

**СУЧАСНИЙ СТАН СТВОРЕННЯ, ВИРОБНИЦТВА ТА ДОСЛІДЖЕННЯ  
ТАБЛЕТОВАНИХ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ****© О.І. Онишків, Н.М. Белей, В.М. Коваль, А.І. Денис, О.А. Мельник,  
О.З. Зворська, Н.О. Зарівна, Т.А. Groшовий***Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського***Повідомлення 3. Використання різних видів допоміжних речовин при одержанні таблеток методом пресування з попереднім гранулюванням**

На сьогодні більшість лікарських препаратів випускають у вигляді твердих лікарських засобів, а саме у таблетованій формі. В Україні, як і в усьому світі, ця лікарська форма (ЛФ) займає перше місце.

Особливу увагу при створенні таблетованих лікарських засобів (ТЛЗ) із заданими біофармацевтичними параметрами приділяють науково обґрунтованому вибору прийнятних технологічних схем виробництва, які забезпечують потрібну надійність у відтворенні заданої якості готового продукту. Вибір оптимальної технології виробництва таблеток залежить від фізико-хімічних та фармако-технологічних властивостей лікарських речовин (ЛР), їх кількості у складі таблетки, сумісності з допоміжними речовинами (ДР), стійкості до дії чинників зовнішнього середовища та ін.

Більшість лікарських речовин не мають властивостей, які б забезпечили їх безпосереднє пресування, тому часто при виробництві твердих лікарських форм використовують попереднє гранулювання, за допомогою якого таблетованій масі надають необхідних фармако-технологічних властивостей [20]. Зокрема, збільшення насипної маси і густини, покращення плинності забезпечує точність дозування та однорідність маси таблеток. Тому даний метод використовують для усіх порошкоподібних речовин, якими б незадовільними технологічними властивостями вони не володіли [8, 57].

Незважаючи на те, що даний метод є трудомістким та високовартісним, він знайшов широке використання у промисловому виробництві, оскільки використання методу пресування з попереднім гранулюванням передбачає можливість поєднання у ТЛЗ компонентів із різними властивостями, які не піддаються прямому пресуванню, а також виготовлення ТЛЗ із контрольованим вивільненням діючих речовин. Метод пресування з попереднім гранулюванням передбачає використання різних ексципієнтів, за

допомогою яких масі для таблетування надаються необхідні фармако-технологічні властивості, які забезпечують точність дозування, механічну міцність, здатність до розпадання і стабільність таблеток у процесі зберігання; спрощення технології отримання та механізації процесів виготовлення; можливість створення ряду нових, більш ефективних ТЛЗ; сприяють оптимальній доставці, абсорбції та вивільненню активних речовин [15, 40, 57].

Як ДР можуть використовуватися речовини, які є фармакологічно індиферентними, хімічно інертними, технологічно ефективними, не мають шкідливого впливу на організм, не погіршують якість таблеток при виготовленні, транспортуванні, зберіганні і вживанні [12, 52].

На сьогодні існує широкий асортимент (близько 6 000 найменувань) допоміжних речовин, які використовують при виготовленні твердих лікарських форм, зокрема, таблеток. Залежно від фізико-хімічних властивостей ЛР, методу отримання таблеток, рекомендованих дозувань і цілого ряду інших факторів, використовують ДР, які відіграють різну роль: наповнювачів, розпушувачів (дезінтегратори), антифрикційних (ковзкі, змашувальні) речовин, коригентів смаку і запаху, регуляторів динаміки вивільнення лікарських речовин (ЛР), барвники та ін. Однак чіткого їх розподілу на групи немає, оскільки одні і ті ж речовини можна віднести до декількох груп одночасно [6].

Всі параметри якості лікарського засобу тією чи іншою мірою залежать від допоміжних речовин, які входять до його складу, тому велику увагу приділяють їх оптимальному науково обґрунтованому підбору.

Для отримання необхідної середньої маси таблетки, а також забезпечення технологічних властивостей маси для таблетування вводять наповнювачі, які повинні володіти необхідними технологічними властивостями з метою покращення швидкості вивільнення, повноти всмоктування ЛР, їх стабільності [17, 43]. До них належать такі нерозчинні сполуки, як кальцію дигідрат, кальцію фосфат двозаміщений і тризаміщений, кальцію карбонат, крохмаль, мо-

дифіковані крохмалі, мікрокристалічна целюлоза, розчинні сполуки – декстроза, цукор молочний, сахароза, маніт, сорбіт та ін. [48, 57].

У виробництві таблеток широко використовують лактозу. Завдяки ряду переваг, а саме – природному походженню, стабільності при зберіганні, економічній доступності – її часто включають у склад багатьох прописів. Результати вимірювання швидкості вивільнення кислоти аскорбінової із гранул з різними допоміжними речовинами показали, що додавання лактози до порошкової маси збільшує повноту вивільнення ЛР, а також забезпечує таблеткам необхідну середню масу [14, 35].

Публікації останніх років, свідчать про те, що лактоза може активно впливати на фармакокінетику і активність деяких ЛР. В результаті комплексотворення вона знижує терапевтичний ефект ізоніазиду. В присутності лактози посилюється швидкість всмоктування тестостерону, а також вивільнення фенобарбіталу із твердих ЛФ [19].

Ще одним наповнювачем, який широко використовується при виготовленні таблеток методом пресування з попереднім гранулюванням, є мікрокристалічна целюлоза (МКЦ). На ринку допоміжних речовин присутні різні марки МКЦ багатьох фірм (Blanver Farmoquimica, J. Rettenmaier & Sohne, FMC, Wei Ming Pharmaceutical Mfg, Mingtai Chemical тощо), які розрізняють за розміром частинок та вмістом вологи. При виготовленні таблеток методом пресування з попереднім зволоженням найчастіше використовується МКЦ 101, оскільки вона покращує фізико-хімічні та фармако-технологічні властивості таблеток. Так, введення МКЦ 101 до складу таблеток з обніжжям бджолиним та “Муміфер” дозволило отримати ЛФ із задовільним зовнішнім виглядом, стійкістю до роздавлювання та розчинністю [4, 32].

Також як структуроутворюючу речовину можна використовувати сахарозу, введення якої у пропис таблеток рутану та бромкамфори дало змогу отримати таблетки, які відповідають вимогам Державної Фармакопеї України (ДФУ) [18, 30]. Недоліком ж даного ексципієнта є те, що таблетки, до складу яких входить сахароза та речовини лужного характеру, мають властивість змінювати колір, а також погіршується їх здатність до розпадань при тривалому зберіганні [48].

Для підвищення фізико-хімічних та фармако-технологічних властивостей таблеток до їх складу вводять також і комбінації двох і більше наповнювачів. Так, при використанні лактози в суміші із МКЦ вдалося розробити оптимальний склад таблеток пентоксифіліну [15] та таблеток з гіпоглікемічною дією “Глісульфазид” [10].

Використання сорбіту як структуроутворюючого компонента при оптимізації складу таблеток-ядер тинідазолу дало змогу отримати таблетки із відмінними показниками якості. Сорбіт, поряд із доброю здатністю до пластифікації, володіє високою пресованістю і вологостабілізацією, корегуванням смаку. Він покращує змочуваність грануляту, має здатність знімати статичну напругу і знижувати час розпадань таблеток за рахунок доброї розчинності. Експериментальні дослідження показали, що сорбіт не лише сприяв формуванню пластичних, із відмінною пресованістю, але дозволив отримати таблетки з чіткими, рівними краями і високою стійкістю до роздавлювання і стираністю [11].

Як наповнювачі використовують інші природні цукри, а саме – маніт та фруктозу. Розробляючи склад таблеток на основі компонентів “Сухой мікстури від кашлю” з метою забезпечення необхідних технологічних властивостей маси для таблетування як структуроутворюючу речовину використовували фруктозу [25]. Маніт має приємний солодкуватий присмак, тому його використовують, як правило, у жувальних таблетках або таблетках для розжовування, також його вводять до складу ТЛФ, які містять вологочутливі компоненти [48].

Використання при розробці оптимального складу ЛФ таких нерозчинних неорганічних сполук, як фосфат кальцію двозаміщений та кальцію карбонат, на сьогодні не знайшло широкого застосування. Використання фосфату та карбонату кальцію в ролі наповнювачів вимагає обов'язкового додавання розпушувачів, оскільки вони сприяють цементації [48].

Важливою групою ДР є розпушуючі речовини. Вони забезпечують розпадань таблетки в шлунково-кишковому тракті, сприяючи вивільненню ЛР з таблетованої ЛФ та її кращій біодоступності [45]. За механізмом руйнування таблетки розпушувачі поділяються на газоутворюючі (суміші натрію гідрокарбонату з лимонною або винною кислотами, кальцію карбонату з лимонною кислотою), набрякаючі (амілопектин, ультраамілопектин, бентоніти, альгінова кислота та її солі, агар-агар, желатин, крохмаль) і ті, що покращують змочування частинок (твіни, крохмаль, цукор, глюкоза) [33, 42].

Збільшити біодоступність нерозчинних і погано розчинних у воді ЛР дозволяє використання супердезінтегрантів – це ряд поперечноз'язаних полімерів. Ця група речовин поглинає вологу при змочуванні, що зумовлює дезінтегруючий ефект, і при цьому зберігається їх початкова структура. Також супердезінтегранти коректують негативний вплив несистемних антацидів, а також гідрофобних лубрикантів на

дезінтеграцію таблеток і біoadгезію ЛР. Вони мають здатність суттєво покращувати такі показники якості, як твердість і міцність таблеток [7, 31]. До них належить натрієва сіль поперечнозв'язаної целюлози – натрій карбоксиметилцелюлоза, натрієва сіль поперечнозв'язаного крохмалю – натрій гліколят крохмаль, поперечнозв'язаний полівінілпіролідон (ПВП) і його похідні: Kollidon, Polyplasdone [24].

Натрій кроскармелоза як високомолекулярна сполука гідрофільного характеру має здатність до швидкого водопоглинання і набрякання із збільшенням об'єму. Це робить її ефективним супердезінтегрантом. При розробці складу таблеток вона забезпечує необхідний час розпадання [21, 23, 24, 31], а також покращує плинність маси для таблетування за рахунок вирівнювання жорсткості поверхні гранул через велику дисперсність частинок [14].

Колідони марок CL і CL-M – є білими або майже білими порошками з великою площею поверхні без смаку і запаху. Вони, особливо Колідон CL, володіють дуже доброю плинністю. Їх називають найчастіше кросповідон, а також кросполівідон, нерозчинний полівідон, нерозчинний ПВП, зшитий ПВП. Однією з основних особливостей кросповідонів є їх повна нерозчинність у всіх стандартних розчинниках. Ці продукти відрізняються фізичними характеристиками: особливо за насипною щільністю, набряканням і розміром частинок [5].

При виготовленні таблеток важливе значення має розмір частинок допоміжних речовин. Відомо, що великий вміст дрібних фракцій погіршує сипучість, великі частинки сприяють розшаруванню маси і нерівномірному розподіленню компонентів в таблетках. У кросповідонів вміст частинок розміром приблизно 50 мкм становить 60 %, вміст частинок розміром менше 250 мкм – мінімально 95 %. 90 % частинок Колідону марки CL-M має розмір, що не перевищує 15 мкм. При введенні їх до складу таблеток дозволяє звести до мінімуму зміни на їх поверхні, що виникають в результаті впливу атмосферної вологи і набрякання [38].

Однією з найбільш важливих характеристик Колідону CL, що визначає галузь його використання, є здатність набрякати прогнозованим чином без утворення гелю. Тиск набрякання для нерозчинного Колідону змінюється залежно від його типу. Значення даного процесу у воді приблизно в 2 рази перевищує те ж значення для тонкоподрібненого Колідону CL-M. Ідеальним розміром частинок для забезпечення найбільшого тиску набрякання має фракція Колідону CL з частинками, розмір яких лежить в межах 106-125 мкм [39].

Колідони марок CL і CL-M утворюють комплекси або асоціати з великою кількістю ЛР залежно від хімічної структури останніх, що забезпечує збільшення швидкості їх розчинення. В даному випадку утворення комплексів є зворотним процесом і, до того ж, вони не утворюються в лужному середовищі. Також встановлено, що фенольні і карбоксильні групи мають сильний вплив на процес комплексоутворення [44].

Нерозчинні марки кросповідону мають ряд властивостей, які дозволяють застосовувати їх при виробництві різних фармацевтичних продуктів, наприклад, з метою прискорення розпадання таблеток, покращення розчинності і біодоступності ЛР в результаті їх прогнозованого набрякання або за рахунок комплексоутворення, стабілізація вітамінів, маскування смаку парацетамолу тощо [9].

Те, що кросповідони покращують розчинення ЛР є важливим при виробництві таблеток і гранул. Оптимальна кількість даних речовин в твердих ЛФ залежить від конкретного складу рецептури і не може бути точно прогнозовано. Найчастіше їх використовують в кількості від 1 до 5 % [46].

Ефективність кросповідону залежить від способу введення його в таблетну масу. Кросповідон можна вводити до діючої речовини до стадії грануляції; можна частину вводити в масу для таблетування до, а іншу частину – після грануляції. Цей полімер можна також використовувати для отримання таблеток методом прямого пресування. Введення кросповідону до грануляції не має негативного впливу на процес набрякання. Додавання кросповідону після стадії грануляції полегшує вторинну переробку серії таблеток і тому є раціональним [47].

Використання Колідону CL може скоротити час розпадання і пришвидшити розчинення ЛР, що містяться в таблетці, при значній їх міцності. Також важливою особливістю даної речовини є те, що вона забезпечує незмінність показників розпадання та міцності в процесі тривалого зберігання таблеток, порівняно з іншими розпушувачами. Таблетки, що містять Колідон CL, повинні бути герметично упаковані, оскільки він є гігроскопічний і легко адсорбує вологу. При цьому змінюється зовнішній вигляд таблеток і суттєво зменшується їх механічна міцність. Вважається, що Колідони марок CL і CL-M поряд з кроскармелозою і карбоксиметилкрохмалем є кращими розпушувачами у виробництві таблеток. Завдяки своїй розпушувачій дії Колідон CL може сприяти покращенню розчинення і біодоступності ЛР [5].

Покращення розпушувачого ефекту було досягнуто при оптимізації складу таблеток з об-

ніжжям бджолиним, медом натуральним і кислото бурштиновою [32] комбінуванням натрій кроскармелози і Polyplasdone XL, який є попережноштитий гомополімер 1-етенілпіролідін-2-он. Він може бути у вигляді гігроскопічного білого або жовтувато-білого порошку чи пластівців, практично нерозчинних у воді, 96 % спирті і метиленхлориді, але швидко розсмоктується і набрякає у воді, не утворюючи гелів. Є три види Polyplasdone, які є хімічно ідентичними, але відрізняються розмірами частинок: Polyplasdone XL з максимальним розміром частинок (100-300  $\mu$ ), забезпечує максимально швидке розпадання таблеток за рахунок дії капілярності; Polyplasdone XL-10 (30-50  $\mu$ ) додатково забезпечує однорідність вмісту в складі таблеток з середньою масою до 250 мг; Polyplasdone INF-10 (5-10  $\mu$ ) має високі адсорбуючі властивості поряд із здатністю покращувати розпадання таблеток у невеликій кількості. Крім того, Polyplasdone забезпечує добру плинність маси для таблетування, покращує спресованість. Його розчинення не залежить від рівня рН, він не утворює іонних сполук із іонними ЛР, що могло б сповільнити вивільнення і розчинення останніх. Його використовують при виробництві швидко-розчинних і жувальних таблеток, оскільки він має гладку поверхню і таблетки характеризуються високою механічною міцністю. Він покращує розчинність, відповідно, біодоступність ЛР [28].

Крохмаль належить одразу до декількох груп ДР, що дає підстави вважати його універсальною ДР. Його також називають класичним розпушувачем, який не стільки сприяє руйнуванню таблеток за рахунок набрякання його зерен, скільки збільшує пористість таблеток і створює умови для проникнення у них рідини. Останнім часом в закордонній фармацевтичній промисловості широко використовують різні види модифікованих крохмалів – крохмалів із зміненими структурою і властивостями [41]. До них належать розщеплені, заміщені і набрякаючі крохмалі, які одержують внаслідок термічної і хімічної обробки природних крохмалів. Набрякаючі використовуються як наповнювачі і зв'язуючі ДР, що збільшують міцність і розпадання таблеток [53]. Заміщені крохмалі забезпечують тривалий термін придатності ЛФ, стійкість до температури, вологи. Вони можуть використовуватися і при прямому пресуванні, і при пресуванні з попереднім зволоженням і грануляції [2, 54]. При розробці складу таблеток-ядер тіндазолу використовували частково прожелатинований крохмаль Starch 1500 фірми Colorcon, США, який не є супердезінтегрантом, але він зменшував час розпадання таблеток і при цьому не зменшував їх міцності [11].

Камідь, одержана із насіння *Leucaena Leucoserphala*, пропонують як розпушувальну речовину і зв'язувальний агент, при збільшенні концентрації якого у складі таблеток зменшується вміст дрібної фракції і крихкість, та збільшується міцність і час дезінтеграції таблеток [5, 56], а також камідь одержана з *Khaya grandifolia*, що містить високорозгалужені полісахариди і має більш високі властивості ущільнення при заповненні матриці порівняно із стандартними зв'язуючими розчинами [26]. Одержані таблетки з матриці на основі ксантової камеді з пролонгованим вивільненням ЛР [50].

Фізико-хімічні і колоїдно-хімічні показники бентонітових глин дозволяють їх використовувати як зв'язувальні і розпушувальні речовини [36].

Для полегшення оптимізації складу твердих ЛФ, скорочення обсягу експериментальних робіт пропонуються так звані напівфабрикати у вигляді мікрогранульованих сумішей допоміжних речовин із задовільними технологічними властивостями, які призначені для змішування з ЛР безпосередньо перед таблетуванням [27, 29]. До їх складу включають лактозу, МКЦ, кросповідон, ПВП, ПЕГ 4000 [49]. Розроблено новий багатофункціональний адьювант, до складу якого входить три наповнювачі: моногідрат лактози, колоїдний діоксид кремнію, кальцій гідрофосфат, як пластичний компонент включено МКЦ [51].

З метою збільшення зчеплення окремих частинок таблетної маси, покращення плинності, підвищення однорідності дозування порошкоподібного матеріалу та для надання необхідної міцності гранулам та таблеткам використовують зв'язуючі речовини. До них належать такі природні речовини, як вода, етанол, цукровий сироп, камеді (акація, трагакант), розчини крохмалю, желатини та синтетичні полімери – розчини ПВП, метил- і етилцелюлози, гідрокси- і оксипропілцелюлози, альгінова кислота та її натрієві солі та ін. Їх склад і кількісне співвідношення підбирають індивідуально в кожному конкретному випадку.

Як зв'язуючу речовину при гранулюванні для гідрофобних, гігроскопічних і нестійких препаратів, а також таких, які містять природні субстанції, використовують спирт етиловий, крохмальний клейстер та інші зволожувачі. Зазвичай концентрація водно-спиртового розчину тим вища, чим гігроскопічніший порошок [37]. В результаті проведених технологічних досліджень при розробці складу і технології виготовлення таблеток бромкамфори рацемічної в ролі зволожуючого компонента запропоновано використовувати спирт етиловий [30].

Виходячи із результатів проведених досліджень встановлено, що таблетки на основі

лікарської субстанції Цеоліту, які містять в своєму складі крохмальний клейстер, найбільше відповідають вимогам ДФУ за показниками розпадання, стійкість до роздавлювання та стираності [13]. Так, використання крохмального клейстеру для зволоження маси при виробництві таблеток “Силібор 35” та “Муміфер” дозволило одержати якісний гранулят з хорошою плинністю, низькою стираністю ядер та високу стійкість таблеток до роздавлювання [4, 14]. Ведення цього ж зв’язуючого до складу гранул кислоти аскорбінової значно покращило сипучість маси [35].

ПВП широко використовуються у виробництві таблеток, в тому числі і як зв’язуючий агент. При розробці перорального гіпоглікемічного засобу “Глісульфазид” необхідна стійкість ТЛФ до роздавлювання та стирання досягається при введенні ПВП як розчину із відмінними зв’язуючими властивостями [10]. Введення до складу таблеток “Сухой мікстури від кашлю” та дротаверину гідрохлориду цього ж розчину дозволило отримати таблетки, які відповідають вимогам ДФУ за усіма показниками [8, 25]. На основі ПВП створено ряд продуктів, які використовують у сучасній фармацевтичній промисловості. При виготовленні таблетованих форм як зволожуючий компонент найбільш широке застосування знайшов Plasdone K, використання якого дозволило покращити фізико-хімічні та фармакологічні показники гранулятів [32]. Розчин Plasdone K 25 є оптимальним зволожувачем для грануляції в псевдорозрідженому шарі [15].

Воду очищену використовують в тих випадках, коли просте зволоження забезпечує нормальне гранулювання порошкоподібної маси. Як зв’язуючий агент її використали при розробці складу таблеток-ядер тінідазолу, що дало змогу отримати таблетки із необхідними показниками якості [11].

Зв’язуючі речовини, які використовуються при гранулюванні з попереднім зволоженням, неоднаково впливають на розпадання таблеток. Багато з них погіршують розпадання. При порівняльному вивченні встановлено суттєву різницю за ступенем впливу на розпадання таблеток між етилцелюлозою, ПВП, карбоксиметилцелюлозою і желатином. Не погіршує, а, навпаки, покращує розпадання таблеток декстрин, який може одночасно відігравати роль наповнвача і зв’язуючої речовини.

При виробництві ТЛЗ також вводять антифрикційні речовини до їх складу, які покращують плинність маси для таблетування, зменшуючи тертя між частинками. Вони оптимізують потік

матеріалів із бункера в матрицю таблетпреса, попереджують прилипання таблетної маси до робочих частин, полегшують виштовхування таблетки із матриці. Їх поділяють на 3 підгрупи: ковзкі (крохмаль, тальк, каолін, аеросил, поліетиленоксид-4000); змащувальні (стеаринова кислота та її солі, вазелінова олія, твін, поліетиленоксид-400, кремнієві вуглеці); речовини, які перешкоджають прилипанню (тальк, крохмаль, кислота стеаринова, її кальцієві і натрієві солі). Слід враховувати, що чим менший розмір частинок маси для таблетування, тим ширше розподілення гранул в ній, що забезпечує більш ефективно змащування.

Найширше у виробництві таблеток використовують кислоту стеаринову та її солі. Так, при розробці складу таблеток стевії, цеоліту, рутана, “Муміфер”, “Глісульфазид” для зменшення адгезії грануляту до прес-інструменту вводять кальцій стеарат [4, 18, 10, 11, 22]. Останній при некоректному використанні за рахунок фізичної взаємодії здатний погіршувати розчинення препарату і, в подальшому, його біодоступність [1].

Для забезпечення ефекту змащування маси для таблетування інколи використовують суміш антифрикційних речовин, зокрема, при розробці складу таблеток з обніжжям бджолиним, медом натуральним порошкоподібним та кислотою бурштиною використали суміш аеросилу, тальку та магнію стеарату; при одержанні таблеток пентоксифіліну – аеросилу та магнію стеарату; для таблеток тінідазолу – кислоти стеаринової та тальку [16, 32, 34].

При оптимізації складу таблеток бромкамфори рацемічної з метою оптимізації процесу таблетування застосовують розчин кислоти стеаринової (0,6–1,0%). Використання даного розчину дозволило з більшою ефективністю покривати кожен частинку суміші для таблетування, створюючи на поверхні шар змащувальної речовини. Крім того, часткове розчинення легкоплавкої бромкамфори рацемічної із стеариновою кислотою створює на поверхні кристалів більш тугоплавку суміш, яка перешкоджає плавленню і адгезії маси для таблетування до прес-інструменту, який розігрівається при високому тиску таблетування [30].

У результаті проведеного літературного огляду можна зробити висновок про наявність широко асортименту ДР, які використовуються при виробництві ТЛФ методом пресування з попереднім гранулюванням, що створює нові можливості для оптимізації складу та технології виготовлення таблеток.

## Література

1. Алеєва Г.Н. / Роль вспомогательных веществ в обеспечении фармацевтических и терапевтических свойств лекарственных препаратов (обзор) / Г.Н. Алеєва, М.В. Журавлев, Р.Х. Хафизьянова // Химико - фармацевтический журнал. – 2009. – Т. 43, № 4. – С. 51 – 56.
2. Андреев П.В. Применение модифицированных крахмалов в химико-фармацевтической промышленности // Химико-фармацевтический журнал. – 2004. – Т. 38, № 8. – С. 37-41.
3. Андреев П.В. Применение модифицированных крахмалов в химико-фармацевтической промышленности / 11 Международная конференция по крахмалу. – Москва, 2003. – С. 167.
4. Бечканов Х.К. / Оптимизация состава и разработка технологии таблеток «Мумифер» с применением метода математического планирования эксперимента / Х.К. Бечканов, А.М. Усуббаев, М.У. Усуббаев // Химико – фармацевтический журнал. – 2005. – Т. 39, № 5. – С. 46– 48.
5. Бюлер Ф. Коллидон. Поливинилпирролидон для фармацевтической продукции / Бюлер Ф.; [пер. з англ. К. В. Алексеева]. – Ludvigshafen, Germany : BASF, 2001. – 310 с. – (BASF Aktiengesellschaft Pharma Ingredients)
6. Воскобойникова И.В. / Вспомогательные вещества в производстве таблеток. Использование высокомолекулярных соединений для совершенствования лекарственных форм и оптимизации технологического процесса / [И.В. Воскобойникова, С.Б. Авакян, Т.А. Сокольская и др.] // Химико – фармацевтический журнал. – 2005. – Т. 39, № 1. – С. 22 – 28.
7. Воскобойникова И.В. / Применение супердизинтегрантов в твердых дозированных лекарственных формах / [И.В. Воскобойникова, С.Б. Авакян, Т.А. Сокольская и др.] // Фармация. – 2005. – № 2. – С. 35-37.
8. Гаврилов А. С. / Разработка состава и технология получения таблеток дротаверина гидрохлорида методом влажной грануляции / А. С. Гаврилов, Е. В. Гусельникова, А. Ю. Петров // Химико-фармацевтический журнал. – 2005. – № 5. – С. 49 - 52.
9. Григорчук О.Ю. / Вибір допоміжних речовин із метою одержання таблеток на основі густих екстрактів валеріани і хмелю / О.Ю. Григорчук, О.І. Тихонов, Т.А. Грошовий // Фармаком. – 2003. – № 3. – С. 1-5.
10. Грубних І. М. / Удосконалення технології одержання цукрознижуючого препарату «Глісульфазид» та дослідження його фармакологічної дії / І. М. Грубних, П.Д. Пашнев, П.П. Пашнев // Клінічна фармація. – 2006. – № 3. – С. 56–60.
11. Емшанова С.В. / Разработка состава и технологии таблеток-ядер тинидазола / [С.В. Емшанова, А.П. Зуев, Н.П. Садчиков и др.] // Химико - фармацевтический журнал. – 2004. – Т. 38, № 11. – С. 42 – 45.
12. Загорій В.А. / Критерії якості виробництва таблеток / [ В.А. Загорій., Є.Є. Борзунов. В.Є., Буцька та ін.] // Фармацевтичний журнал. – 2003. – № 2. – С. 75-78.
13. Зайцев О.І. / Розробка складу і технології таблетованої форми на основі лікарської субстанції Цеоліт / О.І. Зайцев, П.Д. Пашнев, Є.В. Гладух // Фармаком. – 2002. – № 4. – С. 14–17.
14. Зубченко Т.М. / Фармацевтична розробка складу таблеток «Силібор 35» / Т.М. Зубченко, Т.Г. Ярних, М.В. Штейнгарт // Вісник фармації. – 2006. – № 4. – С. 45–49.
15. Зуев А.П. / Оптимизация состава и технологии таблеток-ядер пентоксифиллина / [А.П. Зуев, С.В. Емшанова, Н.П. Садчиков и др.] // Химико – фармацевтический журнал. – 2003. – Т. 37, № 10. – С.27 – 30.
16. Зуев А. П. / Разработка состава и технологии таблеток карведилола / [А. П. Зуев, Н. П. Садчикова, И. И. Тюляев и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2003. – № 11. – С. 29 - 33.
17. Кабба Самер, Гладух Є.В. Роль допоміжних речовин при одержанні таблеток з густим екстрактом кори вільхи // Фармацевтичний журнал. – 2004. – № 6. – С. 60-63.
18. Кариева Е.С. / Разработка состава и техноло Д.Н. Данилов // Провизор. – 2005. – № 23. – С. 33 – 35.
19. Киселева Г.С. / Матер. IV съезда фармацевтов / Г.С. Киселева, С.М. Выровщикова, Л.В. Сологуб. – Воронеж, 1981. – С. 12.
20. Кузнецов А. В. Выбор увлажнителя при изготовлении таблеток с использованием предварительного гранулирования // Фармация. – 2002. – № 6. – С.27 - 29.
21. Кучеренко Л.І. Вибір допоміжних речовин для отримання таблеток амідарону з тіотриазоліном // Фармацевтичний журнал. – 2008. – № 3. – С. 103-107.
22. Малиновська С.А. / Технологічні аспекти розробки таблеток елагової кислоти / С.А. Малиновська, Є.В. Гладух, О.І. Зайцев // Фармацевтичний журнал. – 2005. – № 3. – С. 83-86.
23. Мацех О.Ю. / Оптимізація складу і технології таблеток, що містять екстракти валеріани та хмелю / [О.Ю. Мацех, Л.В. Вронська, О.І. Тихонов та ін.] // Фармацевтичний часопис. – 2007. – № 2. – С. 65–69.
24. Пашнев П.П., Казаринов Н.А. Технологические аспекты создания комбинированного препарата на основе панкреатина и силибора // Фармаком. – 2003. – № 3. – С. 66-70.
25. Парашак Н.О. / Вибір допоміжних речовин з метою отримання таблеток на основі компонентів «Сухой мікстури від кашлю» / Н.О. Парашак, Л.В. Вронська, С.Я. Белей // Фармацевтичний часопис. – 2007. – № 1. – С. 57–61.
26. Пат. 6153220 США, МПК А 61 К 9/14. Teste-masked formulations. / Elan Corp., plc Cumming Kenneth Iain, Harris Elaine. – № 09/163731; Заявл. 30.09.1998; Опубл. 28.11.2000; НПК 424/464.
27. Пат. 635833 США, МПК А 61 К 9/14. Pharmaceutical excipients having improved compressibility/ Edvard Mendell, Co., Inc., Sherwood Bob E., Staniforth John H., Hunter Edvard A. – № 09/754760; Заявл. 04.01.2001; Опубл. 19.03.2002; НПК 424/494.
28. Пат. 6555133 США, МПК А 61 К 9/20. Formulation of fast-dissolving efavirenz capsules or tablets using superdisintegrants / Makooi-Morehead W. T. Buehler J. D.; Bristol-myers Squibb Co. – № 09/824071; заявл. 02.04.01; опубл. 29.04.03. – Реферативный журнал «Химия». – 2004. – Т. 2, № 13. – С. 37.

29. Пат. 6569463 США, МПК А 61 К 9/16. Solid carries for improved of hydrophobic active ingredients in pharmaceutical compositions. / Lipocine, Inc., Patel Mahesh V., Chen Feng-Jing – № 09/800593; Заявл. 06.03.2001; Опубл. 27.05.2003; НПК 424/497.
30. Петров А.Ю., Кузнецов А.В. Исследование по разработке состава и выбора оптимальной технологии таблетирования бромкамфоры рацемической // Химико - фармацевтический журнал. – 2002. – Т. 36, № 3. – С. 46– 47.
31. Сліпченко Г.Д. / Оптимізація складу та параметрів виробництва таблетованого препарату нв основі фітопорошку з вітамінами / Г.Д. Сліпченко, М.О. Казарінов, Р.О. Пашнева // Фармаком. – 2003. – № 3. – С. 70-72.
32. Тихонов О.І. / Оптимізація складу і технології таблеток з обніжжям бджолиним, медом натуральним порошкоподібним та кислотою бурштиною / О.І. Тихонов, А. Ю, Тимченко, Р.О. Пашнева // Фармацевтичний журнал. – 2008. - № 3. – С. 114–117.
33. Халіфаєв Д.Р. / Фізико-хімічні характеристики бентонітових глин Таджикистан / [Д.Р. Халіфаєв, М.А. Куканієв, Х.Р. Сафієв та ін. ] // Фармація. – 2002. – Т. 51, № 3. – С. 9-13.
34. Холтоев Ф.Т. / Выбор состава и разработка технологии таблеток сухого экстракта стевии / [Ф.Т. Холтоев, Н.С. Файзуллаева, М.У. Усуббаев и др.] // Химико - фармацевтический журнал. – 2003. – Т. 37, № 6. – С. 42 – 45.
35. Шубина Г.М. Разработка технологии гранул, содержащих кислоту аскорбиновую // Химико - фармацевтический журнал. – 2000. – Т. 34, № 4. – С. 53 – 54.
36. Alebiowu G., Itiola O.A. Compression characteristics of native and pregelatinized forms of sorghum, plantain, and corn starches and the mechanical properties of the tablets // Drug Dev. and Industrial Pharmacia. – 2002. – V. 28, № 6. – P. 663-672.
37. Buhler V. Kollidon. – BASF. – 1999.- P. 251.
38. Caramella C., Colombo P., Bettinetti G., Giordano F. / Acta Pharm.Tech – 1984. – № 2,V. 30. – P. 132-139
39. Caramella C., Ferrari F., Bonferoni M. C., Ronchi M. /Drug Dev. Ind. Pharm. – 1990. – № 16.,V. 17. – P. 2561-2577
40. Crowley P. J. Excipients as stabilizers // Pnarm. Sci. Tech. Today. – 1999. – Vol. 2, № 6. – P. 237-243.
41. Dreu R. Heat-moisture treated cassava starch as tablets disintegrate / [R. Dreu, J. Sirca, K. Pintye-Hodi and oth.] // Pharmaceutical vestn. – 2003. – V. 54. – P. 451-452.
42. Edge S. Powder compaction properties of sodium starch glycolate disintegrates / [S. Edge, D.AF. Steele, J.N. Staniforth and oth.] // Drug Dev. and Industrial Pharmacia. – 2002. – V. 28, № 98. – P. 989-999.
43. Eyjolfsson R. Calcium sulphate dehydrate: an useful excipient for tablets containing labile actives // Pharmazie. – 2004. – V. 59, № 9. – P. 725-726.
44. Fromming K.H., Ditter W., Horn D. / J. Pherm. Sci. – 1981. – № 7, V 70.– P. 738-743.
45. Gaazyerly Omaima E.N. Release of pentoxifylline from xanthan gum matrix tablets. // Drug Dev. and Industrial Pharmacia. – 2003. – V. 29, № 2. – P. 241-246.
46. Gordon M.S., Chowhan Z.T. / Drug. Dev. Ind. Pharm. – 1990. – № 3, V. 16. – P. 437-447.
47. Gould P. L., Tan S.B. / Drug. Dev. Ind. Pharm. – 1985. – № 2-3, V. 11. – P. 441-460.
48. Lieberman Herbert A. Pharmaceutical dosage forms: tablets. – [Herbert A. Lieberman, Leon Lachman, Joseph B. Schwart] /-Vol.1, 2nd ed., rev. – Marcel Dekker Inc., 1989 – 583 p.
49. Michrafy A. Wall friction and its effects on the density distribution in the compaction of pharmaceutical excipients / A. Michrafy, M.S. Kadiri, J.A. Dodds // Chemistry Eng. Res. and Des. – 2003. – V. 81, № 8. – P. 946-952.
50. Mukesh C. Gohel Development of agglomerated directly compressible diluents consisting of brittle and ductile material / C. Gohel Mukesh, D. Jogani Pranav, H. Bariya Shital // Pharmaceutical dev. and technology. – 2003. – V.8, № 2. – P. 143-151.
51. Mukesh C. Gohel, Jogani Pranav D. Exploration of melt granulation technique for the development of coprocessed directly compressible adjuvant containing lactose and microcrystalline cellulose // Pharmaceutical dev. and technology. – 2003. – V.8, № 2. – P. 175-185.
52. Sims Jonathan L. A new approach to accelerated drug-excipient compatibility testing / [Jonathan L. Sims, Judith A. Carreira, Daniel J. Carreira and oth.] // Pharmaceutical dev. and technology. – 2003. – V.8, № 2. – P. 119-126.
53. Verma P. R. P., Razdan B. Evaluation of Leucaena leucocephala seed gum in tableting. II. Binding properties in granules and tablets // STP pharmaceutical sciences. – 2002. – V.12, № 2 – P. 113-119.
54. Verma P. R. P., Razdan B. Evaluation of Leucaena leucocephala seed gum in tableting. Disintegrates properties // STP pharmaceutical sciences. – 2002. – V.12, № 2 – P. 109-112.
55. Watano S., Takashima H., Miyunami K. // Chem.Pharm. Bull.-1997-Vol.44, №7.- P 1193-1197.
56. Zhang Li-jun Hebei daxue xuebao. Ziran kexue dan / Li-jun Zhang, Wei-li Wang, Jun-gang Gao // Journal Hebei Universal Natural Sciences Educations. – 2003. – V.29, № 1. – P. 79-88.
57. Zheng J. Formulation and analytical development for low-dose oral drug products. – John Wiley & Sons Inc., 2009 – 455 p.