

1 – ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра фармацевтической технологии и биотехнологии, 400001, Россия, г. Волгоград, ул. КИМ, 20

2 – Муниципальная аптека № 38, 400131, Россия, г. Волгоград, Аллея Героев, 5

1 – State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education «Volgograd State Medical University» of the Ministry of health of the Russian Federation, Department of pharmaceutical technology and biotechnology, 20, KIM str., Volgograd, 400001, Russia

2 – Municipal Pharmacy № 38, 5, Avenue of Heroes, Volgograd, 400131, Russia

* адресат для переписки:
E-mail: avsimonyan@yandex.ru
Тел.: 8 (8442) 97 50 66

ТЕХНОЛОГИЯ КОМБИНИРОВАННЫХ ТАБЛЕТОК КИСЛОТЫ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ

А.В. Симонян^{1*}, А.А. Саламатов¹, М.А. Симонян², А.Н. Кожанова¹, Н.О. Марайкина¹, Ю.А. Попова¹

Резюме. Разработана комбинированная лекарственная форма – таблетки, содержащие по 0,25 г кислоты ацетилсалициловой и 0,1 г циквалона, соответствующие требованиям ГФ XII и ГФ XIII. Добавление циквалона дает возможность приготовить таблетки при низком давлении прессования, что позволит снизить трудо- и энергозатраты производства таблеток и увеличить срок службы пресс-инструмента.

Ключевые слова: кислота ацетилсалициловая, циквалон, комбинированные таблетки.

COMBINED ACETYLSALICYLIC ACID TABLETS TECHNOLOGY

A.V. Simonyan^{1*}, A.A. Salamatov¹, M.A. Simonyan², A.N. Kozhanova¹, N.O. Maraikina¹, J.S. Popova¹

Abstract. It was developed combined dosage form – tablets, each containing 0,25 g of acetylsalicylic acid and 0,1 g of cycvalon that meet the requirements of the State Pharmacopeia XII and State Pharmacopeia XIII. Addition of cycvalon allows to prepare tablets at a low pressure, which will reduce labor, energy costs of manufacture of tablets and to increase the service life of the press tool.

Keywords: acetylsalicylic acid, cycvalon, combined tablets.

ВВЕДЕНИЕ

Разработка технологии эффективных и практически нетоксичных лекарственных средств (ЛС) и лекарственных форм (ЛФ) на их основе является актуальной проблемой современного здравоохранения.

Кислота ацетилсалициловая (КАС) применяется в медицине в качестве противовоспалительного, жаропонижающего, анальгетического и антиагрегантного средства. Однако при ее применении наблюдаются нежелательные побочные явления: ulcerогенное действие, нарушение функции кроветворения и гепато-биллиарной системы. В настоящее время в медицинской практике широко используют различные ЛФ КАС (таблетки: обычные, шипучие, кишечнорастворимые, а также микрокапсулы). Несмотря на многообразие ЛФ КАС, до настоящего времени проблема, связанная с проявлением ее нежелательных явлений, не решена [1–3].

В связи с этим одной из актуальных задач здравоохранения является разработка технологии комбинированных ЛФ, позволяющих существенно снизить выраженность нежелательных побочных явлений КАС и улучшить технологические характеристики таблеток на ее основе.

Перспективным направлением в разработке комбинированных ЛФ является использование известного желчегонного

средства, циквалона, в качестве безопасного дополнительного вспомогательного вещества (ВВ). Кроме того, нами установлено, что циквалон обладает широким спектром фармакологической активности: антиоксидантным, антирадикальным, антиаллергическим, противовоспалительным, гастро-, гепато-, нефро-, церебро-, цитопротекторным и улучшающим мозговое кровообращение действием, при этом циквалон не обладает нежелательными побочными явлениями, а в используемых дозах не имеет противопоказаний. Циквалон относится к практически нетоксичным соединениям, так как значение его LD₅₀ определить практически невозможно, а введение максимально возможной дозы (5000 мг/кг) не вызывает гибели животных и их интоксикации [4–7]. Результаты исследований на моделях индометацинового и этанолового язвообразования в опытах *in vivo* (крысы) свидетельствуют о том, что циквалон характеризуется выраженным гастропротекторным действием, практически не уступая известному ЛС мизопростолу, но выгодно отличаясь от последнего отсутствием нежелательных побочных явлений [5].

На основании всего вышеизложенного и с учетом единого механизма развития ulcerогенного действия под влиянием нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) мы предположили, что циквалон в комбинации с НПВС в качестве ВВ может оказать и защитное действие на ор-

ганизм, снизить выраженность нежелательных побочных явлений, вызываемых НПВС.

Целью настоящих исследований является разработка технологии комбинированной ЛФ КАС с циквалонем в форме таблеток и исследование технологических характеристик целевого продукта.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалами для исследований служат субстанции КАС и циквалона [1, 4]. Циквалон синтезирован А.В. Симоняном и соответствует ФС 42-1158-86. Кроме того, материалами для исследований служат таблетки КАС различных производителей по 0,5 г:

1. ОАО «Борисовский завод медицинских препаратов» (Беларусь);
2. ЗАО «Медисорб» (Россия);
3. ЗАО «Производственная фармацевтическая компания «Обновление» (Россия);
4. таблетки КАС по 0,1 г «Тромбо АСС», покрытые пленочной кишечнорастворимой оболочкой («Ланна-хер Хайльмиттель ГмбХ», Шпоссплатц, Австрия).

Для проведения анализов нами использованы следующие реактивы и ВВ:

Реактивы

1. Кислота хлороводородная, х.ч., ГОСТ 3118-77: ООО «Компонент-Реактив» (Россия).
2. Натрия гидрокарбонат, ч., ГОСТ 2156-76: ОАО «Башкирская содовая компания» (Россия).
3. Спирт этиловый 96%, ректификат, ГОСТ 5962-67.
4. Вода очищенная, ФС 42-0324-09.
5. Кислота ледяная уксусная, х.ч., ГОСТ 61-75: ООО «Компонент-Реактив» (Россия).
6. Натрия гидроксид, ч.д.а., ГОСТ 4328-77: ООО «Компонент-Реактив» (Россия).
7. Квасцы железоммонийные 12-водные, х.ч., ГОСТ 4205-77: ООО «ТАТХИМПРОМ» (Россия).
8. Кислота салициловая, ГОСТ 624-70: ОАО «Фарм-стандарт» (Россия).

Вспомогательные вещества

1. Крахмал растворимый, ГОСТ 10163-76, в/сорт: ООО «Порецкий крахмальный завод» (Россия).
2. Тальк молотый, ТУ 21-25-161-75 ТМО: ОАО «Шабровский тальковый комбинат» (Россия)
3. Кальция стеарат, ТУ 2432-061-56856807-04: НПО «Химресурс» (Украина).

4. Целлюлоза микрокристаллическая (ЦМК), ТУ 9199-001-07508109: ООО «БиАлт» (Россия).
5. Лудипресс, НД 42-8803-05,2005: BASF (Германия).

Все таблетки приготовлены методом прямого прессования. Составы таблеток указаны в таблицах 1 и 3.

Оценка качества ЛФ осуществлена в соответствии с ГФ XII и ГФ XIII. Для количественного определения КАС, циквалона и свободной кислоты салициловой в таблетках использованы методики УФ-спектрофотометрии [1, 4, 7].

Методика количественного определения КАС. Около 0,2 г (точная навеска) порошка из 20 растертых таблеток помещают в мерную колбу вместимостью 500 мл, прибавляют около 400 мл ацетатного буферного раствора со значением pH 4,5 до растворения КАС, перемешивают и доводят объем ацетатным буферным раствором до метки. При этом в осадке остается циквалон, нерастворимый в кислой среде, и ВВ, входящие в состав таблетки. Полученную суспензию фильтруют через стеклянный фильтр № 1, отбрасывая первые порции фильтрата.

Определение содержания КАС в таблетке проводят по оптической плотности приготовленного раствора, как описано в ФС [1].

Методика количественного определения циквалона. После отделения КАС осадок на стеклянном фильтре № 1 сушат до постоянной массы. Содержание циквалона определяют по методике, описанной в информационном письме [7].

Методика количественного определения свободной кислоты салициловой в таблетках на основе КАС и циквалона.

Подготовка испытуемого раствора. Около 0,4 г (точная навеска) порошка растертых таблеток помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 10 мл 96% этанола, перемешивают 2 мин, прибавляют 2 мл 0,2% раствора квасцов железоммониевых, доводят объем раствора водой до метки, перемешивают и фильтруют через стеклянный фильтр № 1, отбрасывая первые порции фильтрата.

В качестве стандартного образца использована кислота салициловая, которая получена трехкратной кристаллизацией фармакопейной субстанции из воды.

Раствор стандартного образца. Около 0,06 г (точная навеска) стандартного образца кислоты салициловой, приготовленного как описано выше, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 96% этаноле, доводят объем раствора 96% этанолом до метки и перемешивают. К 1 мл полученного раствора добавляют 39 мл 96% этанола, 4 мл 0,2% раствора железоммониевых квасцов и доводят водой до 100 мл.

Измерение оптической плотности раствора стандартного образца проводят при длине волны 540 нм относительно 96% этанола.

Оптическую плотность исследуемого образца определяют при длине волны 540 нм относительно раствора сравнения, в котором в качестве исходной субстанции приготовлена модельная смесь без добавления КАС, содержащая циквалона – 0,1 г, крахмала – 0,03 г, талька – 0,01 г и кальция стеарата – 0,004 г.

Для анализа используют свежеприготовленные растворы.

Перечень оборудования, используемого в работе

1. Аналитические весы ВСЛ-60/0,1А: ООО «Аналит-Нева» (Санкт-Петербург, Россия).
2. Спектрофотометр СФ-56: ООО «ЛОМО-Спектр» (С.-Петербург, Россия).
3. Пресс таблеточный лабораторный с прогрессивным давлением, произведенный по проекту А.В. Симоняна Волгоградским заводом медицинского оборудования (Россия).
4. Прибор контроля истираемости таблеток серии TAR: ERWEKA GmbH (Германия).
5. Прибор контроля прочности таблеток на раздавливание серии TBH 325: ERWEKA GmbH (Германия).
6. Тестер распадаемости серии ZT 220: ERWEKA GmbH (Германия).
7. Тестер растворения DT 126 light: ERWEKA GmbH (Германия).

Тестер истираемости /
ломкости таблеток
ERWEKA TAR 220



Тестер распадаемости
ERWEKA ZT 220

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе проведены исследования по разработке технологии таблеток КАС с циквалонем. При этом состав используемых ВВ в таблетках КАС, приготовленных в соответствии с ФС 42-3254-95, не менялся.

Для сравнения приготовлены таблетки КАС аналогичного состава, но с добавлением вместо циквалона целлюлозы микрокристаллической (ЦМК) и лудипресса в качестве высокоэффективных связующих ВВ [8].

КАС легко подвергается гидролизу, поэтому для приготовления таблеток использовали метод прямого прессования, а образцы всех ВВ сушили до достижения постоянной массы: ЦМК, тальк и циквалон – при температуре 105–110 °С, кальция стеарат – при 80–90 °С, крахмал – при 50–60 °С, лудипресс – при 40 °С [8, 9].

Составы приготовленных таблеток приведены в таблице 1.

На основании проведенных исследований установлен оптимальный состав таблеток: КАС – 0,25 г, циквалона – 0,1 г, крахмала – 0,03 г, талька – 0,01 г, кальция стеарата – 0,004 г. Следует отметить, что после введения в порошковую смесь циквалона она приобретает хорошую сыпучесть (>8,5 г/с), что обеспечивает точность дозирования при таблетировании. Таким образом, установлено, что циквалон в комбинации с КАС выступает как связующее вещество. Это обеспечивает получение таблеток надлежащего качества с прочностью на раздавливание более 68 Н при диаметре ЛФ 10 мм на относительно низких давлениях прессования – 10,35 МПа. Таблетки данного состава по всем показателям соответствуют требованиям ГФ XII и ГФ XIII: средняя масса таблеток составляет 0,394 г, отклонения в массе отдельных таблеток не превышают 5% ($\pm 0,01$ г), распадаемость – 5 ± 1 мин (<15 мин), прочность на раздавливание – $69 \pm 0,99$ Н (>40 Н), истираемость – $2,5 \pm 0,08\%$ (<3%) [9]. В то же время таблетки КАС, приготовленные без добавления циквалона, даже при давлении более 1725 МПа имеют низкую прочность на раздавливание – менее 19 Н. В то же время согласно ГФ XII и ГФ XIII прочность таблеток на раздавливание при диаметре 10 мм должна составлять не менее 40 Н.

Таблетки КАС, приготовленные с использованием традиционных связующих ВВ – ЦМК или лудипресса, не соответствуют требованиям ГФ XII и ГФ XIII по показателю прочности даже при относительно высоких давлениях прессования – 20,7 МПа.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что применение циквалона в технологии таблеток КАС позволяет значительно снизить энергозатраты таблеточных машин и увеличить сроки их эксплуатации.

Дальнейшие исследования направлены на изучение влияния циквалона на технологические характеристики таблеток КАС промышленного производства.

На первом этапе нами проведена оценка качества данных таблеток в соответствии с ГФ XII (таблица 2).

Анализ результатов проведенных исследований (таблица 2) свидетельствуют о том, что эти таблетки по всем основным показателям соответствуют требованиям ГФ XII и ГФ XIII.

Таблица 1.

Технологические характеристики таблеток КАС различных составов

№ п/п	Состав на 1 таблетку, г	Рабочее давление прессования, МПа	Прочность на раздавливание, Н	Истираемость, %
1	2	3	4	5
1.	КАС, крахмал, тальк, кальция стеарат (0,25:0,044:0,006:0,004)	17,25	18±0,3	24,5±1,1
2.	КАС, циквалон, крахмал, тальк, кальция стеарат (0,25:0,1:0,04:0,01:0,004)	13,8	58±0,91	3,5±0,1
3.	КАС, циквалон, крахмал, тальк, кальция стеарат (0,25:0,05:0,04:0,01:0,004)	13,8	40±0,78	4,5±0,15
4.	КАС, циквалон, крахмал, тальк, кальция стеарат (0,25:0,1:0,03:0,01:0,004)	10,35	69±0,99	2,5±0,08
5.	КАС, циквалон, крахмал, тальк, кальция стеарат (0,25:0,05:0,03:0,01:0,004)	10,35	50±1,3	2,5±0,08
6.	КАС, циквалон, крахмал, тальк, кальция стеарат (0,25:0,1:0,02:0,01:0,004)	10,35	59±1,6	3,6±0,12
7.	КАС, циквалон, крахмал, тальк, кальция стеарат (0,25:0,05:0,02:0,01:0,004)	10,35	60±1,8	4,7±0,15
8.	КАС, ЦМК, крахмал, тальк, кальция стеарат (0,25:0,25:0,03:0,01:0,004)	20,7	37±0,74	12,2±0,37
9.	КАС, ЦМК, крахмал, тальк, кальция стеарат (0,25:0,2:0,03:0,01:0,004)	20,7	28±0,52	14,6±0,44
10.	КАС, ЦМК, крахмал, тальк, кальция стеарат (0,25:0,15:0,03:0,01:0,004)	20,7	29±0,64	17,4±0,51
11.	КАС, лудипресс, крахмал, тальк, кальция стеарат (0,25:0,25:0,03:0,01:0,004)	20,7	49±1,6	6,9±0,21
12.	КАС, лудипресс, крахмал, тальк, кальция стеарат (0,25:0,2:0,03:0,01:0,004)	20,7	47±1,8	8,3±0,25
13.	КАС, лудипресс, крахмал, тальк, кальция стеарат (0,25:0,15:0,03:0,01:0,004)	20,7	39±0,94	13,7±0,41

Таблица 2.

Технологические характеристики таблеток КАС промышленного производства

Наименование таблеток*	Средняя масса и отклонение по массе таблеток, г	Распадаемость, мин	Прочность на раздавливание, Н	Истираемость, %
Образец 1	0,599±0,029	<1	79±1,9	0,29±0,004
Образец 2	0,553±0,025	<1	88±2,2	0,59±0,009
Образец 3	0,603±0,029	<1	129±4,1	0,65±0,02
Образец 4	0,216±0,011	Не распадаются в течение 1 ч в 0,1 н растворе HCl и распадаются в течение 8±1 мин в 1,5% растворе NaHCO ₃	157±4,9	0,07±0,003

Примечание: *нумерация образцов таблеток соответствует таковой, указанной в разделе «Методика исследований».

С учетом полученных данных о связывающей способности циквалона (таблица 1) исследовано его влияние на свойства таблеток от разных производителей по следующей схеме (таблица 3):

- 1 – готовые таблетки измельчают (образцы № 1–4);
- 2 – к каждому образцу измельченных таблеток добавляют циквалон в соотношении 0,3 г : 0,1 г соответственно;
- 3 – готовят модельные таблетки диаметром 10 мм при разных давлениях прессования;
- 4 – проводят анализ их технологических характеристик.

Как видно из полученных данных, добавление циквалона позволяет во всех случаях получить таблетки, соответствующие требованиям ГФ XII и ГФ XIII, при давлениях прессования 15,52–17,25 МПа. В то же время без добавления циквалона модельные таблетки КАС при тех же величинах давления прессования не соответствуют требованиям ГФ по показателю прочности на раздавливание и истираемость. При этом следует обратить внимание на то, что исходные таблетки КАС исследуемых образцов характеризуются высокими показателями прочности на раздавливание – более 78 Н и истираемость – менее 2% (таблица 2). Такие показатели качества таблеток достигаются при исполь-

Таблица 3.

Технологические характеристики модельных таблеток КАС, приготовленных из промышленных образцов

Приготовленные таблетки*	Рабочее давление прессования, МПа	Средняя масса таблеток и отклонение в массе отдельных таблеток, г	Распадаемость, мин**	Прочность на раздавливание, Н	Истираемость, %
Таблетки образца 1; То же с циквалоном	20,7 15,52	0,394±0,017 0,398±0,015	<1 <1	39±0,85 79±1,8	13±0,39 1,95±0,06
Таблетки образца 2; То же с циквалоном	20,7 15,52	0,391±0,012 0,394±0,018	<1 <1	50±1,4 59±1,6	11±0,25 2,65±0,04
Таблетки образца 3; То же с циквалоном	20,7 15,52	0,394±0,018 0,396±0,018	<1 <1	46±1,4 60±2,7	13±0,25 2,65±0,04
Таблетки образца 4; То же с циквалоном	20,7 17,52	0,399±0,014 0,394±0,016	<1 <1	45±1,3 58±2,6	10±0,25 2,25±0,05

Примечание: *нумерация образцов таблеток соответствует таковой, указанной в разделе «Методика исследований»;
**определение распадаемости таблеток проведено в воде очищенной.

зовании крайне высокого давления прессования, составляющего, согласно литературным данным, более 75,05 МПа [3].

Таким образом, исследовано влияние циквалона на технологические характеристики модельных таблеток, приготовленных из субстанции КАС и таблеток промышленного производства. Установлено, что использование в технологии целевого продукта циквалона в количестве 0,1 г на 0,4 г таблетлируемой массы позволяет получить таблетки, соответствующие требованиям нормативной документации (НД), при относительно невысоких значениях давления прессования – не более 17,25 МПа.

На этом основании ЛС циквалон можно рекомендовать в технологии таблеток КАС в качестве безопасного эффективного связывающего вещества.

Дальнейшие исследования посвящены разработке методов количественного содержания КАС и циквалона в приготовленных комбинированных таблетках (см. таблицу 1, состав 4).

Результаты анализов приведены в таблицах 4 и 5. Установлено, что содержание КАС составляет 249,8±4,08 мг, а циквалона – 98,57±1,11 мг в 1 таблетке.

Одним из важных показателей стабильности КАС и ЛФ на ее основе является отсутствие в них свободной кислоты салициловой. Исследования показали, что содержание кислоты салициловой в свежеприготовленных таблетках, а также в ЛФ при хранении в течение 1 года (срок наблюдения) при комнатной тем-

пературе в банке светозащитного стекла, герметично укупоренной навинчиваемой крышкой, составляет 0,075±0,002 мг в 1 таблетке (P=95%). Полученные результаты соответствуют требованиям НД (не более 0,125 мг в 1 таблетке) [2].

Таблица 4.

Результаты количественного определения КАС в комбинированных таблетках КАС

№ п/п	Навеска растертых таблеток, г	$D_x,$ $\lambda_{\max}=265 \text{ нм}$	Содержание АСК в 1 таблетке, мг
1	0,20050	0,47153	246,96
2	0,20190	0,47899	249,13
3	0,20080	0,47796	249,95
4	0,1930	0,46034	250,47
5	0,19990	0,47777	250,98
6	0,20010	0,47886	251,29
Статистическая обработка метода анализа		$f=5$; $\langle x \rangle=249,8 \text{ мг}$; $s^2=2,519$; $s=1,587$; $P=95\%$; $t(95\%, 5)=2,57$; $\Delta x=4,08$; $\epsilon=1,63\%$	

Таблица 5.

Результаты количественного определения циквалона в комбинированных таблетках КАС

№ п/п	Навеска растертых таблеток, г	$D_{x'}$ $\lambda_{\max}=386 \text{ нм}$	Содержание циквалона в 1 таблетке, мг
1	0,20195	0,48389	97,79
2	0,20200	0,48693	98,38
3	0,20350	0,49173	98,62
4	0,20010	0,48409	98,74
5	0,20335	0,49274	98,89
6	0,20140	0,48840	98,97
Статистическая обработка метода анализа		$f=5$; $\langle x \rangle=98,57 \text{ мг}$; $s^2=0,187$; $s=0,433$; $P=95\%$; $t(95\%, 5)=2,57$; $\Delta x=1,11$; $\varepsilon=1,13\%$	

Таким образом, ЛС циквалон, обладающее широким спектром фармакологической активности, можно использовать и как связывающее ВВ в технологии таблеток.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучено влияние циквалона на показатели качества модельных таблеток, приготовленных из субстанции кислоты ацетилсалициловой и таблеток промышленного производства. Установлено, что использование в технологии целевого продукта циквалона в количестве 0,1 г на 0,4 г таблетлируемой массы позволяет получить таблетки, соответствующие требованиям ГФ XII и ГФ XIII, при относительно невысоких давлениях прессования – не более 17,25 МПа. На этом основании разработаны комбинированные таблетки, содержащие по 0,25 г кислоты ацетилсалициловой и 0,1 г циквалона. Установлено, что приготовленные таблетки по всем показателям соответствуют требованиям ГФ XII и ГФ XIII и характеризуются стабильностью при хранении в течение 1 года (срок наблюдения).

Разработанная комбинированная лекарственная форма может быть использована в качестве жаропонижающего, анальгетического, противовоспалительного средства и, возможно, позволит снизить нежелательные побочные явления, связанные с приемом кислоты ацетилсалициловой и других нестероидных противовоспалительных средств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ацетилсалициловая кислота субстанция. ФСП 42–12535–02. 06.06.2002. Chimprod Co. Румыния.
2. П.С. Лагута, Ю.А. Карпов. Аспирин: история и современность // Русский медицинский журнал. 2012. № 25. С. 1256–1263.

3. Патент 2099058 РФ; МПК7 А61К31/616, А61К9/20, А61J3/10. Способ получения быстрорастворимой таблетированной формы ацетилсалициловой кислоты / А.В. Душкин, Н.В. Тимофеева. – № 2000104050/14; заявл. 17.02.2000.
4. ФС 42–1158–86. Циквалон: субстанция-порошок (пакеты полиэтиленовые двухслойные) 10 кг.
5. А.В. Симонян, Т.В. Агаркова, М.В. Черников. Гастропротективная активность циквалона // Фармация. 2011. № 4. С. 46–48.
6. А.В. Симонян, А.А. Аванесян, М.А. Симонян. Комбинированные лекарственные формы для лечения заболеваний, связанных с нарушением иммунного статуса // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2015. № 11 (2). С. 218–224.
7. А.В. Симонян, М.А. Симонян. Новые аспекты применения в медицинской практике желчегонного средства циквалон: Информационное письмо. – Волгоград. 2011. 50 с.
8. И.В. Воскобойникова, С.Б. Авакян, Т.А. Сокольская и др. Современные вспомогательные вещества в производстве таблеток. Использование высокомолекулярных соединений для совершенствования лекарственных форм и оптимизации технологического процесса // Хим.-фарм. журн. 2005. Т. 39. № 1. С. 22–28.
9. Государственная фармакопея Российской Федерации. XII издание. – М.: Издательство «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», 2008. Т. 1. 704 с.; Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII изд. – М. URL: <http://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/11/materialy-po-deyatelnosti-deparatamenta/stranitsa-856/spisok-obschih-farmakopeynyh-statey> (дата обращения 20.01.2016).



Тестер растворения ERWEKA DT 126 light