

ЭМИЙН БҮРХҮҮЛ: ХЭВЛЭЛИЙН ТОЙМ СУДАЛГАА

А.Маралгуа*, Л.Марал, Б.Мөнхзаяа, Б.Бүжинлхам, Б.Сайханбаяр,
Р.Лхаасүрэн, Б.Ахшолпан
Эм судлалын хүрээлэн

*И-мэйл: maralgua@monos.mn, Утас: 80402339

PHARMACEUTICAL COATING: A REVIEW

Maralgua*, Maral L, Munkhzaya B, Bujinlkham B, Saikhanbayar P,
Lkhaasuren R, Akhsholpan B,
Drug Research Institute

*E-mail: maralgua@monos.mn, Phone: 80402339

ABSTRACT

Coating agents are used in medicine to protect tablets from air or moisture, to mask bitter tastes, or to provide special characteristics for drug release, such as enteric release. There are three main coatings: sugar coating, film coating, and enteric-coating. In this review, we discuss the status of the most commonly used pharmaceutical film coating materials and data were obtained from electronic databases such as PubMed, Google Scholar, and other scientific websites. There are various materials for creating a tablet coating, but the most commonly used material is a water soluble polymer which is used for making a water-soluble film coating.

Keywords: Coating agent, Film coating

Үндэслэл:

Бүрхүүл үүсгэгч бодисыг агаар, чийгээс хамгаалах, гашуун амтыг далдлах, бай эрхтэнд хүргэх гэх мэт зорилгоор эмэнд ашигладаг. XX зууны эхэн үе хүртэл эмийг цагаан дугариг хэлбэртэй гэж төсөөлдөг байсан.⁽¹⁾ 1842 онд анхны сахараар бүрсэн шахмалыг Францаас АНУ руу импортолжээ. 1950-иад он хүртэл сахаран бүрхүүлтэй эм нь эм үйлдвэрлэлд ихээхэн эрэлттэй байсан ⁽²⁾ ба хальсан бүрхүүлтэй шахмал, желатинин бүрхүүлтэй шахмал гэх мэтээр хөгжиж эхэлсэн байна.

Бүрхүүлтэй шахмал нь 2022 онд дэлхий зах зээлд ойролцоогоор 831 сая ам доллараар үнэлэгдэж байсан бөгөөд 2025 он гэхэд 969 сая ам доллар хүрч, 2020-2025 он хүртэл жилийн нийлмэл өсөлтийн түвшин (CAGR) 6%-иар өсөх төлөвтэй байна.⁽³⁾ Энэхүү өсөлт нь эмийн үйлдвэрлэл хурдацтай хөгжиж, шахмал хэлбэрээр үйлдвэрлэх эмийн тоо ихэсч, шахмал эм бэлдмэл хэрэглэдэг өвчтөний тоо нэмэгдэж байгаатай холбоотой юм.⁽⁴⁾

Зорилго

Шахмал эмийн бүрхүүл, бүрхүүл үүсгэгч

бодисын хэрэглээ болон тэдгээрт ашиглагддаг полимерт нэгдлүүдийг тоймлон нэгтгэх.

Хэрэглэгдэхүүн ба арга зүй

Тус судалгааг Pubmed (pubmed.ncbi.nlm.nih.gov), Google Scholar (scholar.google.com), Scopus (www.scopus.com/) болон шинжлэх ухааны бусад веб хуудас зэрэг цахим дата сангуудаас tablet coating, enteric coating, film coating түлхүүр үг ашиглан шүүлт хийж нэгтгэн эмхэтгэв.

Судлагдсан байдал

Бүрхүүл үүсгэгч бодисыг эмийн бодисын амт далдлах, гаднын хүчин зүйлийн нөлөөллөөс хамгаалах, тухайн эмэнд агуулагдах үйлчлэгч бодисыг хоол боловсруулах эрхтний аль нэг хэсэгт хүргэх, бие махбодын хүссэн хэсэгт ончлон хүргэх, уусгах зорилгоор ашигладаг.⁽⁵⁾

Хамгийн түгээмэл ашиглагддаг 3 төрлийн бүрхүүл байдаг. Үүнд:

1. Сахаран бүрхүүл
2. Гэдсэнд уусдаг бүрхүүл
3. Хальсан бүрхүүл

Шахмал эмэнд түгээмэл хэрэглэгддэг бүрхүүл үүсгэгч бодисыг хүснэгт 1-д үзүүлэв.

(7, 8, 9)

Table 1. Commonly used excipients in tablet formulation

No	Type of tablet	Examples	Typical percent
1	Sugar tablets:	Liquid glucose	10–20
		Polyvinyl acetate phthalate	28–29

2	Enteric-coating tablets:	Cellulose acetate phthalate	0.5–9.0
		Hydroxypropyl methylcellulose phthalate	
		Polyvinyl acetate phthalate	9–10
3	Film-coating tablets:	Methylcellulose	0.5–5.0
		Hydroxypropyl methylcellulose HPMC	5-10
		Sodium carboxymethylcellulose	1.0–6.0
		Hydroxypropyl cellulose	5

1. САХАРАН БҮРХҮҮЛ

1950-иад оны эхэн хүртэл сахаран бүрхүүл нь эмийн үйлдвэрт давамгайл хэрэглэгдэж байлаа. Сахаран бүрхүүл нь чийг, чийгшил, агаарын исэлдэлтээс хамгаалдаг. ⁽⁶⁾ Сахаран бүрхүүл нь

хальсан бүрхүүлтэй харьцуулахад олон үе шаттай, шахмалын жинг 30-50% нэмэгдүүлдэг. ^(7, 8)

Ихэвчлэн хэрэглэдэг 4 дамжлагын туслах бодис болон процессын талаар дор харуулав. Үүнд:

• Нягтруулах эсхүл битүүмжлэх / Sealing /

Шахмал руу ус орохоос сэргийлэхийн тулд энэ давхаргыг хэрэглэдэг. Энэ нь бүтээгдэхүүний тогтвортой байдлыг хадгалж, шахмалын үндсэн хэсгийг бэхжүүлдэг. Бүрэлдэхүүнд нь шеллак (Shellac), целлюлозацетатфталат (CAP), поливинилацетатфталат (PVAP), гидроксипропилцеллюлоз (HPC), гидроксипропилметилцеллюлоз (HPMC), zein (corn protein derivative) орно.

Жишээ нь: Поливинилацетатфталат (Polyvinyl acetate phthalate, PVAP)-ыг сахаран бүрхүүлийг нягтруулах (sealing) болон гэдсэнд уусдаг бүрхүүл үүсгэгч бодис хийхэд хэрэглэнэ. Поливинилацетатфталат нь глицерилтриацетат, триэтилцитрат, ацетилтриэтилцитрат, диэтилфталат, полиэтиленгликол 400 зэрэг хэд хэдэн полимертэй нийцдэг. Сахаран бүрхүүлд ашиглахад нягтруулах үе нь маш нимгэн байх шаардлагатай ба 6-12 давхараас бүрдэг. Фталийн ангидрид болон натрийн ацетатыг гидролизид оруулан поливинилацетатфталатыг гарган авч поливинилийн спирттэй урвалд оруулна. ^(9, 10)

11, 12)

• Дэд бүрхүүл / Subcoating /

Шахмалын ирмэгийг бөөрөнхийлөхийн тулд дэд бүрхүүлээр бүрдэг. Энэ процесст шахмалын жин мэдэгдэхүйц нэмэгддэг. Давхар бүрэхийн тулд ламинаци болон суспензийн аргыг ашигладаг. Ламинацийн арга (lamination)-аар бүрхүүл тавихын тулд сахароз, хуайс эсвэл желатин зэрэг холбох уусмалыг найруулан шахмалын гадаргууг бүрж, дараа нь кальцийн карбонат, титаны давхар исэл, кальцийн сульфат, тальк зэрэг нунтаг агуулсан материалаар бүрнэ. Дараа нь усыг ууршуулахын тулд хатаана. Суспензийн арга (suspension)-аар бүрхүүл тавихад цавуулаг суспензийг хэрэглэнэ. Үүний дараа сахарозын уусмалыг хэрэглэж, эцэст нь хатаана. Суспензийн арга автомат аргуудад илүү тохиромжтой.

• Гөлгөр болгох / Smoothing /

Будагч бодисоор шахмалыг бүрэхээс өмнө гадаргууг жигд болгох шаардлагатай. Барзгар гадаргууг тэгшлэх, шахмалын хэмжээг хүссэн хэмжээгээр нэмэгдүүлэхэд энэ аргыг ашигладаг. Титаны давхар исэл агуулсан сахарозын 70%-ийн сиропоор бүрдэг. Шахмалыг дараагийн үе шат (жишээ нь будах) -нд тохирох хүртэл жигдрүүлнэ. ⁽⁹⁾

• Будах

Будах үе шат нь шахмалын гадаад төрх, тогтвортой байдлыг сайжруулдаг. Өмнө нь сахаран бүрхүүл тавихад усанд уусдаг бодисыг ашигладаг байсан боловч энэ нь шахмалын гадаргууг жигд бус болгодог тул сүүлийн үед усанд уусдаггүй пигмент ашиглах болсон бөгөөд энэ нь шахмалын өнгөний жигд байдлыг хангадаг. ^(2, 13)

2. ГЭДСЭНД УУСДАГ БҮРХҮҮЛ

Гэдсэнд уусдаг бүрхүүл нь амаар хэрэглэсэн эмийн биохүрэхүйн хүртээмжийг сайжруулж, эсийн дотор нэвчүүлэх, биохүрэхүйг нэмэгдүүлэх болон капсултай эмийн хэлбэрээс эмийн бодисын чөлөөлөгдөлтийг хянах, ходоод гэдэсний замын тодорхой хэсгүүдэд ончлон хүргэх эм дамжуулах технологийн нэг юм.⁽¹⁴⁾

Гэдсэнд уусдаг бүрхүүлийг голчлон дараах зорилгоор ашигладаг.

- Үндсэн үйлчлэгч бодис (API)-ийн ходоодны хүчиллэг орчинд тогтвортой байдлыг хадгалах. Жишээ нь эритромицин, панкреатин, омепразол зэрэг протоны шахуургын дарангуйлагч эмүүд энэхүү ангилалд орно.
- Тухайн эмийн ходоод гэдэсний замд үзүүлэх гаж нөлөөг бууруулах: Аспирин, ибупрофен гэх мэт зарим стероид бус үрэвслийн эсрэг эмийг хэрэглэх үед гарч болох гаж нөлөөг (жишээлбэл, дотор муухайрах, ходоодны цочрол, цус алдалт) багасгах.
- Эмчилгээний тунг тогтмол хэмжээнд барих: Цусны сийвэн дэх эмийн бодисын концентрацыг тогтмол барина.

Гэдсэнд уусдаг бүрхүүлд нөлөөлөх хүчин зүйлс:

- Үндсэн үйлчлэгч бодисын шинж чанар
- Бүрхүүлийн хэмжээ. Бүрхүүл тавихад тухайн шахмалын дундаж жин нь 2-3%-иар нэмэгдсэн байна. Хэрэв эмийн бүрхүүл нь нимгэн тавигдсан бол ходоодны хүчилд уусах эрсдэлтэй байдаг бол хэт зузаан бүрэх нь эмийн бодис нарийн гэдэс рүү орох үед эмийн ялгаралтыг удаашруулдаг.
- Бүрхүүлийн нэгэн жигд байдал: Бүрхүүлийн бодис нэгэн жигд биш хугарамтгай бол тээвэрлэлт болон хадгалалтын үед хагарах, бутрах, эмтрэх эрсдэлтэй тул эм нь ходоодны хүчилд задрах эрсдэлтэй
- Полимерийн химийн шинж чанар.^(15, 16)

Гэдсэнд уусдаг бүрхүүлийн полимерууд нь рН-мэдрэмтгий байдаг ба тэдгээр нь ходоодны хүчиллэг орчинд уусахгүй, харин гэдэсний шүлтлэг орчинд уусдагаараа онцлог юм.⁽⁸⁾ Гэдсэнд уусдаг бүрхүүлийн найрлагад ордог

бодисуудад гидроксипропилметилцеллюлоз фталат (HPMCP), поливинилацетатфталат (PVAC), акрилат полимер, диэтил фталат, целлюлозацетатфталат (CAP) зэрэг орно.⁽⁴⁾ Акрилат полимер болох Eudragut нь биологийн задралд ордоггүй, шингэдэггүй, хоргүй аморф полимер юм. Eudragut E, L, S гэж байх бөгөөд Eudragit E pH ≥ 5 -д шүлсэнд эм ялгарахаас сэргийлж, амтыг дарах үйлчилгээтэй. Eudragit L pH > 6 -д уусдаг ба гэдсэнд уусдаг бүрхүүлд ашигладаг. Eudragit S pH > 7 ходоод гэдэсний замын тодорхой хэсгүүдэд ончлон хүргэхэд тус тус ашиглана.⁽¹⁷⁾

3. ХАЛЬСАН БҮРХҮҮЛ

1950-иад оны эхээр хальсан бүрхүүл гэж нэрлэгддэг шинэ төрлийн бүрхүүл гарч ирэв. Хальсан бүрхүүл нь сахаран бүрхүүлийн сул талуудыг мэдэгдэхүйц сайжруулснаар ихээхэн анхаарал татах болсон. Сахаран бүрхүүл нь ур чадвар, цаг хугацаа ихээхэн шаарддаг байсан бол хальсан бүрхүүл нь нэг үе шаттай, богино хугацаа зарцуулагддаг давуу талтай. Орчин үед хальсан бүрхүүл нь хамгийн түгээмэл хэрэглэгдэж байна. Хальсан бүрхүүлээр гэрэлд амархан шинж чанараа алддаг, исэлдүүлэгч, чийгэнд мэдрэмтгий үндсэн үйлчлэгч бодис (API) агуулсан эмийг бүрхдэг. Ингэснээр үйлдвэрлэх, хадгалахад эмийн бүтээгдэхүүний тогтвортой байдлыг хадгалдаг. Үүнээс гадна эмийн амтыг дарахад хальсан бүрхүүл ашигладаг.^(18, 19) Голчлон 20-100 мкм нимгэн полимер хальсыг шахмал дээр бүрдэг.⁽¹⁷⁾ Мөн хатуу болон зөөлөн желатинин капсулаар бүрж болдог.

Бүрэх уусмалыг бүрэгч тогоо (pan coater) дээр жигд цацаад дараа нь хатааж шахмалын гадаргуу дээр нимгэн хальс үүсгэдэг. Хальсан бүрхүүл тавихдаа ихэвчлэн дараах гурван төхөөрөмжийг ашигладаг.⁽¹³⁾

- Уламжлалт бүрэгч тогоог сайжруулсан хэлбэр /Modified conventional coating pans/
- Тоосруулан хатаах төхөөрөмж /Fluid bed equipment/
- Хажуугийн агааржуулалт бүхий бүрэгч тогоо /Side-vented pans/

Хальсан бүрхүүлийг тавих 3 арга байдаг. Үүнд:

- ❖ Органик уусгагч ашиглан бүрхүүл үүсгэх

Гидрофоб, гидрофилик полимер нь усанд бага уусдаг тул органик уусгагчийг ашигладаг. Эмийн задралыг бууруулдаг.⁽¹⁸⁾ 1950-иад оны эхээр хальсан бүрхүүлийг органик уусгагчид ууссан полимеруудыг түрхэх аргаар хийсэн бөгөөд энэ нь сахаран бүрхүүлтэй харьцуулахад боловсруулах хугацаа бага, нимгэн гөлгөр тасралтгүй бүрхүүл бэлтгэх боломж, гидролизид орох эрсдэлийг бууруулах зэрэг олон давуу талтай байв.⁽¹⁹⁾ Гэвч хүрээлэн буй орчинд сөрөг нөлөөтэй тул тэр бүр ашигладаггүй. Органик суурьтай хальсан бүрхүүлд усан суурьтай будаг, паалан / enamel / , лак / lacquers/ орж болно.⁽²⁰⁾

❖ Уусгагчгүй бүрэх арга

Дулааны арга болон уусгагч ашиглан бүрхүүл үүсгэх нь бүтээгдэхүүний тогтвортой байдал, үйлдвэрлэлийн зардал, хүрээлэн буй орчинд сөрөг нөлөөтэй, аюулгүй байдлын эрсдэлийг нэмэгдүүлэх зэрэг сул талтай. Эдгээрийг бууруулахын тулд уусгагчгүй бүрэх арга бий болсон.⁽¹⁶⁾

❖ Усанд уусдаг бүрхүүл үүсгэх

Сахаран бүрхүүлийн сул талууд нь усанд уусдаг хальсан бүрхүүлийг хөгжүүлэхэд хүргэсэн. Энэ аргын сул тал нь усыг ууршуулахад эрчим хүч, цаг хугацаа их шаарддаг мөн микробиологи хянах шаардлагатай. Гэсэн хэдий ч энэ арга нь орчин үед өргөн хэрэглэгдэж байна. Усанд уусдаг хальсан бүрхүүл нь усанд хэвийн задардаг байхаар хийгддэг ба бүрхүүлийн найрлагын хувьд тогтсон нэг найрлага байдаггүй бөгөөд шахмал бүрийн онцлогоос хамаарч өөр өөр байдаг. Түгээмэл ашигдагддаг полимерүүдэд гидроксипропилметилцеллюлоз (HPMC), поливинилпирролидон (PVP), Поливинилийн спирт (PVA),полиэтиленгликоль PEG⁽⁸⁾ орно.

Жишээ нь:

- Hypromellose, hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) нь эмийн бодисын хоол боловсруулах замд чөлөөлөгдөх явцыг хянагч, холбогч, мөн шахмал эмийн хэлбэрт бүрхүүл үүсгэгч болон капсул хийхэд хэрэглэнэ. Түүнчлэн HPMC-ын гель давхарга нь дигидромерицетины тогтвортой ялгаралтыг бий болгож, эмийн тархалтын замыг уртасгаж өгдөг.
(2, 5) Гидроксипропилметилцеллюлозыг

гарган авахад өндөр даралт температурын дор пропилен оксидыг целлюлозын спирттэй урвалд оруулж гаргаж авдаг.⁽¹¹⁾

- Ethylcellulose /Этилцелльлюлоз/ гадуур болон дотуур хэрэглэх эмийн хэлбэрт өргөнөөр хэрэглэдэг. Эмийн хэлбэрээс эмийн бодис чөлөөлөгдөх хурдыг өөрчлөх, эмийн бодисын таагүй амтыг дарах, эмийн хэлбэрийг тогтвортой байдлыг сайжруулах, матрикс хэлбэрийн шахмал гарган авах технологит өргөн ашигладаг. Этилцеллюлозыг гарган аваадаа цэвэр целлюлозыг шүлтийн уусмалаар боловсруулж хлорэтантай шүлтлэгцеллюлозыг этилжүүлээд урвалд оруулна. Хальсан бүрхүүл үүсгэх, латекс болгон хэрэглэхэд тохиромжтой бөгөөд үүнээс гадна микро хөвмөл цацлага хэлбэрт оруулан зөөвөрлөн хүргэх систем, салстын мембранд наалдамхай учир завжинд нааж хэрэглэдэг буккал эмд тохиромжтой.^(5, 21)

Дүгнэлт

Эмэнд хэрэглэх бүрхүүл үүсгэгч бодисыг янз бүрээр ангилж болох боловч ерөнхийд нь сахаран бүрхүүл, хальсан бүрхүүл, гэдсэнд уусдаг бүрхүүл гэж ангилах нь хамгийн оновчтой.

1. Сахаран бүрхүүлээр бүрэхэд Целлюлозацетатфталат (CAP), Поливинилацетатфталат (PVAP), Гидроксипропилцеллюлоз (HPC) бодисуудыг голчлон ашигладаг. Гэвч сахаран бүрхүүл нь олон үе шаттай, байгальд ээлгүй гэх мэт шалтгаанаар төдийлөн ашигладаггүй. Харин орчин үед хальсан бүрхүүлтэй шахмал болон хяналттай чөлөөлөгддөг шахмалууд илүү хөгжиж, бүрхүүлтэй шахмалын зах зээлийн дийлэнх хувийг эзэлж байна.
2. Гэдсэнд уусдаг бүрхүүл нь ходоодонд хурдан задардаг инсулин гэх мэт эмийг гэдэс рүү орохоос өмнө ходоодны хүчиллэг орчинд ялгарахаас сэргийлдэг. Гэдсэнд уусдаг бүрхүүлд Гидроксипропилметилцеллюлоз фталат (HPMCP), Поливинилацетатфталат (PVAC), Акрилат полимер зэрэг полимерүүдийг ашиглаж байна.
3. Хальсан бүрхүүл нь органик уусгагч ашиглан

бүрхүүл үүсгэх, уусгагчгүй бүрэх, усанд уусдаг бүрхүүл үүсгэх гэсэн 3 арга байдаг ба эндээс усанд уусдаг бүрхүүл үүсгэх аргыг хамгийн өргөнөөр ашиглаж байна.

Ном зүй

1. Advankar A. MR, Tambe V., Todke P., Raval N., Kapoor D., Tekade R.K. . Specialized Tablets: Ancient History to Modern Developments. In Drug Delivery Systems. 2019 Jan 1 (pp. 615-64) Academic Press.
2. Salawi A. Pharmaceutical Coating and Its Different Approaches, a Review. Polymers. 2022 Aug 15;14(16):3318.
3. Roy J. Formulated drugs 1. Woodhead Publishing Limited 2011.
3. Tablet coating market - by polymer (cellulosic, acrylic), type (film, sugar, enteric), functionality (non-functional non-modifying, functional modifying, functional non-modifying), end-user (pharmaceutical, nutraceutical), Global forecast, 2023 – 2032
4. Tablet coating market by polymer (cellulosic, vinyl, acrylic), functionality (delayed release, sustained release), type (sugar coated, film coated, enteric coated), end-user (pharmaceutical, nutraceutical) & region - Global forecast to 2025
5. Ц.Даваасүрэн., М.Итгэлт., Эмийн туслах бодис. Эрхэс хэвлэлийн газар, 2011, 40-42, 273.
6. Roy J. An Introduction to Pharmaceutical Sciences: Production. Chemistry, Techniques and Technology: Elsevier Science. 2011 Jul, 8-10
7. Aulton M, Cole G, Hogan J. Pharmaceutical Coating Technology. Taylor & Francis; 1995 Oct 27.
8. Feng H, Mohan S. Application of Process Analytical Technology for Pharmaceutical Coating: challenges, pitfalls, and trends. AAPS PharmSciTech 2020 Jul;21:1-7.
9. Kapoor D, Maheshwari R, Verma K, Sharma S, Ghode P, Tekade RK. Coating technologies in pharmaceutical product development. In Drug delivery systems 2020 Jan 1 (pp. 665-719). Academic Press.
10. Rowe RC, Sheskey P, Quinn M. Handbook of pharmaceutical excipients. Libros Digitales-Pharmaceutical Press; 2009. 198-9 p.
11. Nesbitt RU, Goodhart FW, Gordon RH. Evaluation of polyvinyl acetate phthalate as an enteric coating material. International Journal of Pharmaceutics 1985 Oct 1;26(3): 215-26.
12. Monschke M, Kayser K, Wagner KG. Processing of Polyvinyl Acetate Phthalate in Hot-Melt Extrusion-Preparation of Amorphous Solid Dispersions. Pharmaceutics. 2020 Apr 9;12(4):337.
13. Singh R, Yuan Z, editors. Process Systems Engineering for Pharmaceutical Manufacturing . Elsevier; 2018 Mar 16.
14. Wathoni N, Nguyen AN, Rusdin A, Umar AK, Mohammed AF, Motoyama K, Joni IM, Muchtaridi M. Enteric-Coated Strategies in Colorectal Cancer Nanoparticle Drug Delivery System. Drug design, Development and Therapy. 2020 Oct 21:4387-405.
15. Porter S, Sackett G, Liu L. Development, optimization, and scale-up of process parameters: pan coating. In Developing solid oral dosage forms 2017 Jan 1 (pp. 953-996). Academic Press.
16. Sonia TA, Sharma CP. Oral delivery of insulin. Elsevier; 2014 Dec 11.
17. Thakral S, Thakral NK, Majumdar DK. Eudragit®: a technology evaluation. Expert opinion on drug delivery. 2013 Jan 1;10(1):131-49.
18. Seo KS, Bajracharya R, Lee SH, Han HK. Pharmaceutical application of tablet film coating. Pharmaceutics. 2020 Sep 8;12(9):853.
19. Gaur PK, Mishra S, Gautam R, Singh AP, Yasir M. Film coating technology: Past, present and future. Journal of Pharmaceutical Sciences and Pharmacology. 2014 Mar 1;1(1):57-67.
20. Ulman A. An Introduction to Ultrathin Organic Films: From Langmuir--Blodgett to Self-Assembly. Academic press; 2013 Oct 22.
21. Liu L MT, Tendolkar A, Shlyankevich A, Giambalvo D, Baumgamer C, . The scale-up and process optimization of a ethylcellulose based functional coating and its impact on in-vitro/in-vivo release of a novel controlled release system. The 27th international symposium on controlled release of bioactive materials 2000:7-13.

УНШИН ТАНИЛЦАЖ, НИЙТЛЭХ САНАЛ ӨГСӨН:
ЭЗУ-Ы ДОКТОР (Ph.D), дэд профессор
Б.РЭНЦЭН