочкой покрывают тонким слоем воска и готовят для упаковки и маркировки [12].

Для процесса экструзии используют устройство, продемонстрированное на рис. 3 (экструзионная формовочная машина (1)), имеющее впускное отверстие (1a) для подачи разогретой основы жевательной резинки и выпускной канал или патрубок (3) фильеры (2); экструдер имеет лопасти, приводимые в движение двигателем. С помощью показанных лопастей

для экструзионного формования жевательная резинка выдавливается в выходной патрубок (3) фильтры (2) под давлением. Скорость смешивания ингредиентов и последующего охлаждения взаимно влияют друг на друга и на скорость экструзии РЖЛ, поэтому представленные процессы необходимо контролировать надлежащим образом [13].

Метод охлаждения, измельчения и таблетирования

При применении данного способа производства основу жевательной резинки сначала расплавляют, а затем добавляют в смеситель, содержащий некоторые другие ингредиенты жевательной резинки. Во время смешивания композицию охлаждают любым из множества процессов охлаждения. Основу жевательной резинки можно заморозить в морозильной камере при низких температурах, необходимых для достижения требуемой хрупкости. Однако предпочтительно гуммиоснову охлаждать путем контактирования ее с охлаждающим агентом (хладагентом). Хладагентом может быть любое вещество, способное снижать температуру композиции жевательной резинки до желаемой, например: криогенная жидкость, такая как жидкий азот, холодное твердое вещество (твердый диоксид углерода) или холодный газ, такой как газообразное кипение от криогенной жидкости. Данное вещество следует выбирать так, чтобы оно не взаимодействовало с композицией РЖЛ или с аппаратами для смешивания и измельчения. Кроме того, хладагент не должен образовывать при нагревании веществ, которые неблагоприятно влияют на последующую обработку гуммиоснов или представляют потенциальную угрозу безопасности пациента. Например, такой хладагент, как водяной лед, даже при охлаждении до достаточно низкой температуры не подойдет, поскольку при таянии льда образующаяся вода будет частично поглощаться композицией жевательной резинки или вызывать затруднения на следующих стадиях обработки гуммиосновы [12].

Представленный технологический процесс позволяет измельчать композицию жевательной резинки в порошок. Следует учитывать, что даже слегка охлажденная основа жевательной резинки обладает некоторой степенью хрупкости, однако для наиболее эффективного измельчения гуммиоснову охлаждают до температуры, при которой хрупкость сохраняется на последующей стадии измельчения без прилипания к измельчающему устройству. Подходящая температура частично определяется конкретным составом основы жевательной резинки, и ее легко определить эмпирически, изучая свойства охлажденной основы жевательной резинки. Предпочтительно температура должна быть ниже уровня -15°C . Альтернативно этапы охлаждения основы жевательной резинки и ее измельчения могут быть объединены в 1 стадию,

например путем охлаждения самого измельчающего устройства, контактированием с охлаждающей жидкостью (рубашкой с хладагентом или жидким азотом).

Основная сложность этапа измельчения заключается в прилипании частиц жевательной резинки к измельчающему устройству, во избежание чего добавляют ВВ, обладающие антиадгезивными свойствами, такие как фосфат щелочного металла или мальтодекстрин в количестве 2–8 % массы гуммиосновы. Кроме того, основу жевательной резинки перед стадией измельчения часто смешивают со скользящими ВВ, например с осажденным кремния диоксидом.

Возможен предпочтительный вариант осуществления данного технологического процесса путем смешивания основы жевательной резинки, твердого диоксида углерода и осажденного диоксида кремния в мельнице. Данную смесь измельчают до мелкого порошка вместе с твердым диоксидом углерода, поскольку при таком способе не происходит неблагоприятной адгезии к измельчающему устройству [14].

После осуществления данных технологических этапов к порошку основы жевательной резинки добавляют ФС, текстураторы, скользящие, смазывающие и другие ВВ, смесь гранулируют, например, в сигма-образном или высокоскоростном смесителе-грануляторе. Однако при использовании данных аппаратов порошковая смесь должна содержать достаточное количество связующего раствора для обеспечения эффективного гранулирования. Применение большого количества водных связующих нецелесообразно, так как полученная смесь обладает тенденцией к набуханию и увеличению липкости, которая снижает эффективность таблетирования. В связи с этим использование реактора с псевдоожженным слоем для смешивания и гранулирования более рационально, поскольку сводит к минимуму нежелательную агломерацию частиц гуммиосновы. Кроме того, при использовании реактора с псевдоожженным слоем температура процесса должна особенно контролироваться: в случае слишком низкой температуры гуммиоснова будет чрезмерно интенсивно агломерироваться во время распыления раствора из-за низкой скорости испарения. Если температура процесса слишком высокая, гуммиоснова может размягчиться со схожими неблагоприятными результатами, и технологические свойства, размеры полученных гранул не будут соответствовать требованиям последующего технологического процесса. Из готовых гранул впоследствии формируют РЖЛ методом прессования или любым другим способом [8].

Метод прямого прессования

При применении метода прямого прессования для получения РЖЛ используют специально разработанные основы для жевательных резинок в форме

порошка. В настоящее время на рынке представлены 2 основные марки готовых смесей для производства РЖЛ методом прямого прессования: Pharmagum® (SPI Pharma, США) [9] и Health in gum® (Cafosa, Испания) [15]. Health in Gum® относится к группе сыпучих, уплотняемых, содержащих гуммиоснову смесей для прямого прессования, разработанных компанией Cafosa Gum SAU. Данная смесь представляет собой копроцессные (совместно обработанные) основы жевательной резинки, содержащие высокий процент инертных мягких термопластичных эластомеров, смеси полиолов (сорбит/ксилит/маннит), сахаров, пластификаторов, скользящих и смазывающих ВВ. При прессовании Health in Gum® получают РЖЛ, которые по внешнему виду аналогичны таблеткам для перорального применения. Они более твердые и рассыпчатые, чем жевательные резинки, изготовленные традиционными способами, кроме того, у них отличается кинетика высвобождения ФС. Никотиновые РЖЛ, полученные прямым прессованием, имеют более высокую скорость высвобождения, чем Nicorette®, приготовленный обычным способом плавления [16]. Health in Gum® имеет 3 разновидности: HiG PWD-01, HiG PWD-03 и HiG PWD-04, отличающиеся содержанием эластомерной основы жевательной резинки: 25, 35 и 30 % соответственно [9].

Pharmagum® — другая марка готовых смесей для прямого прессования жевательных резинок, разработанная SPI Pharma. Pharmagum® представляет собой смесь полиолов и сахаров с эластомерной основой жевательной резинки. Описанная смесь характеризуется высокой степенью сыпучести, прессуемости и, соответственно, возможностью использовать стандартное оборудование для производства таблеток. Pharmagum® доступна в 3 формах, а именно: S, M, C, отличающихся количеством и видом ВВ и гуммиосновы. Например, Pharmagum® M содержит на 50 % больше эластомерной гуммиосновы по сравнению с Pharmagum® S, кроме того, Pharmagum® S состоит в основном из гуммиосновы и сорбита, а Pharmagum® M содержит гуммиоснову, маннит и изомальт. РЖЛ, изготовленные с использованием Pharmagum® M и S, похожи на таблетки по внешнему виду и характеризуются в 10 раз большей твердостью и хрупкостью при приложении давления по сравнению с жевательными резинками, полученными методами плавления. Помимо других преимуществ, представленные основы для жевательных резинок имеют более низкое содержание влаги, что увеличивает срок годности готовых ЛФ [17].

Сравнительные особенности различных методов производства резинок жевательных лекарственных

Каждый метод изготовления РЖЛ имеет свои достоинства и недостатки. Традиционный метод

(плавления) изготовления РЖЛ основан на относительно простых производственных процессах, которые отработаны на производстве кондитерских резинок жевательных и обладают определенными преимуществами при больших объемах производства. Жевательные резинки, полученные методом плавления, характеризуются оптимальными вязко-пластичными свойствами и потребительской предпочтительностью. Однако к основным недостаткам данного способа производства относятся сложность достижения высокой точности однородности дозирования ФС, текстуры и формы, а также наличие высокой температуры в технологическом процессе, что ограничивает применение термолабильных ЛС [9].

При использовании метода охлаждения, измельчения и таблетирования необходимо отметить сложность, экономическую затратность и продолжительность процесса. Использование антиадгезивных ВВ, таких как фосфаты щелочных металлов, приводит к определенным рискам ввиду несовместимости их с кислотосодержащими ионизируемыми ФС [3]. Многие из недостатков вышеупомянутых способов производства могут быть устранены путем использования готовых смесей для прямого прессования жевательных резинок, которые позволяют разрабатывать РЖЛ с использованием термо- и влажочувствительных ФС. Кроме того, данный метод более рентабелен, поскольку требует только стандартного оборудования для таблетирования. Однако следует учитывать повышение липкости и усиление трения гуммиосновы во время прессования при нагреве оборудования, следовательно, необходимо применять дополнительные смазывающие вещества (магния стеарат), снижать скорость производственного процесса или предусмотреть охлаждение таблеточного пресса.

Методы модификации высвобождения фармацевтической субстанции

Для модификации высвобождения ФС, маскировки вкуса или достижения некоторых технологических характеристик применяют следующие методы:

Комплексообразование с ионообменной смолой.

Комплексообразование липофильных ФС с ионообменными смолами, такими как полакрилин калия, обеспечивает постепенное высвобождение и маскировку вкуса ЛС. Поскольку большинство ФС имеют в своей молекуле ионные участки, заряд данных ВВ обеспечивает возможность для взаимного связывания этих компонентов и дальнейшего высвобождения полученного комплекса в слюну в неионизированном состоянии, обеспечивая таким образом маскировку вкуса. В целях комплексообразования в зависимости от природы ФС используются слабые

катионообменные или анионообменные смолы. В технологии производства РЖЛ стадия комплексобразования происходит перед основным технологическим процессом [18].

Комплексообразование с циклодекстрином. Комплексы циклодекстрина используются для повышения растворимости, стабильности и биодоступности различных ФС в ЛП, а также для маскировки вкуса определенных ЛС. Существует несколько видов циклодекстринов, относящихся к типам α , β и γ , соответственно содержащих 6, 7 или 8 единиц глюкопиранозы. Водорастворимые производные циклодекстрина, представляющие интерес для фармацевтической технологии, включают гидроксипропиловые производные β -циклодекстрина, случайным образом метилированный β -циклодекстрин и натриевую соль сульфобутилового эфира β -циклодекстрина. Гидрофильные производные циклодекстрина, такие как 2-гидроксипропил- β -циклодекстрин, считаются нетоксичными и безопасными при пероральном применении, поэтому их используют для увеличения растворимости плохо растворимых в воде ЛС. Липофильные производные циклодекстрина, такие как метилированные циклодекстрины и сульфобутиловый эфир циклодекстрина, в некоторой степени всасываются из желудочно-кишечного тракта в системный кровоток, но пероральное введение его ограничено потенциальной токсичностью. Комплексообразование с циклодекстрином проводится несколькими методами (ультразвук, сорастворение, истирание с солюбилизаторами и др.) в зависимости от свойств ФС и может представлять собой сложный многостадийный процесс, который осуществляется отдельно от основной технологии производства РЖЛ [19].

Микрокапсулирование. Микрокапсулирование водорастворимым или нерастворимым в воде полимером — успешный способ поддержания высвобождения подсластителя, ароматизатора или ФС из РЖЛ. Одним из недостатков жевательных резинок остается относительно быстрое истощение вкуса и ощущения сладости во время жевания. Потеря вкуса зачастую происходит в течение первых 3–5 мин жевания. Кроме того, важным условием изготовления РЖЛ является размер частиц любого твердого вещества, суспендированного в жевательной резинке, поскольку он должен быть менее ~100 мкм. Микрокапсулирование предполагает создание микрокапсул размерами от 1 мкм, что позволяет избежать неприятных ощущений во время жевания или риска повреждения эмали зубов.

Технологический процесс микрокапсулирования заключается в инкапсуляции мелких частиц вещества или смеси веществ, находящихся в любом агрегатном состоянии, в тонкую оболочку пленкообразующего материала. Для осуществления микрокапсулирования применяют различные технологические приемы, основанные на процессах пленкообразования в гетерогенных системах. Например, для микрокапсулирования ароматизаторов в РЖЛ часто используют метод комплексной коацервации. В представленном процессе используют водный раствор с 2 или более противоположно заряженными полимерами — один с положительным зарядом (желатин, агар), другой с отрицательным (например, карбоксиметилцеллюлоза или гуммиарабик) [20]. Описанные 2 полимера растворяют в воде, контролируя pH и температуру, добавляют маслянистое вещество (ароматизирующее масло), и молекулы полимеров образуют химически сшитую пленку оболочки вокруг каждой из масляных частиц. Полученные микрокапсулированные ароматизаторы в дальнейшем используют в технологическом процессе производства РЖЛ.

Заключение

Резинки жевательные лекарственные представляют собой альтернативную, более удобную ЛФ для перорального применения по сравнению с другими ЛС, осуществляющими транспорт ФС через слизистую оболочку полости рта. Жевательные резинки используют для местного применения и системной доставки ЛС, в настоящее время происходит увеличение потребности в расширении ассортимента РЖЛ. В соответствии с расширением ассортимента и применением новых видов ФС возрастает разнообразие технологических приемов получения ЛФ. Основные пути производства жевательных резинок включают методы плавления (традиционный), охлаждения, смешивания, прессования, а также метод прямого прессования готовых смесей основы жевательной резинки. Данные способы получения РЖЛ имеют определенные преимущества, которые позволяют применить большое количество ФС, например, в случае применения термолабильных или гидролитически неустойчивых ЛС. Кроме того, для улучшения технологических и потребительских свойств ЛФ и биодоступности ФС вводят дополнительные технологические приемы комплексообразования с ионообменными смолами и циклодекстринами, а также микрокапсулирование. В результате применения представленных технологий следует ожидать увеличения количества ЛП в форме РЖЛ.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Блынская Е.В., Тишков С.В., Алексеев К.В. и др. Применение дисперсионного анализа с целью подбора вспомогательных веществ для получения лиофилизированных таблеток ГК-2. Вестник ВГУ. Серия Химия. Биология. Фармация 2019;1:117–26. [Blynskaya E.V., Tishkov S.V., Alekseev K.V. et al. Application of dispersion analysis with the purpose of selecting subsidiary substances for obtaining lyophilized GK-2 tablets. Vestnik VGU. Seriya Himiya. Biologiya. Farmatsiya = Proceedings of Voronezh State University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy 2019;1:117–26. (In Russ.)].
- Блынская Е.В., Тишков С.В., Алексеев К.В. и др. Особенности создания методом лиофилизации таблеток, диспергируемых в полости рта. Фармация 2019;68(2):17–23. DOI: 10.29296/25419218-2019-02-03. [Blynskaya E.V., Tishkov S.V., Alekseev K.V. et al. Features of the design of freeze-dried orally disintegrating tablets. Farmatsiya = Pharmacy 2019;68(2):17–23. (In Russ.)].
- Соловьева Н.Л., Сокуренок М.С. Жевательная лекарственная резинка как перспективная система доставки лекарств (обзор). Разработка и регистрация лекарственных средств 2017; 2:90–5. [Solov'yova N.L., Sokurenko M.S. Medicinal chewing gum as a promising drug delivery system (review). Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug Development & Registration 2017;2:90–5. (In Russ.)].
- Al Hagbani T., Nazzal S. Medicated chewing gums (MCGs): composition, production, and mechanical testing. AAPS PharmSciTech 2018;19(7):2908–20. DOI: 10.1208/s12249-018-1123-z.
- Aslani A., Rostami F. Medicated chewing gum, a novel drug delivery system. J Res Med Sci 2015;20(4):403–11.
- Athanikar N.K., Gubler S.A. Process for manufacturing a pharmaceutical chewing gum. US Patent No 6322828, 2001.
- Chaudhary S.A., Shahiwala A.F. Medicated chewing gum – a potential drug delivery system. Expert Opin Drug Deliv 2010;7(7):871–85. DOI: 10.1517/17425247.2010.493554.
- Gaonkar A.G., Vasisht N., Khare A.R. et al. Microencapsulation in the food industry. A practical implementation guide. Waltham: Academic Press, 2014. P. 569.
- Guo X., Chang R.K., Hussain M.A. Ion-exchange resins as drug delivery carriers. J Pharm Sci 2009;98(11):3886–902. DOI: 10.1002/jps.21706.
- Hedges A.R. Industrial applications of cyclodextrins. Chem Rev 1998;98(5):2035–44. DOI: 10.1021/cr970014w.
- Khatun S., Sutradhar K.B. Medicated chewing gum: An unconventional drug delivery system. Int Curr Pharm J 2012;1(4):86–91. DOI: 10.3329/icpj.v1i4.10064.
- Konar N., Palabiyik I., Tokar O.S. Sagdic O. Chewing gum: production, quality parameters and opportunities for delivering bioactive compounds. Trends Food Sci Technol 2016;55:29–38. DOI: 10.1016/j.tifs.2016.07.003.
- Kraemer J., Gajendran J., Guillot A., Barakat A. Chewable Oral Drug Products. In vitro Drug Release Testing of Special Dosage Forms 2019;2:27–53. DOI: 10.1002/9781118675748.ch2.
- Makwana A., Sameja K., Raval V. et al. Chewing gum: a modern approach to oral mucosal drug delivery. Int J Pharm Res Dev 2011;4:1–16.
- Murakami S. et al. Method for manufacture of chewing gums with sectional motif patterns. US Patent No 4855146, 1989.
- Pagare P.K., Satpute C.S., Jadhav V.M. et al. Medicated chewing gum: a novel drug delivery system. JAPS 2012;2(06):40–54. DOI: 10.7324/JAPS.2012.2706.
- Rekhi G.S. Advances in solid dose oral drug delivery. ON Drug Delivery 2010;3:14–8.
- Shah K.R., Mehta T.A. Medicated chewing gum – a mobile oral drug delivery system. Int J Pharm Tech Res 2014;6(1):35–48.
- Surana A.S. Chewing gum: A friendly oral mucosal drug delivery system. Int J Pharm Sci Rev Res 2010;4(2):68–71.
- Zieschang L., Klein M., Jung N. et al. Formulation development of medicated chewing gum tablets by direct compression using the SeDeM-Diagram-Expert-System. Eur J Pharm Biopharm 2019;144:68–78. DOI: 10.1016/j.ejpb.2019.09.003.

Вклад авторов

Е.В. Блынская: разработка дизайна обзора, обобщение материала обзора;

С.В. Тишков: получение материала обзора, написание текста рукописи;

К.В. Алексеев: разработка дизайна обзора, анализ полученных данных;

В.В. Бueva: обзор публикаций по теме;

А.А. Иванов: анализ материала обзора.

Authors' contributions

E.V. Blynskaya: development of the review design, generalization of the review material;

S.V. Tishkov: obtaining review material, writing manuscript text;

K.V. Alekseev: development of the review design, data analysis;

V.V. Bueva: review of publications on the topic;

A.A. Ivanov: analysis of the review material.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.В. Тишков / S.V. Tishkov: <https://orcid.org/0000-0002-8321-6952>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 18.03.2020. **Принята к публикации:** 30.06.2020.

Article submitted: 18.03.2020. **Accepted for publication:** 30.06.2020.