

ВЛИЯНИЕ ПРОЦЕССА ИЗМЕЛЬЧЕНИЯ И АНТИФРИКЦИОННЫХ АГЕНТОВ НА ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИИ АНТИГЕЛЬМИНТНОГО НАЗНАЧЕНИЯ НА ОСНОВЕ СОПОЛИМЕРА ВИНИЛПИРИДИНОВОГО РЯДА

И.В. Богунова

ассистент, кафедра биотехнологии и промышленной фармации,
МИРЭА – Российский технологический институт (Москва)
E-mail: irina_bogunova@mail.ru

А.А. Распопина

студентка, кафедра биотехнологии и промышленной фармации,
МИРЭА – Российский технологический институт (Москва)

А.В. Панов

доцент, кафедра биотехнологии и промышленной фармации,
МИРЭА – Российский технологический институт (Москва)

С.А. Кедик

д.т.н., профессор, зав. кафедрой биотехнологии и промышленной фармации,
МИРЭА – Российский технологический институт (Москва)

Актуальность. Поиск новых антигельминтных средств, обладающих низкой токсичностью и отсутствием серьезных побочных эффектов, является актуальной проблемой на сегодняшний день. Сополимер винилпиридинового ряда относится к V классу «Практически нетоксичных» лекарственных препаратов по классификации Hodge и Sterner и по результатам исследований обладает высокой противогельминтной активностью. Выявленные неудовлетворительные технологические характеристики являются существенной, но решаемой проблемой при разработке твердой готовой лекарственной формы на основе сополимера винилпиридинового ряда.

Цель работы. Изучить влияние процессов измельчения, смешивания при использовании специального лабораторного оборудования и влияния антифрикционных агентов на технологические характеристики сополимера.

Материал и методы. Исследована субстанция сополимера винилпиридинового ряда. Сополимер измельчали при помощи лабораторной мельницы-смесителя, шаровой и дисковой мельниц, смешивали, используя V-образный смеситель и циклическую лабораторную мельницу. Размеры частиц и фракционный состав определяли по методикам, описанным в ГФ XIV, ОФС.1.2.1.0009.15, ОФС.1.1.0015.15; оборудование: микроскоп МИКРОМЕД 1 ВАР. 3-20, цифровая камера с видеоокулярном TOURCAM 9.0MP и программа Tour View, набор сит с размерами ячеек 1,0; 0,3 и 0,2 мм. Влияние антифрикционных веществ на сополимер изучали, используя магния стеарат, стеариновую кислоту, натрия стеарилфумарат, тальк и коллоидный диоксид кремния. Технологические характеристики смесей оценивали стандартными методами (ГФ XIV, ОФС.1.4.2.0016.15). Сыпучесть порошка определяли тестером ERWEKA GTL, угол естественного откоса измеряли угломером, насыпную плотность до и после уплотнения устанавливали с помощью тестера ERWEKA SWM и электронного калькулятора CASIO FX-82ES PLUS.

Результаты. Используемые самостоятельно лабораторные измельчители и смесители не давали удовлетворительных результатов, как и введение в состав смесей индивидуальных антифрикционных агентов. Введение в экспериментальную смесь комбинации антифрикционных агентов (талька и стеарилфумарата натрия) и проведение измельчения и смешивания в циклической лабораторной мельнице оптимизировало технологические свойства сополимера.

Выводы. Изучено влияние процессов измельчения и смешивания при использовании специального лабораторного оборудования, а также влияния антифрикционных агентов на технологические характеристики сополимера. Выбраны антифрикционные вещества, оборудование и определена технология проведения процессов смешивания и измельчения для дальнейшей разработки твердой готовой лекарственной формы.

Ключевые слова: сополимер, антигельминтное действие, эхинококкозы, антифрикционные агенты, измельчение, смешивание, сыпучесть, технологические свойства.

Для цитирования: Богунова И.В., Распопина А.А., Панов А.В., Кедик С.А. Влияние процесса измельчения и антифрикционных агентов на технологические характеристики фармацевтической субстанции антигельминтного назначения на основе сополимера винилпиридинового ряда. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2020; 23(9):26–31. <https://doi.org/10.29296/25877313-2020-09-04>

Одними из видов серьезных паразитарных патологий в настоящее время являются эхинококкозы и альвеококкозы – заболевания, отличающиеся неспецифической симптоматикой [1]. Их выявление и постановка диагноза обычно происходят на поздних стадиях болезни, что приводит к осложнениям при лечении и повышает вероятность летального исхода [1]. Специфическая терапия этих заболеваний заключается в длительном (от 3 до 6 мес.) непрерывном приеме высоких доз антигельминтных лекарственных средств (ЛС) широкого спектра действия, например альбендазола и мебендазола [2, 3]. Однако эти препараты оказывают на организм человека серьезное токсическое воздействие, вследствие чего развивается ряд тяжелых побочных эффектов [3]. Таким образом, поиск новых эффективных антигельминтных лекарственных средств, обладающих пониженной токсичностью по отношению к организму человека и млекопитающих, является актуальной задачей.

Одно из перспективных антигельминтных веществ – сополимер винилпиридинового ряда (далее СП, рис. 1) [4].

Согласно отчетам о доклинических испытаниях [5], СП обладает высокой противогельминтной активностью по отношению к возбудителям эхинококкозов и альвеококкозов. Он относится к V классу лекарственных препаратов «Практически нетоксичные» по классификации Hodge и Sterner [6]. Следовательно, сополимер винилпиридинового ряда можно использовать для разработки готовой лекарственной формы антигельминтного назначения.

Ц е л ь р а б о т ы – исследование технологических свойств указанного сополимера и определение способов их улучшения для разработки твердой готовой лекарственной формы.

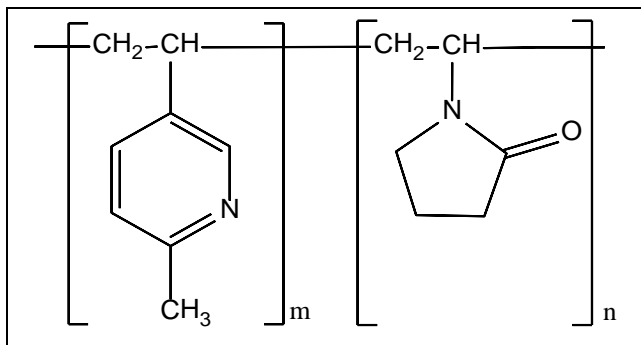


Рис. 1. Структурная формула сополимера N-винилпирролидона и 2-метил-5-винилпиридина: m – число звеньев 2-метил-5-винилпиридина; n – число звеньев N-винилпирролидона

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании использованы порошок сополимера N-винилпиридинового ряда, а также антифрикционные вспомогательные вещества: стеариновая кислота (IoI Oleo chemicals, Германия), магния стеарат (Nutri Mag, Новая Зеландия), натрия стеарилфумарат PRUV (JRS Pharma, Германия), тальк (IMI FABI, Италия) и коллоидный диоксид кремния Aerosil 200 Pharma (Evonik, Германия). Все вышеперечисленные вспомогательные вещества разрешены к применению в фармацевтической промышленности.

В соответствии с методикой проведения ситового анализа, описанной в ОФС.1.1.0015.15, устанавливали фракционный состав порошка сополимера, для этого использовали сита с размерами ячеек 1, 0,3 и 0,2 мм.

Размеры отдельных частиц определяли методом оптической микроскопии ОФС.1.2.1.0009.15 с помощью микроскопа МИКРОМЕД 1 ВАР. 3-20, цифровой камеры с видеоокуляром TOUPCAM 9.0MP и программы Tour View. Откалиброванные линзы (10×10) и компьютерная программа позволили получить данные о точном размере частиц. Частицы исследовали без использования иммерсионной жидкости.

Сыпучесть, угол естественного откоса и коэффициент прессуемости определяли по методикам, приведенным в ОФС.1.4.2.0016.15 «Степень сыпучести порошков». Измерение сыпучести порошков выполняли с помощью тестера ERWEKAGTL с выпускным патрубком диаметром 10 мм. Углы естественного откоса измеряли транспортиром. Испытания насыпной плотности порошков и вычисление коэффициента прессуемости проводили на тестере ERWEKA SVM.

Процесс измельчения осуществляли в лабораторной мельнице-смесителе (ударного действия) 3 мин 300 об/мин (КА, Германия), шаровой мельнице (КА, Германия) тремя циклами по 1 мин, 100 об/мин в дисковой мельнице (КА, Германия) проточным методом, при 440 об/мин.

Компоненты порошковых смесей смешивали на двух видах лабораторного оборудования: в V-образном смесителе (стадия, проведенная на этом оборудовании, обозначается буквой «а» в номере состава), в течение 30 мин при 30 об/мин; в циклической лабораторной мельнице (стадия, проведенная на этом оборудовании, обозначается буквой «b» в номере состава), в течение 3 мин при 300 об/мин.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Предварительные исследования показали, что субстанция сополимера представляет собой тонкодисперсный порошок с неудовлетворительными технологическими характеристиками (табл. 1): нулевой сыпучестью, широким диапазоном размеров частиц, а также значительным налипанием субстанции на внутренние стенки технологического оборудования.

Эти характеристики негативно влияют на процессы производства и качество готовых твердых ЛФ, поэтому было принято решение провести дополнительное измельчение частиц порошка, а также ввести в состав готовой ЛФ антифрикционные вспомогательные вещества, способствующие улучшению степени сыпучести [7, 8].

После измельчения определяли фракционный состав и сыпучесть полученного порошка. Полученные данные приведены в табл. 2.

По показателю «Ситовой анализ» наилучшие результаты были получены при использовании лабораторной мельницы ударного действия. Фракционный состав порошка после измельчения на

этом типе оборудования имел более узкое распределение (табл. 2), что позволяет повысить однородность дозирования в готовой ЛФ [7].

По показателю «Степень сыпучести порошков» удовлетворительных результатов получено не было: процесс измельчения не повлиял на сыпучесть, а при визуальной оценке налипание частиц порошка на внутренние стенки технологического оборудования не уменьшилось. Поэтому для улучшения данного показателя измельченную субстанцию сополимера смешивали с антифрикционными вспомогательными веществами и оценивали технологические характеристики полученных порошковых смесей. Концентрация вспомогательных веществ находилась в диапазоне допустимых значений [9].

Полимерная субстанция представляет собой диэлектрик, поэтому она способна образовывать и накапливать на своей поверхности электрический статический заряд. В силу развитой поверхности мелких частиц высока вероятность образования их агломератов – комочков, которые препятствуют равномерному распределению частиц в смеси.

Таблица 1. Технологические характеристики порошка сополимера винилпиридинового ряда

Наименование показателя	Значение показателя
Характеристика частиц	Агрегаты, не имеющие упорядоченного строения, химическое взаимодействие между частицами отсутствует
Размер частиц	Менее 200 мкм
Ситовой анализ	Более 1 мм – 0,4% Более 300 мкм – 1,98% Более 200 мкм – 10,79% Менее 200 мкм – 86,3%
Сыпучесть	0 г/с

Таблица 2. Результаты испытаний технологических характеристик порошка, измельченного в оборудовании различных типов

Наименование показателя	Лабораторная мельница-смеситель (ударного действия)	Шаровая мельница	Дисковая мельница
Описание частиц	Равносторонние, белого цвета	Равносторонние, белого цвета	Равносторонние, белого цвета
Ситовой анализ	Более 1 мм – 0,4% Более 300 мкм – 0,4% Более 200 мкм – 0,8% Менее 200 мкм – 98,4%	Более 1 мм – 0,4% Более 300 мкм – 0,98% Более 200 мкм – 8,79% Менее 200 мкм – 89,83%	Более 1 мм – 0,4% Более 300 мкм – 1,6% Более 200 мкм – 5,6% Менее 200 мкм – 92,4%
Сыпучесть, г/с	0	0	0
Коэффициент прессуемости, %	17,2	18,0	17,6

Таблица 3. Результаты измерений технологических характеристик экспериментальных составов с тальком и Aerosil 200 Pharma

Номер состава	Состав	Сыпучесть, г/с	Коэффициент прессуемости, %	Степень сыпучести порошков
2.3.b	СП – 92,5% Aerosil 200 Pharma – 7,5%	1,230±0,001	17,20±0,01	Плохая
2.4.b	СП – 90% Aerosil 200 Pharma – 10,0%	1,302±0,001	17,70±0,01	Плохая
3.2.b	СП – 98% Тальк – 2,0%	2,487±0,001	20,50±0,01	Неудовлетворительная
3.3.b	СП – 97% Тальк – 3,0%	2,528±0,001	21,20±0,01	Неудовлетворительная

Таблица 4. Результаты измерений технологических характеристик составов, содержащих комбинации антифрикционных агентов

Номер состава	Состав	Сыпучесть, г/с	Угол естественного откоса, град (°)	Коэффициент прессуемости, %	Степень сыпучести порошков
6.8.b	СП – 96% PRUV – 2% Тальк – 2%	5,811±0,001	38,0±0,8	29,60±0,01	Удовлетворительная
6.4.b	СП – 96,5% PRUV – 0,5% Тальк – 3%	5,880±0,001	38,0±0,8	29,80±0,01	Удовлетворительная
7.8.b	СП – 88% Тальк – 2% Aerosil 200 Pharma – 10%	2,906±0,001	48,0±0,8	26,20±0,01	Неудовлетворительная
7.7.b	СП – 90,5% Тальк – 2% Aerosil 200 Pharma – 7,5%	2,840±0,001	49,0±0,8	26,00±0,01	Неудовлетворительная
8.4.b	СП – 97,75% Тальк – 2% Стеариновая кислота – 0,25%	2,183±0,001	54,0±0,8	23,60±0,01	Неудовлетворительная
9.4.a	СП – 96,5% Тальк – 3% Стеарат магния – 0,5%	2,456±0,001	52,0±0,8	24,80±0,01	Неудовлетворительная
9.4.b	СП – 96,5% Тальк – 3% Стеарат магния – 0,5%	2,898±0,001	48,0±0,8	25,60±0,01	Неудовлетворительная
10.3.b	СП – 92% Aerosil 200 Pharma – 7,5% PRUV – 0,5%	1,198±0,001	64±0,8	17,70±0,01	Плохая
10.7.b	СП – 93% Aerosil 200 Pharma – 5% PRUV – 2%	1,263±0,001	63,0±0,8	17,90±0,01	Плохая

Кроме того, мелкие частицы сополимера склонны налипать на внутренние движущиеся детали и стенки технологического оборудования при изготовлении ЛФ. Этому дополнительно способствует повышение температуры рабочих поверхностей оборудования вследствие развития сил трения во время его работы [10]. Возникает вероятность поломки оборудования и остановки производства.

Поэтому при проведении процессов измельчения и смешивания внутри аппаратов поддерживали температуру ниже температуры стеклования сополимера.

Для улучшения технологических характеристик в качестве антифрикционных добавок использовали две группы веществ: 1) скользящего типа (смазывающие): тальк, коллоидный диоксид

кремния (Aerosil) и стеарилфумарат натрия (PRUV); 2) антиадгезивного типа: стеариновая кислота и ее магниевая соль [11]. Применение этих веществ строго регламентируется ГФ XIV [9].

Смешивание проводили в V-образном смесителе и в циклической лабораторной мельнице. Результаты измерений степени сыпучести порошков оценивали по шкале желательности: очень хорошая сыпучесть (8,6–12 г/с), хорошая сыпучесть (6,6–8,5 г/с), удовлетворительная сыпучесть (3–6,5 г/с), неудовлетворительная сыпучесть (2–3 г/с), плохая сыпучесть (1–2 г/с), очень плохая сыпучесть (<1 г/с) [11]. Влияние на сыпучесть сополимера оказали тальк и Aerosil 200 Pharma. Результаты представлены в табл. 3.

Из данных табл. 3 видно, что введение индивидуальных антифрикционных агентов в составы недостаточно улучшило степень сыпучести порошковых смесей (показатель сыпучести), это делает их непригодными для последующей разработки, так как неудовлетворительная сыпучесть смесей будет влиять на процессы таблетирования, инкапсулирования, а также на результаты контроля качества твердой готовой лекарственной формы. Поэтому использовали противоположные и скользящие вещества в различных комбинациях. Варианты составов, включающие два антифрикционных агента и обладающие наилучшей сыпучестью, приведены в табл. 4.

Результаты показали, что степень сыпучести порошков наработанных образцов достигает удовлетворительных значений при комбинировании в составе антифрикционных агентов, талька и стеарилфумарата натрия.

Выводы

1. Изучена зависимость физико-технологических характеристик порошка сополимера от фракционного состава частиц и модифицирующей способности вспомогательных добавок. На основании полученных результатов улучшены технологические свойства субстанции, предложено оптимальное оборудование для проведения процессов измельчения и смешивания.
2. Установлено, что использование в технологии производства твердой ЛФ на основе сополимера винилпиридинового ряда комбина-

ции добавок из талька и стеарилфумарата натрия в диапазоне 2–3 мас.% и 0,5–2 мас.% соответственно позволяет значительно улучшить степень сыпучести и уменьшить степень налипания порошковой смеси на стенки технологического оборудования. Следующие этапы разработки твердой готовой лекарственной формы планируются с использованием выбранных составов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Ветшев П.С., Мусаев Г.Х., Бруслик С.В.* Эхинококкоз: современное состояние проблемы. Украинський журнал хірургії. 2013; 3:196–201.
2. *Поляков Н.В. и др.* Однокамерный (гидатидный) эхинококкоз. Research'n Practical Medicine Journal. 2015; 2(1):27–35.
3. *Михайлова С.А., Золотухина Л.А., Андреева Н.А.* Анализ регионального рынка противоглистных лекарственных препаратов. Современные проблемы науки и образования. 2015; 3:274–274
4. *Кедик С.А. и др.* Синтез и молекулярно-массовые характеристики сополимеров N-винилпирролидона и 2-метил-5-винилпиридина. Химико-фармацевтический журнал. 2012; 46(8):19–22.
5. Перспективы использования сополимеров винилпиридинового ряда в качестве антигельминтного препарата. Сборник материалов Всеросс. научно-практич. конф. с междунар. участием «Перспективы внедрения инновационных технологий в медицине и фармации». Орехово-Зуево: ГГТУ, 2017:3–9.
6. *Hodge H.C., Sterner J.H.* Tabulation of toxicity classes. Am. Ind. Hyg. Assoc. Q. 1949; 93–96.
7. *Емианова С.В., Садчикова Н.П., Зуев А.П.* О контроле размера и формы частиц лекарственных веществ. Химико-фармацевтический журнал. 2007; 41(1):41–49.
8. *Емианова С.В., Абрамович Р.А., Потанина О.Г.* Влияние формы и размера частиц субстанций на качество готовых лекарственных средств. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2014; 2:50–63.
9. Государственная фармакопея Российской Федерации, XIV издание. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2018.
10. *Шеремета И.А., Васильев А.М.* Анализ влияния параметров наполнителя на электропроводность полимерных материалов. Материалы LV Междунар. научно-технич. конф. «Достижения науки – агропромышленному производству». Под ред. проф., д-ра с.-х. наук МФ Юдина. Челябинск: ФГБОУ ВО Южно-Уральский ГАУ. 2016; IV:270.
11. *Алексеев К.В., Кедик С.А., Блынская Е.В., Алексеев В.К., Масленникова Н.В.* Фармацевтическая технология. Таблетки: Учеб. пособие. Под ред. С.А. Кедика. М.: ЗАО ИФТ, 2015; 672 с.

Поступила после доработки 30 июня 2020 г.

INFLUENCE OF THE PROCESS OF GRINDING AND ANTI-FRICTION AGENTS ON THE TECHNOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THE PHARMACEUTICAL SUBSTANCE OF AN ANTIHELMINT APPOINTMENT BASED ON THE VINYL PYRIDINE SERIES COPOLYMER

© Authors, 2020

I.V. Bogunova

Assistant, Department of Biotechnology and Industrial Pharmacy, MIREA – Russian Institute of Technology (Moscow)
E-mail: irina_bogunova@mail.ru

A.A. Raspopina

Student, Department of Biotechnology and Industrial Pharmacy, MIREA – Russian Institute of Technology (Moscow)

A.V. Panov

Associate Professor, Department of Biotechnology and Industrial Pharmacy, MIREA – Russian Institute of Technology (Moscow)

S.A. Kedik

Dr.Sc. (Eng.), Professor,

Head of Department of Biotechnology and Industrial Pharmacy, MIREA – Russian Institute of Technology (Moscow)

Relevance. The search for new anthelmintic agents with low toxicity and the absence of serious side effects is an urgent problem today. The vinylpyridine copolymer belongs to the V class of «Almost non-toxic» drugs according to the Hodge and Sterner toxicity scale, and to the results of studies it exerts a high anthelmintic activity. The identified unsatisfactory technological characteristics are a significant but solvable problem for the development of solid dosage forms based on a vinyl pyridine copolymer.

Purpose. To study the effect of grinding and mixing processes, using special laboratory equipment and the influence of antifriction agents on the technological characteristics of the copolymer.

Materials and methods. The substance is avinylpyridine copolymer. The copolymer was milled using a laboratory mill-mixer, ball and disk mills. Mixing was carried out using a V-shaped mixer and a cyclic laboratory mill. Particle size range and fractional composition were determined according to the methods described in Russia State Pharmacopoeia XIV edition (GMP.1.2.1.0009.15, GMP.1.1.0015.15). The equipment used: MICROMED 1 VAR 3-20 microscope, a digital camera with a «TOUPCAM» 9.0MP video eyepiece and «Toup View» control software, a set of sieves with mesh sizes 1.0; 0.3 and 0.2 mm respectively. The effect of antifriction substances on the copolymer was studied using magnesium stearate, stearic acid, sodium stearyl fumarate, talc and colloidal silicon dioxide. Assessment of the technological characteristics of the mixtures was carried out according to standard methods described in Russia State Pharmacopoeia XIV edition (GMP.1.4.2.0016.15). The «ERWEKA GTL» powder flow tester was used, the angle of repose was measured using a goniometer, and the bulk density before and after compaction was determined using the «ERWEKA SWM» tester and the «CASIO FX-82ES PLUS» electronic calculator.

Results. The usage of laboratory shredders and mixers independently did not give satisfactory results, as did the introduction of individual antifriction agents into the composition of the mixtures. Introduction of a combination of antifriction agents (talc and stearyl fumarate) into the experimental mixture as well as carrying out the grinding and mixing processes in a cyclic laboratory mill optimized the technological properties of the copolymer.

Conclusions. The influence of grinding and mixing processes, using special laboratory equipment, and of antifriction agents on the technological characteristics of the copolymer was studied. Antifriction substances and equipment were selected and the technology of mixing and grinding processes for the further development of solid dosage forms was determined.

Key words: copolymer, anthelmintic effect, echinococcosis, antifriction agents, grinding, mixing, flowability, technological properties.

For citation: Bogunova I.V., Raspopina A.A., Panov A.V., Kedik S.A. Influence of the process of grinding and anti-friction agents on the technological characteristics of the pharmaceutical substance of an anthelmint appointment based on the vinyl pyridine series copolymer. Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2020;23(9):26–31. <https://doi.org/10.29296/25877313-2020-09-04>

REFERENCES

- Vetshv P.S., Musaev G.H., Bruslik S.V. Jehinokokkoz: sovremennoe sostojanie problemy. Ukrains'kij zhurnal hirurgii. 2013; 3:196–201.
- Poljakov N.V. i dr. Odnokamernyj (gidatidnyj) jehinokokkoz. Research'n Practical Medicine Journal. 2015; 2(1):27–35.
- Mihajlova S.A., Zolotuhina L.A., Andreeva N.A. Analiz regional'nogo rynka protivoglistnyh lekarstvennyh preparatov. Sovremennye problemy nauki i obrazovanija. 2015; 3:274–274
- Kedik S.A. i dr. Sintez i molekularno-massovyje harakteristiki sopolimerov N-vinilpirrolidona i 2-metil-5-vinilpiridina. Himiko-farmaceuticheskij zhurnal. 2012; 46(8):19–22.
- Perspektivy ispol'zovanija sopolimerov vinilpiridi–novogo rjada v kachestve antigil'mintnogo preparata. Sbornik materialov Vseross. nauchno-praktich. konf. s mezhdunar. uchastiem «Perspektivy vnedrenija innovacionnyh tehnologij v medicene i farmacii». Orehovo-Zuevo: GGTU, 2017:3–9.
- Hodge H.C., Sterner J.H. Tabulation of toxicity classes. Am. Ind. Hyg. Assoc. Q. 1949; 93–96.
- Emshanova S.V., Sadchikova N.P., Zuev A.P. O kontrole razmera i formy chastic lekarstvennyh veshhestv. Himiko-farmaceuticheskij zhurnal. 2007; 41(1):41–49.
- Emshanova S.V., Abramovich R.A., Potanina O.G. Vlijanie formy i razmera chastic substancij na kachestvo gotovyh lekarstvennyh sredstv. Razrabotka i registracija lekarstvennyh sredstv. 2014; 2:50–63.
- Gosudarstvennaja farmakopeja Rossijskoj Federacii, XIV izdanie. M.: Ministerstvo zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii, 2018.
- Sheremeta I.A., Vasil'ev A.M. Analiz vlijanija parametrov napolnitelja na jelektroprovodnost' polimernyh materialov. Materialy LV Mezhdunar. nauchno-tehnich. konf. «Dostizhenija nauki – agropromyshlennomu proizvodstvu». Pod red. prof., d-ra s.-h. nauk MF Judina. Cheljabinsk: FGBOU VO Juzhno-Ural'skij GAU. 2016; IV:270.
- Alekseev K.V., Kedik S.A., Blynskaja E.V., Alekseev V.K., Maslennikova N.V. Farmaceuticheskaja tehnologija. Tabletki: Ucheb. posobie. Pod red. S.A. Kedika. M.: ZAO IFT, 2015; 672 s.