

УДК: 615.453.6

**ДОСЛІДЖЕННЯ АСОРТИМЕНТУ І ФУНКЦІОНАЛЬНИХ
ВЛАСТИВОСТЕЙ ПОХІДНИХ ЛАКТОЗИ І КРОХМАЛЮ ТА ЯКОСТІ
ПЕРВИННОГО ПАКУВАННЯ У ВИРОБНИЦТВІ ТВЕРДИХ
ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ**

Мельников О.О., Талабко В.П., Ямнюк О.К., Гурєєва С.М.

Київський національний університет технологій та дизайну, кафедра промислової фармації, м. Київ, Україна

У статті досліджено вплив вибору допоміжних речовин та типу первинної упаковки на якість твердих таблетованих форм. Викладено теоретичне обґрунтування вибору допоміжних речовин та типу первинної упаковки для твердих таблетованих форм. Методи та прийоми, що використовуються у дослідженні: теоретичний аналіз наукових джерел, систематичний аналіз практики промислової фармації, фізичні методи - визначення об'ємної щільності (вільний / відвідний); тече; кут природного нахилу; методи і прийоми технологічних досліджень, методи математичного планування експерименту; статистичний аналіз та обробка результатів досліджень. Визначено вплив допоміжних речовин на функціональне призначення та первинну упаковку на якість твердих форм таблеток.

Ключові слова: діючі речовини, допоміжні речовини, функціональне призначення, фармако-технологічні показники, тверді лікарські форми.

**INVESTIGATION OF THE RANGE AND FUNCTIONAL PROPERTIES OF
LACTOSE AND STARCH DERIVATIVES AND QUALITY OF PRIMARY
PACKAGING IN THE PRODUCTION OF SOLID PHARMACEUTICAL
FORMS**

Melnykov O.O., Talapko V.P., Yanyuk O.K., Gureyeva S.M.

Kyiv National University of Technologies and Design, Department of Industrial Pharmacy, Kyiv, Ukraine

The article studies the influence of the choice of excipients and the type of primary packaging on the quality of solid tablet forms. The theoretical substantiation of the choice of excipients and the type of primary packaging for solid tablet forms is made. Methods and techniques used

in the study: theoretical analysis of scientific sources, systematic analysis of the practice of industrial pharmacy, physical methods – determination of the bulk density (free/tapped); flowing; angle of natural slope; methods and techniques of technological research, methods of mathematical planning of the experiment; statistical analysis and processing of research results. The influence of excipients on functional purpose and primary packaging on the quality of solid tablet forms is determined.

Keywords: active substances, excipients, functional purpose, pharmaco-technological parameters, tablet form.

Сучасні якісні, ефективні і безпечні лікарські засоби є фармацевтичними продуктами, виробництво яких потребує застосування передових технологій, науковомісних процесів відповідно Настанов GMP. Саме тому склад і технологія повинні бути раціональним, науково обґрунтованим поєднанням діючих і допоміжних речовин у відповідній лікарській формі та матеріалі первинного пакування.

Виробництво твердих лікарських форм (ТЛФ) у всьому світі щорічно зростає на 10-15 % і становить приблизно 40 % виробництва готових лікарських засобів у світі [1]. Причиною такого домінування серед загальної номенклатури лікарських засобів є те, що вони характеризуються численними перевагами перед іншими лікарськими формами [2]. Насамперед – це переваги для споживача, серед яких можна відзначити: зручність при застосуванні, можливість забезпечити точне дозування лікарської речовини, можливість комбінування в одній таблетці декількох діючих речовин, можливість захисту від подразнюючих компонентів при прийомі (наприклад, шляхом застосування відповідного покриття), забезпечення тривалості терміну придатності, портативність таблеток, зручність при зберіганні і транспортуванні, тощо. Варіювання технологічних прийомів і композицій складу таблеток дозволяє підібрати та регулювати необхідні характеристики фармакодинаміки і фармакокінетики, дає можливість забезпечити локалізацію дії продукту, модифіковане вивільнення діючої речовини або пролонгування дії, можливість регулювання послідовного вивільнення декількох лікарських речовин з таблетки

в організм у певні проміжки часу (наприклад, багатошарові таблетки, застосування відповідного покриття для таблеток, тощо), дає можливість нанесення на поверхню покритих таблеток написів, логотипів (маркування, яке попереджає помилки при прийомі ліків, а також може бути заходом уникнення появи фальсифікатів).

Рядом суттєвих переваг характеризується також і технологія виробництва таблеток, серед яких: технологічність таблетованої форми та можливість організації на одних і тих же виробничих лініях багато номенклатурного виробництва, поєднання в одній таблетці кількох діючих речовин, в тому числі і несумісних в інших ЛФ, маскування певних органолептичних характеристик вихідних компонентів складу, технологічна можливість захисту продукту від впливу зовнішнього середовища (наприклад, шляхом нанесення оболонки), можливість використання сучасного високо технологічного обладнання на всіх етапах виробничого процесу, забезпечення високої продуктивності виробництва, технологічна можливість захисту продукту від фальсифікації, тощо [4, 5].

Технологію таблеток і твердих желатинових капсул можна об'єднати за рядом операцій технологічного процесу, а саме – отримання суміші або гранул діючих допоміжних речовин. У разі виробництва таблеток – це процес отримання таблеткової маси, а в разі твердих желатинових капсул – це процес отримання маси для капсулювання. Характерно, що відповідні операції отримання маси для капсулювання і таблеткової маси, як правило, виконують по одній і тій же апаратурній схемі [6].

В процесі напрацювання маси можливі ризики отримання неоднорідної суміші, розшаровування суміші, що буде спричиняти неоднорідність дозування, а також можливі невідповідності за фізико-хімічними параметрами ЛФ і зовнішнього вигляду. Серед існуючих технологічних підходів отримання маси для ТЛФ можна виділити три основні схеми – це технологія одержання шляхом сухої грануляції, шляхом вологої грануляції і технологія прямого дозування/пресування [7].

Основна номенклатура таблеток і капсул передбачає технологію отримання маси шляхом грануляції, яка дозволяє виготовляти гранули рівних розмірів і, як наслідок, можливість досягнення однорідності дозування таблетованої або капсульованої форми, а також досягти відповідних фармако-технологічних властивостей маси, за рахунок чого поліпшуються показники її текучості і зменшується можливість схильності маси до розшарування [7].

Фармацевтична розробка ТЛФ може характеризуватися цілим рядом специфічних прийомів, що пов'язано із специфічними властивостями самих цих форм, одним з яких є вибір оптимального складу та поєднання допоміжних речовин для формування таблетмас.

Отримання відповідних таблетмас здійснюється шляхом додавання допоміжних речовин, які поліпшують технологічні властивості маси. Використання сучасних високошвидкісних таблетувальних машин, наприклад, фірм Killian, Fette, SangYong, дозволяє нівелювати ряд недоліків методу прямого пресування, мінімізуючи ризик розшарування таблеткової маси та невідповідність дози для маси з малою кількістю діючих речовин, при застосуванні методу примусової подачі маси в матрицю. При цьому найбільш перспективним є метод примусової подачі на основі вібрації завантажувальних воронку у поєднанні зі специфічною конструкцією нагнітаючих пристроїв [3].

Технологія виготовлення таблеток методом прямого пресування або капсул методом прямого дозування полягає в тому, що при отриманні маси субстанцію змішують з необхідною кількістю допоміжних речовин до отримання рівномірного розподілу діючої речовини в суміші, а далі пресують на таблетувальних машинах або дозують на капсуло-наповнювальних машинах.

У сучасній технології отримання твердих лікарських форм широко використовуються допоміжні речовини з різним функціональним призначенням – від коригентів смаку, маскування запаху до допоміжних речовин, які за функціональним призначенням поліпшують фармако-технологічні властивості таблетмас.

Враховуючи зазначені вище функціональні властивості допоміжних речовин та той факт, що функція кожної допоміжної речовини у виробництві та властивостях ТЛФ добре вивчена та практично досліджена, з огляду на специфіку фізико-хімічних та фармакотехнологічних властивостей діючих речовин, однобічно характеризувати функцію кожної допоміжної речовини у складі ТЛФ буде помилкою. Таким чином, важливою умовою для застосування відповідних допоміжних речовин є необхідність проведення визначеного об'єму контролів, приділяючи увагу виробникам і постачальникам допоміжних речовин [8].

Також мають свій вплив умови та параметри ведення виробничих процесів, застосовуване обладнання, тощо. Таким чином, правильним буде застосування підходу щодо вибору та прогнозування функціональних властивостей допоміжних речовин у сполученні з вивченням властивостей діючих речовин. Саме таким узагальнюючим підходом може бути вивчення кристалічності діючих речовин із застосуванням рентгеноструктурного аналізу, який дозволяє спрогнозувати виробничу формулу ЛЗ з урахуванням поліморфних властивостей, а паралельне вивчення фармако-технологічних показників дозволяє вийти на оптимальний склад ЛФ [8].

Для оптимізації фармацевтичної розробки складу і технології у здійсненні відбору якісного і кількісного складу допоміжних речовин використовують методи математичного планування експерименту.

Мета дослідження: висвітлення результатів дослідження допоміжних речовин – похідних лактози і крохмалю, а також матеріалу та якості первинного пакування у виробництві твердих таблетованих лікарських форм.

Відповідно мети визначено завдання дослідження:

1. здійснити теоретичне обґрунтування застосування допоміжних речовин – похідних лактози і крохмалю у виробництві твердих таблетованих лікарських форм;

2. визначити асортимент та функціональне призначення похідних лактози і крохмалю у виробництві твердих таблетованих лікарських форм;

3. дослідити герметичність як показник якості первинного пакування для твердих таблетованих лікарських форм.

Матеріали і методи дослідження.

Теоретичний аналіз наукових джерел, системний аналіз практики промислової фармації, фізичні методи – визначення фармако-технологічних показників якості допоміжних речовин та тестування герметичності пакування; аналіз та обробка результатів дослідження.

Результати дослідження.

В експериментальній частині нашого дослідження представляємо результати здійсненого аналізу застосування допоміжних речовин – похідних лактози і крохмалю у виробництві твердих таблетованих лікарських форм.

За функціональним призначенням наповнювачі (розріджувачі) додаються для одержання певної маси таблеток. При невеликому дозуванні лікарської речовини (зазвичай 0,01-0,001 г) або при таблетуванні сильнодіючих, отруйних та інших речовин їх можна використовувати з метою регулювання деяких технологічних показників (міцності, здатності розпадатися тощо). Наповнювачі визначають технологічні властивості маси для таблетування і фізико-механічні властивості готових таблеток.

У сучасній літературі є багато інших відомостей про вплив допоміжних речовин на стабільність активних фармацевтичних інгредієнтів та їх фармакотерапевтичну ефективність. Нами були вивчені технологічні властивості допоміжних речовин у вигляді похідних лактози та крохмалю, які традиційно використовуються в промисловому виробництві ТЛФ у якості наповнювачів, розріджувачів, зв'язуючих речовин тощо.

Лактози моногідрат (Lactosum monohydricum (Ph Eur), Lactose monohydrate (BP, USPNF)) виробляється промисловістю з цукру-сирцю або з сироватки

молока і має такі властивості: сила пресування - 1,86-1,87 мПа, густина (вільна) – від 0,47 до 0,77 г/см³; густина (насіпна) – від 0,64 до 0,95 г/см³; густина (після усадки) – 1,545 г/см³; T_{пл.} – 201-202°C (для зневодненого моногідрату α-лактози). Лактози моногідрат містить приблизно 5% води кристалізаційної (межа вологомісткості 4,5-5,5%); практично нерозчинна у хлороформі, етанолі, етері; розчинна у воді.

Моногідрат α-лактози здатний кристалізуватися з перенасичених розчинів при температурі 93,5°C. Кристалічні форми (піраміда, призма і томагавк) залежать від методу осадження й кристалізації.

Лактозу безводну (Lactosum anhydricum (Ph Eur), Anhydrous lactose (BP, USP NF)) отримують шляхом висушування на вальцьовій сушарці при температурі 93,5°C. Отриманий продукт подрібнюють і досушують. Лактоза безводна має такі властивості: густина (вільна) – 0,68 г/см³ для Pharmatose DCL 21; 0,67 г/см³ – для Pharmatose DCL 22; 0,65 г/см³ – для Super-Tab Anhydrous; густина (насіпна) – 0,88 г/см³ для Pharmatose DCL 21; 0,79 г/см³ – для Pharmatose DCL 22; 0,87 г/см³ – для Super-Tab Anhydrous; густина (після усадки) – 1,589 г/см³; 1,567 г/см³ – для Super-Tab Anhydrous. T_{пл.} – 223,0-252,2°C. Сила деформації – 521,0 мПа (сила пресування 177,8 мПа); розчинна у воді; малорозчинна в етанолі (95%) і етері. Специфічна площа поверхні – 0,41 м²/г для Pharmatose DCL 22; 0,37 м²/г – для Super-Tab Anhydrous. У лактозі безводній (Anhydrous Lactose) NF Direct Tableting і Lactose NF 60M вологомісткість ≤1,0%; втрата маси при висушуванні ≤0,5%.

У лактозі Pharmatose DCL 21 вологомісткість ≤0,5%; втрата при висушуванні 0,2% ; для Pharmatose DCL 22 вологомісткість – 0,2%; втрата при висушуванні 0,2%; для Super-Tab Anhydrous втрата при висушуванні – 0,15% [2].

Практично універсальний наповнювач для прямого пресування – це лактоза, висушена розпиленням. Вона має шароподібну форму частинок, середні розміри яких від 100 до 200 мкм, добре розсипається і пресується. Отримують її шляхом сушки при розпилюванні моногідрату α-лактози, і складається вона з

15% аморфної лактози та 85% моногідрату α -лактози. Кристали первинного моногідрату α -лактози зв'язуються з іншими частинками аморфної лактози в сферичні агломерати, які формуються в процесі висушування. Покращення зв'язувальних властивостей у порівнянні з моногідратом α -лактози досягнуто саме за рахунок аморфної лактози, яка здатна підтримувати при ущільненні сильної пластичної деформації. Ось чому пресування даного типу лактози практично в 3-4 рази вище цього показника, ніж у звичайної лактози. Властивості даної лактози: індекс зчеплення – 0,0044 для NF Lactose-315 (сила пресування 54,90 МПа); густина (вільна) – від 0,58 до 0,67 г/см³; вміст води – від 4,8 до 5,2% [3].

У виробництві фармацевтичних препаратів лактозу використовують як наповнювач (розріджувач) при отриманні капсул, таблеток, порошків; вона може виступати як матриця при корекції балансу – гомеостазу організму та нейтралізації екологічних та інфекційних патологічних (зовнішніх) чинників впливу.

Так, лактоза, що широко використовується як наповнювач і вважається найбільш індиферентною сполукою у фармакологічному й хімічному відношенні при виготовленні таблеток, здатна впливати на швидкість і повноту всмоктування різних діючих речовин, а також на їх стабільність. Зокрема, лактоза прискорює всмоктування тестостерону та уповільнює абсорбцію пентобарбіталу, чинить негативний вплив на стабільність багатьох діючих речовин [3].

Різні види лактози поведуться по-різному в процесі пресування. Барабанний прес та таблетковий стискають матеріал, який піддається. Лактоза – більш крихка речовина у порівнянні з мікроскопічною целюлозою, а мікроскопічна целюлоза веде себе пластичніше при стисканні. Частинки лактози менше 45 мкм більш пластичні від крупніших частинок. Дрібні частинки лактози, висушені розпиленням, склеюються з аморфною лактозою і утворюють тверді брикети.

Лактоза безводна також має хороші властивості для пресування, і в поєднанні з низьким вмістом вологи є прекрасною допоміжною речовиною для використання в процесі сухої грануляції. З висушеної розпиленням, зневодненої і помеленої лактози виходять більш тверді брикети, ніж з просіяної лактози.

Просіяна α -лактоза моногідрат та лактоза, висушена розпиленням, і лактоза безводна мають гарні властивості плинності, в той час як подрібнена лактоза моногідрат не характеризується хорошою сипкістю. Збільшення сили стиснення брикетів призведе до отримання продукту, що містить меншу кількість дрібних частинок. Проте, якщо брикети занадто тверді, то кількість дрібних частинок зросте, тому що виникає необхідність інтенсифікації процесу подрібнення [1].

Серед похідних крохмалів цікавими є крохмалі прежелатинізований та модифікований.

Крохмаль прежелатинізований, *Amylum pregelificatum* (PhEur), Pregelatinised starch (BP, USP NF), Pregelatinised starch, (CAS № 9005–25–8); син.: compressible starch, Instastrach, Lucatab C, Merigel, Pharma-Gel, Prejel, Sepisdab ST – продукт, отриманий хімічним та/або механічним методом з розривом усіх або частково гранул крохмалю, що надає йому добру сипкість та пресованість. Зазвичай крохмаль прежелатинізований складається з 5% вільної амілази, 15% вільного амілопектину та 80% немодифікованого крохмалю. Фармакопея США описує також крохмаль модифікований [13].

Крохмаль прежелатинізований отримується з гарячої водної рідкої маси, що містить 42% в/в крохмалю, при температурі 62-72°C. Для желатинізації можуть додаватися хімічні добавки (кислоти, солі або луги) та добавки ПАР. Після нагрівання рідка маса висушується за допомогою розпилювальної вакуумної сушарки. Готовий продукт крохмалю являє собою неоднорідний білий порошок без запаху, з легким характерним смаком і має такі властивості: рН 4,5-7,0 (для 10% в/в водної дисперсії); щільність (bulk) – 0,586 г/см³, щільність (tapped) – 0,879 г/см³, щільність (true) 1,516 г/см³; сипкість – 18-23%. К.п.

гігроскопічний, має розмір часток у межах 30-150 мкм, середній діаметр часток 52 мкм. Крім того, він має частки розміром >149 мкм (90%) та <420 мкм (0,5%). Крохмаль прежелатинізований практично не розчиняється в органічних розчинниках, набрякає і недостатньо розчиняється в холодній воді (залежно від ступеня прежелатинізації); у холодній воді розчиняється 10-20%. Площа сферичної поверхні – 0,26 м²/г (Colorcon), 0,18-0,28 м²/г (Roquette Ltd). В'язкість динамічна – 8-10 мПа·с для 2% водної дисперсії при температурі 25°C.

Крохмаль модифікований як і крохмаль прежелатинізований, використовується у виробництві капсул і таблеток як зв'язувальна речовина, наповнювач та розпушувач. У порівнянні із звичайним крохмалем даний вид крохмалю має добру плинність та пресуємість, може використовуватися як зв'язувальна речовина при сухому та прямому пресуванні таблеток. У деяких випадках крохмаль модифікований використовують як мастильно-ковзний матеріал. Має синергічні властивості при поєднанні з іншими матеріалами.

В літературі досить широко описані практично універсальні склади допоміжних речовин для таблетованих мас, прийнятних для таблетування методом прямого пресування та їх фармако-технологічні показники. Фармако-технологічними показниками таблетованих мас, що забезпечують прийнятність таблетування є: насипний об'єм (вільно/щільно); сипучість; кут природного укосу. Фармако-технологічними показниками якості таблетованих ТЛФ є розпадання; стиранисть; стійкість до роздавлювання.

Промисловою фармацевтичною практикою доведено, що на якість готових таблетованих форм впливає матеріал та герметичність первинної упаковки.

Одним із показників якості первинного пакування таблетованих форм є тест на герметичність, який проводять шляхом проникнення барвника. Факторами, що впливають на ефективність тесту є: характеристики пакування; величина вакууму; тривалість витримки у вакуумі; тривалість витримання при тиску навколишнього середовища.

Для визначення герметичності шляхом дослідження проникності барвника використовують поетапну процедуру вимірювань на основі застосування газового закону Бойля-Маріотта.

Блістерну упаковку з таблетками витримують в ексикаторі з метиленовим синім і визначають чи діє вакуум встановленої величини на блістерну упаковку. Упродовж фази 1 відбувається витіснення повітря з чарунки, після фази 1 вакуум з ексикатора скидається і починається фаза 2. Якщо чарунка упаковки не є герметичною, вона буде мати негативний тиск, пропускаючи метиленовий синій всередину, умови тестування наведені в табл.1.

Таблиця 1. Умови тестування таблетованих модельних серій (МС) у блістерних упаковках на прикладі використання типу блістера ПВХ/фольга.

Блістер модельної серії	Діаметр таблеток, мм	Розміри чарунки, мм	Об'єм вільного простору, см ³	Об'єм вільного простору при максимальному розширенні, см ³	Тиск максимального розширення чарунки, МБар
МС1	9	56 x 130	0,43	0,732	587
МС2	12	46 x 114	0,27	0,45	600

Після стадії тестування чарунки інспектуються на наявність включення барвника, у разі відсутності плям метиленового синього на поверхні таблеток, первинне пакування вважається герметичним.

Висновки.

1. Проведено теоретичний аналіз асортименту допоміжних речовин на основі лактози і крохмалю та їх фармако-технологічних властивостей та встановлено широке їх застосування у сучасному фармацевтичному виробництві твердих лікарських форм вітчизняних виробників в якості наповнювачів, розріджувачів та зв'язуючих речовин.

2. Досліджено якість первинного пакування таблетованих форм шляхом проведення тестування герметичності модельних серій у блістерних упаковках

на прикладі використання типу блістера ПВХ/фольга. Приведено параметри і умови тестування.

3. Перспективою подальших досліджень є здійснення експериментального дослідження впливу допоміжних речовин на основі різних похідних лактози та крохмалю на фармако-технологічні показники якості ТЛФ на вибір методу отримання та матеріалу первинного пакування в процесі зберігання препаратів.

Список літератури.

1. Гурєєва С. М. Дослідження асортименту допоміжних речовин, які використовують у лікарських засобах, зареєстрованих на ринку України. / С. М. Гурєєва, Лукашів О. І., Грошовий Т. А. // Фармацевтичний часопис. – 2012. – № 4. – С. 178–183.
2. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність: навч. посіб. для студ. вищ. фармацев. навч. закл. / авт.уклад.: І.М. Перцев, Д.І. Дмитрієвський, В. Д. Рибачук та ін. ; за ред. І.М. Перцева. - Х.: Золоті сторінки, 2010. - 600 с.
3. Лукашів О.І., Демчук М.Б., Гурєєва С.М., Грошовий Т.А.. Дослідження асортименту допоміжних речовин, які використовують у лікарських засобах, зареєстрованих на території України. Фармацевтичний часопис. № 3. 2013. С. 50-54.
4. Настанова СТ-Н МОЗУ 42–4.8:2016. Лікарські засоби. Формалізоване загальне оцінювання ризиків з метою встановлення відповідної належної виробничої практики для допоміжних речовин, використовуваних в лікарських препаратах для людини (видання офіційне) / О. Безугла, Ю. Підпружников, Н. Тахтаулова та ін. К.: МОЗ України, 2016.14 с.
5. Сидоров Ю. І., Влязло Р. Й., Новіков В. П. Процеси і апарати мікробіологічної та фармацевтичної промисловості. Технологічні

розрахунки. Приклади і задачі. Основи проектування: навч. посібник. Львів: Інтелект-Захід, 2008. 736 с.

6. Технологія лікарських препаратів промислового виробництва: навч. посіб. / Д. І. Дмитрієвський. Л. І. Богуславська, Л. М. Хохлова та ін.; ред. Д. І. Дмитрієвський. Вид. 2-е. Вінниця: Нова книга, 2008. 280 с.
7. Технология лекарственных препаратов промышленного производства: уч. пособ. / Д. И. Дмитриевский. Л. И. Богуславская, Л. М. Хохлова и др. Часть 2: Препараты для парентерального применения. Твердые и мягкие лекарственные формы. Х.: Изд-во НФаУ, 2006. 164 с.
8. Технологія ліків промислового виробництва: у 2 т. / В. І. Чуєшов, Є. В. Гладух, І. В. Сайко та ін. Х.: НФаУ «Оригінал», 2013. Т. 2. 638 с.
9. Харри Дж. В. Петерс. Функциональные свойства лактозы для сухой грануляции. Фармацевтические технологии и упаковка. № 3. 2009. С.64-66.
10. Shailesh K. Singh, Venkatesh Naini. Dosage forms: non parenterals. Encyclopedia of pharmaceutical technology. 3 ed.; edited by James Shwarbric. Vol. 1. New York: Informa healthcare, 2007. P 988-1001.
11. Bryan J. Ennis. Theory of granulation: an engineering perspective / Granulation technology. 3 ed.; edited by Dillip M. Parikh. London: Taylor&Francis Group, 2005. P. 7-77.
12. Guidelines of 19 March 2015 on the formalized risk assessment for ascertaining the appropriate good manufacturing practice for excipients of medicinal products for human use. 2015/C 95/02.
13. Kleinebudde P., Roll compaction/dry granulation: Pharmaceutical applications. European J. of Pharm. and Biopharm, 58 (2004) P. 317- 326.

Стаття надійшла до редакції в листопаді 2018 року.