

УДК : 615.453.6.014

THE INFLUENCE OF PRESSING MODES ON THE INDICATORS OF STRENGTH AND ABRASION OF TABLETS

O. Zomenko

National University of Food Technologies

Key words:

rotary tablet presses,
crushing strength,
abrasion resistance,
operational parameters

Article history:

Received 27.06.2024

Received in revised form
02.09.2024

Accepted 05.09.2024

Corresponding author:

zemenkoaleksandr@gmail.
com

ABSTRACT

The pharmacopoeial properties of tablet dosage forms are determined by crushing strength, abrasion resistance, weight changes, geometric dimensions, thickness, and disintegration time. These indicators depend on the pressing pressure, wear of guiding elements, excessive pressing speed, and the physico-chemical and mechanical properties of the tableting mass components. Increased pressing pressure improves mechanical strength while lengthening disintegration time. However, higher pressing pressure and excessive tablet press speed cause wear of machine components, reducing their operational lifespan and negatively affecting tablet quality. Specific dependencies have been established between the parameters of pressing pressure, tablet press speed, number of working cycles and the resulting indicators of tablet strength and abrasion resistance. Tablets were produced using a rotary tablet press, with variations in pressing pressure and press speed. The crushing strength and abrasion resistance were measured using a TVT model machine from Erveka. The equipment allowed us to accurately assess correlations between operational parameters and tablet quality characteristics. Research conducted using the Pearson square method revealed direct correlations between the change in pressing pressure and tablet strength. A similar direct relationship was observed between the speed of tablet presses and both the strength and abrasion resistance of tablets. Furthermore, increased equipment wear was directly linked to a loss of tablet strength caused by weight variations in the produced tablets. The findings indicate strong correlations between pressing pressure, operational speed, cycle numbers, and key quality indicators of tablets. Decreased mechanical strength and increased abrasion were primarily due to deviations in pressing pressure, elevated operational speed, and extended operational cycles. By determining the optimal parameters of compression pressure and compression speed, it is possible to produce tablets that meet pharmacopoeial standards and meet DFU requirements.

DOI: 10.24263/2225-2916-2020-27-10

ВПЛИВ РЕЖИМІВ ПРЕСУВАННЯ НА ПОКАЗНИКИ МІЦНОСТІ І СТИРАННОСТІ ТАБЛЕТОК

О. С. Зьоменко, здобувач PhD, <https://orcid.org/0009-0002-7370-8870>

Національний університет харчових технологій

Фармакопейні властивості таблетованих лікарських форм визначаються міцністю до роздавлювання, стійкістю до стирання, змінами ваги, розмірами, товщиною і часом розпаду. Ці показники залежать від тиску пресування, швидкості роботи пресу, зносу обладнання і властивостей компонентів маси. Мета дослідження – визначити зв'язки між тиском, швидкістю, кількістю циклів і показниками міцності та стирання. Дослідження проводили на ротаційному пресі з вимірюванням міцності та стирання. Методом квадратів Пірсона виявлено кореляцію між тиском і міцністю, а також швидкістю пресу і стиранням. Зношування обладнання знижує міцність через зміни ваги таблеток.

Ключові слова: ротаційні таблетпреси, міцність до роздавлювання, стійкість до стирання.

Вступ. Серед усіх лікарських форм таблеткам надається більше переваг завдяки їх фармацевтичним, експлуатаційним і виробничим властивостям [1]. Таблетки — це система доставки ліків, у складі якої є лікарська і допоміжні речовини [2]. Виробництво таблетованих форм проходить через три агрегатних перетворення, під час яких шляхом механічного напруження обробляються складові компоненти таблетки, а саме: діюча речовина, допоміжна речовина, лубрикант, зв'язуючі компоненти. Зміни параметрів механічного впливу можуть бути причиною змін властивостей компонентів таблетки, а також можуть впливати на механічні характеристики, такі як міцність [2] і стирання [2].

Огляд останніх досліджень і публікацій. При здійсненні механічних маніпуляцій необхідно усвідомлювати, що збільшення компресії може сприяти посиленню механічної міцності, але за даними деяких фахівців можуть погіршувати вивільнення лікарської речовини під час надходження її в організм. На прикладі удосконаленої технології виготовлення таблеток ізосорбиду динітрату пресування під великим тиском дало змогу отримати задовільні властивості щодо стирання, але стало причиною часткового руйнування поверхні матричних гранул [4]. Зменшення тиску пресування призвело до зниження показників стирання, хоча й запобігало руйнуванню плівкового покриття [3, 13].

Виробництво таблеток у фармацевтичній промисловості здійснюються на пресах з гранульованого або порошкоподібного матеріалу. Це роторні пресувальні машини (РТМ), оснащені матрицями і парами пуансонів, які автоматично відтворюють цикл таблетування з двох послідовних етапів: дозування компонентів таблетки і її пресування з автоматичним виштовхуванням і скиданням. Методом прямого пресування формуються таблетки з негранульованих порошків. Цей метод має певні переваги, тому що дає змогу пропустити технологічні операції, пов'язані з гранулюванням порошків, що сприяє мінімізації вартості і підвищенню ефективності [1, 5, 13]. Але його впровадження у виробництво таблеток є повільним, оскільки оптимальних фармацевтичних інгредієнтів для прямого пресування недостатньо [5]. Основними вимогами до компонентів є ізодіаметрична форма кристалів, сипучість, вологість і здатність до пресування, а також низька адгезія до прес-інструменту [5]. Такими властивостями володіють деякі негранульовані порошки: натрію хлорид, калію йо-

дид, натрію і амонію бромід, гексаметилентетрамін, бромкамфара [1]. Активні фармацевтичні інгредієнти повинні мати фізико-механічні властивості, наприклад, кубічна форма порошкоподібних речовин має кращі характеристики для прямого пресування. За допомогою мікроскопії можна встановити форму частинок порошоків та їх розміри, вони можуть бути у вигляді голок, паличок, пластинок, довгастих призм, сферичних тіл [5, 8]. Важливою характеристикою є текучість порошку або його здатність рівномірно висипатись із живильника, що обумовлено чистотою речовини, густиною, розмірами частинок і електростатичними силами взаємодії між ними. За таких умов важливим компонентом таблетки стають допоміжні речовини, до яких також висуваються певні вимоги. Так, допоміжні речовини повинні мати плинність, високу здатність до зв'язування, а також покращувати міцність і позитивно впливати на вивільнення лікарської речовини. Пряме пресування вимагає використання декількох допоміжних речовин, що може стати додатковою проблемою сегрегації або несумісності [5]. На сьогодні найбільш поширеною допоміжною речовиною є лактоза та її продукти [5], вона може зустрічатись в α і β фракціях [6]. Марки лактози відрізняються формою і розмірами частинок, фракційним складом, характеристиками плинності і спресованості [5]. Різні форми мають різну температуру плавлення, розчинність і твердість. Наприклад, просіяна α -лактоза моногідрат добре пресується, а розмелена використовується у вологому гранулюванні [5, 7]. Спрямована кристалізація, за допомогою якої можна отримати речовини в кристалах із заданою сипучістю, пресованістю і вологістю і так підготувати компоненти до прямого пресування. Таким методом отримують ацетилсаліцилову кислоту і аскорбінову кислоту [1]. Фахівці стверджують, що покращення властивостей таблеток ацетилсаліцилової кислоти досягається при використанні Ludipress у кількості 12% від маси таблетки або Cellactose 80 у кількості 10% чи Pharmatose DCL-21 у кількості 8%. При використанні як допоміжних речовин метаморфіну 10% Cellactose 80 або 8% MicroceLac 100 можна отримати таблетки з бажаними значеннями міцності і стирання. Науковці навели дані щодо важливості комбінованого застосування допоміжних речовин для отримання препаратів з оптимальними показниками міцності і стирання [5, 6].

Як допоміжні речовини використовуються полімери, які в таблетках можуть проявляти властивості зв'язуючих речовин, дезінтеграторів, модифікаторів вивільнення ліків, наповнювачів, що безпосередньо пресуються, плівкового покриття, емульгаторів, суспендуючих агентів загусників, гелеутворювачів, наночастинок тощо [2, 11].

Виготовлення таблеток вимагає розуміння механічної дії при пресуванні таблеток. Невеликі коливання в компонентах таблетки, а також тиск під час прямого пресування впливають на властивості кінцевого продукту [13].

Відомо, що фармако-технологічні властивості таблетованої лікарської форми багато в чому залежать від тиску, який прикладають для її одержання. Вважається, що оптимальною є маса для таблетування, яку можна пресувати в широких діапазонах значень тиску, а одержані при цьому таблетки відповідають вимогам ДФУ (Державної фармакопеї України): однорідність вмісту діючої речовини, однорідність маси, час розчинення [9].

Пресування таблеток залежить від вільного тиску на пуансони, бокового тиску стінок матриці, коефіцієнта зовнішнього тертя пресованої таблетки по стінках матриці, температури пресованого матеріалу. Підвищення питомого тиску веде до збільшення механічної міцності і подовження часу розпаду таблеток [1, 5]. Тиск пресу-

вання впливає не тільки на якісні показники таблеток (міцність, розпадання тощо), а й на зношення, тривалість прес-інструменту таблетувальної машини [1, 2, 9]. Під спресованістю розуміють здатність порошків або гранул набувати і зберігати форму, яку вони отримали під тиском [10]. Спресованість характеризує здатність частинок речовин, які входять до складу таблеток, до когезії або до взаємного механічного зчеплення з утворенням міцної структури. Методів визначення спресованості немає, але непрямою оцінкою цього параметра є визначення міцності таблетки до стискання [10]. Тиск пресування впливає не тільки на якісні показники таблеток (міцність, розпадання тощо), а й на зношення, тривалість використання прес-інструменту таблетпресу [11].

Під час прямого пресування відбувається дія тиску на шари порошку, що впливає на його ущільнення. Ущільнення сприяє консолідації частки системи тверде тіло—газ унаслідок сили пресування, яка прикладається. Під час зменшення об'єму гранул унаслідок пресування зростає тиск, що викликає щільне укладання частинок порошку і консолідації, оскільки сила зростає до такої межі, де вже відбувається деформація частинок, що викликає їх механічну міцність. Результатом цього є взаємодія між частинками, що призводить до створення міцного зв'язку. Консолідація головним чином відповідає за збільшення механічної міцності порошкового шару під дією зростаючої стискаючої сили [2, 10]. Польськими фармацевтами були проведені дослідження вивчення оптимального режиму пресування для одержання якісних таблеток екстракту цикорію і кукурудзи. Дослідники вивчали вплив тиску пресування на стійкість таблеток до роздавлювання, розпадання і стирання в установці псевдорозрідженого шару [2]. Було встановлено, що якість таблеток екстракту цикорію і кукурудзи, які одержали пресуванням з попереднім гранулюванням, залежать від зміни режимів роботи прес-машини. Пресування таблеток обраного складу здійснювали в межах тиску 50—500 МПа. Кожну серію таблеток, спресованих при певному тиску, досліджували на стійкість до роздавлювання, стирання. Науковці прийшли до висновку, що природа зв'язуючої додаткової речовини здійснює вплив на те, що тиск стискання впливає на міцність і стирання. Так, у дослідженнях закордонних фахівців вказується, що зростання тиску компресії може викликати розшарування, що пов'язують з впливом надмірного тиску на розплющування гранул, які втрачають здатність взаємодіяти між собою [10, 15].

Товщина таблетки і її діаметр є параметрами розміру таблетки, також товщина визначає твердість таблетки. Занадто тонкі таблетки нестійкі і мають занижену міцність. Оцінити міцність таблеток можна за їх стиранням та стійкістю до роздавлювання, які повинні знаходитись в межах і бути не більше 1,0% та не менше 30 Н згідно з даними ДФУ. Зв'язувальні речовини: полівінілпіролідон (ПВП К30) та натрій-карбоксиметилцелюлоза (Na-КМЦ), підвищують міцність, що підтверджено меншим стиранням та найбільшим значенням стійкості до роздавлювання порівняно з таблетками з кукурудзяним крохмалем, крихкість яких була завищена (1,38%) [12].

При створенні таблеток з оболонкою останнім моментом є нанесення покриття за допомогою псевдорозрідженого шару, успішне проведення якого пов'язано з міцністю таблетки до стирання, тому що порошок, який утворився, може проникнути у вологу плівку і деформувати поверхню таблетки. Отже, поряд із дотриманням оптимальних параметрів тиску пресування важливим є дотримання оптимальних режимів роботи установок псевдорозрідженого шару [8].

Розширення таблеток може виникати внаслідок неоптимальних режимів пресування, при надмірній компресії, пресування при напруженнях, вищих за зону текучості, руйнування структури за рахунок тертя при виштовхуванні [3].

Мета дослідження: визначити вплив тиску пресування, частоти обертання ротора таблетпресу та кількості циклів пресування на міцність і стирання таблетки, а також встановити кореляційні зв'язки між цими показниками.

Матеріали і методи. Двокоопуклі, круглі таблетки з кислоти ацетилсаліцилової одержували на настільному таблетпресі типу НТМ-01Е пуансонами діаметром 7 мм і оцінювали за такими показниками якості: стійкість до роздавлювання, стирання.

Вплив режимів роботи оцінювали за технологічними характеристиками таблеток за такими параметрами: міцність і стирання. Визначення впливу тиску пресування на показники стирання та міцності проводили по моделі Хеккеля, за допомогою якої визначали параметри стискання, які дають змогу отримати продукт фармакопейної якості [10].

Визначення стирання проводили згідно з ДФУ на пристрої для визначення стирання таблеток при швидкості 20 об/хв. Для цього завантажували в барабан таблетки, які перед цим зважували. Проводили 100 обертів барабану, після чого таблетки вилучали з барабана, видаляли пил. Стирання визначали за формулою:

$$\Pi = \frac{P_{\text{поч}} - P_{\text{кін}}}{P_{\text{поч}}} \times 100, \quad (1)$$

де Π — стирання, %; $P_{\text{поч}}$ — маса таблеток до стирання, г; $P_{\text{кін}}$ — маса таблеток після стирання, г.

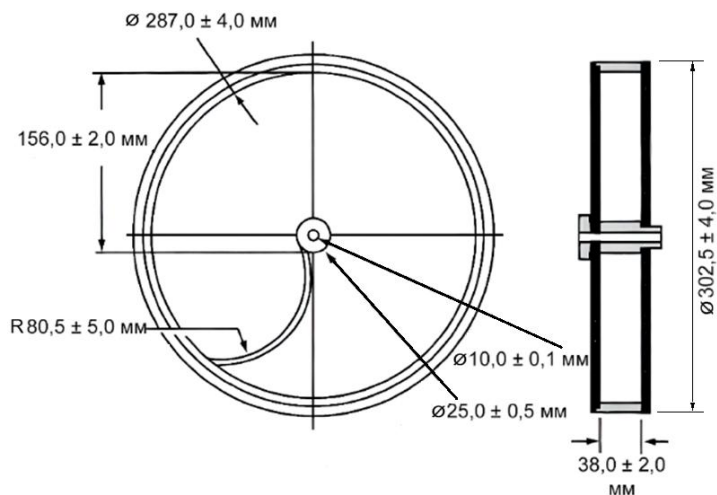


Рис. 1. Пристрій для визначення стирання таблеток

Міцність таблеток визначали на приладі ТВТ фірми «Ервека» (Німеччина) [12]. Таблетки розташовуються ребром між зажимами з урахуванням подільної риски. Міцність таблетки визначається за силою, при якій таблетка руйнується.

Результати дослідження. Результати пресування визначаються початковими характеристиками компонентів майбутньої таблетки. До параметрів, які визначають технологічні характеристики таблеткової маси, відносять: сипкість, насипну щільність, кут природного укосу, пресувальність, вологість і фракційний склад. Під час експериментального виробництва таблеток використано порошок кислоти ацетилсаліцилової виробництва Shandong Xihua Pharmaceutical Co. Ltd., Китай [13].

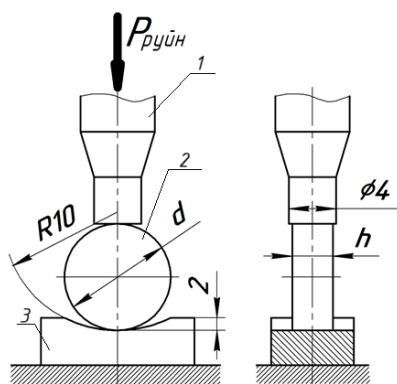


Рис. 2. Схема визначення міцності таблетки: 1 — поршень; 2 — таблетка; 3 — призма фіксації; $P_{руйн}$ — сила руйнування

Діапазон тиску пресування, при якому отримували таблетки фармакопейної якості, склав: в межах від 40 до 320 МПа. Зафіксовано, що тиск початку пластичної деформації — $256,41 \pm 18,00$ МПа. Тиск пресування менший за 100 МПа є причиною виходу неміцних таблеток. Оптимальний тиск для поєднання параметрів міцності та стирання знаходиться в діапазоні від 100 до 200 МПа [10]. Результати впливу тиску пресування на міцність показано на рис. 3.

Така закономірність пояснюється тим, що таблетка не може зменшувати висоту постійно. При перевищенні певного значення тиску пресування таблетка не змінює розмір, і, відповідно, її міцність змінюється незначно.

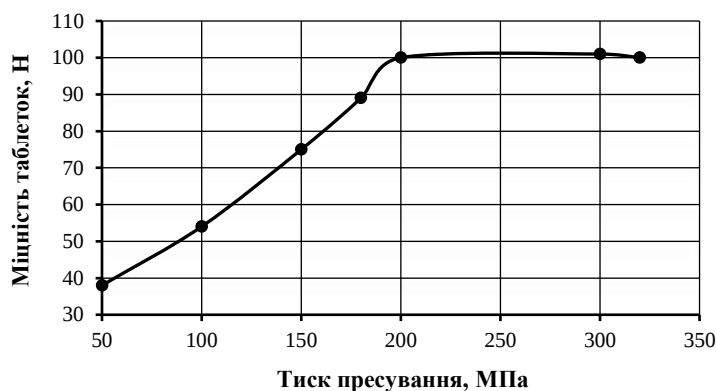


Рис. 3. Вплив тиску пресування на міцність таблеток

Вплив тиску пресування на стираність таблеток представлено на рис. 4.

Аналіз наведених даних свідчить, що, починаючи з тиску пресування 50 МПа, таблетки залишались цілими в процесі випробування на стирання. При зростанні тиску компресії від 50 до 90 МПа стирання таблеток зменшується від 0,14 до 0,06%; із підвищенням тиску пресування до 180 МПа стирання змінюється незначно, а подальше підвищення тиску призводить до підвищення стирання. Це пояснюється руйнуванням структури таблетки за високих тисків пресування [14, 15].

Аналогічні результати отримані іншими дослідниками: механічна міцність таблеток суттєво збільшується при зростанні питомого тиску пресування від 50 до 150 МПа,

при цьому міцність зростає в середньому на 50—145 Н [16].

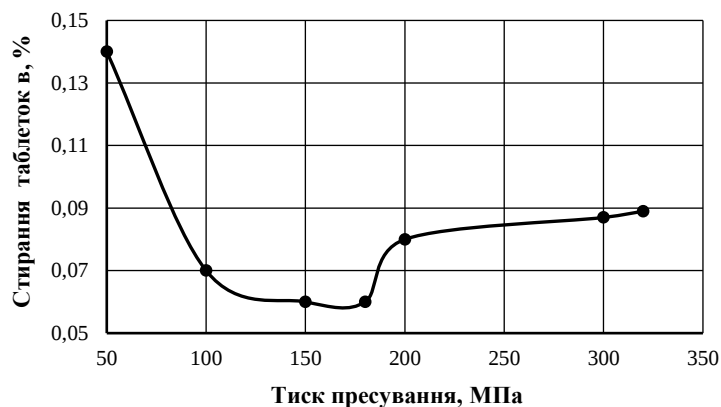


Рис. 4. Вплив тиску пресування на стирання таблеток

При подальшому збільшенні тиску пресування зміна показників міцності таблеток перебуває в межах 20—40 Н. Зі збільшенням питомого тиску пресування до 500 МПа стиранність таблеток екстракту цикорію і кукурудзи поступово зменшується, досягаючи мінімального значення 0,19% [16].

Під час роботи роторних таблетпресів рівномірне пресування відбувається при рівномірному збільшенні тиску. Але при значних перевагах метод прямого пресування має небажані результати: зростання тиску і зміни швидкості пресування можуть стати причиною недостатньої фармакопейної якості препаратів [14, 17]. Високий тиск і висока швидкість пресування можуть викликати прилипання і відшарування верхньої або нижньої опуклої частини. Зниження частоти обертання ротора таблетпресу знаходиться в прямій залежності між показниками фармакопейної якості таблеток: стирання і міцності, що продемонстровано на рис. 5.

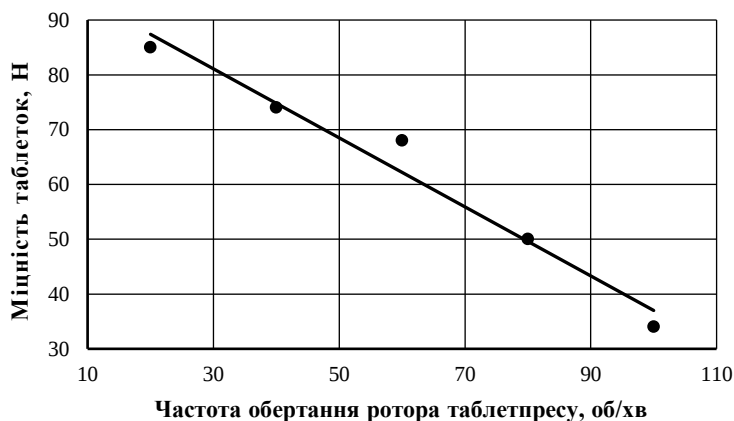


Рис. 5. Міцність таблеток у залежності від швидкості обертання ротора таблетпресу

Швидкість пресування може впливати на нерівномірність заповнення матриці, що є важливим для кінцевої якості таблеток та їх однорідності. Нерівномірність заповнення матриці пов'язана із силою пресування, оскільки відстань між пуансонами в компресійному блоці, зазвичай, фіксується під час поточного виробничого проце-

су, тому при закріплених компресійних валках такі властивості таблетки, як механічна міцність, розмір, товщина, пористість будуть залежати від ступеня заповнення матриці [15, 18].

Збільшення частоти обертання ротора демонструє підвищення стирання, що пов'язано зі змінами заповнення матриці (рис. 6).

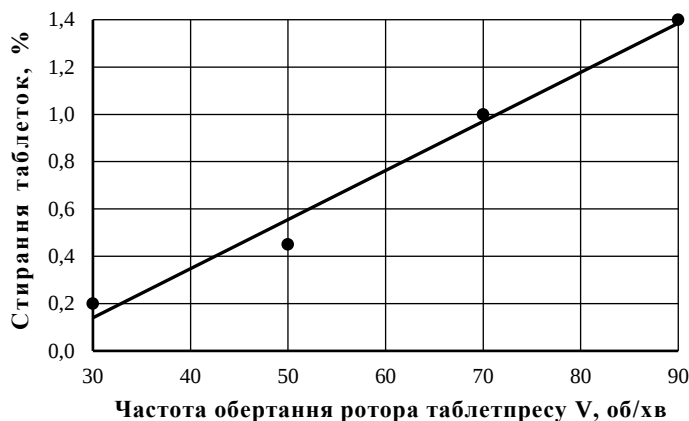


Рис. 6. Стирання таблеток у залежності від швидкості обертання таблетпреса

Роторні таблетпреси мають кратність дії N за один оберт ротора. Завдяки тому, що по колу ротора встановлено певну кількість живильників і прес-інструментів, технологічні цикли пресування N відбувається в кожному комплекті прес-інструменту [15]. Кількість циклів пресування впливає на зношення механізмів таблетпресів, що може змінювати величину внутрішнього тиску і змінить якісні показники таблетки (рис. 7).

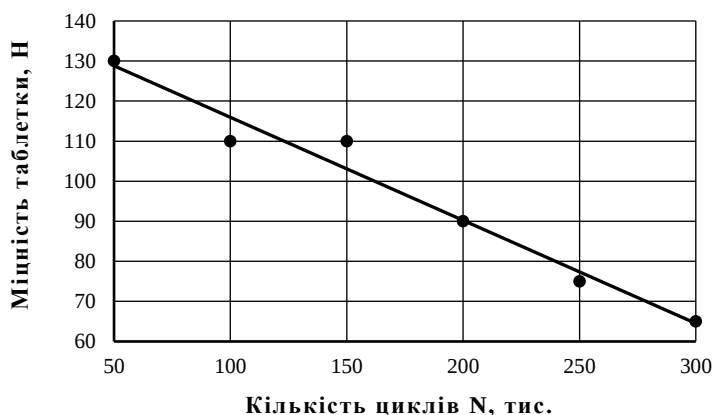


Рис. 7. Вплив кількості циклів пресування на міцність таблеток

При розрахунках кореляційного зв'язку встановлено, що існує пряма кореляційна залежність, яку розраховували методом квадратів Пірсона: між показниками міцності і тиском пресування, а також між швидкістю роботи таблетпреса і міцністю таблеток вона знаходиться в межах $\pm 0,82$.

Сили кореляційного зв'язку оцінюються як середні в межах $\pm 0,45$ при оцінці впливу тиску пресування на показники стирання та міцності.

Зазначимо, що збільшення швидкості обертання ротора є причиною непостійної ваги таблетки, зменшення міцності та збільшення стирання. Занадто висока сила пресування сприяє розшаруванню внаслідок зносу внутрішньої поверхні матриці. Надмірна сила пресування приводить до відшарування кришки таблетки через пошкодження робочої поверхні пуансона або налипання гранул, що в сукупності негативно впливає на зміну показників міцності і стираності.

Висновки. 1. Зі збільшенням тиску пресування від 50 до 200 МПа міцність таблеток ацетилсаліцилової кислоти збільшується від 40 до 100 Н. Подальше збільшення тиску пресування несуттєво впливає на міцність таблетки.

2. Зі збільшенням тиску пресування до 100 МПа стирання таблеток знижується з 0,14 до 0,06%, у діапазоні тиску 100—200 МПа стирання змінюється несуттєво, а подальше збільшення тиску пресування призводить до збільшення стирання.

3. Збільшення частоти обертання ротора таблетпреса від 20 до 100 об/хв призводить до зниження міцності від 80 до 40 Н і збільшення стирання від 0,2 до 1,4%.

4. Збільшення кількості циклів пресування у преспарі «Пуансон—матриця» від 50 до 300 тис. знижує міцність таблеток від 130 до 70 Н.

5. Існує пряма кореляційна залежність між показниками міцності і тиском пресування, а також між швидкістю роботи таблетпреса і міцністю таблеток.

6. Отримані закономірності дають змогу раціонально вибрати параметри пресування, зокрема, тиск, частоту обертання ротора таблетпреса, а також визначити час роботи пресінструменту між його очищенням (поліруванням). За раціональних параметрів пресування отримані таблетки мають відповідати фармакопейним показникам.

ЛІТЕРАТУРА

1. Леськів, О. М. (2021). Дослідження впливу допоміжних речовин на основі цукрів на технологічній показники таблеток, отриманих методом прямого пресування: магістерська робота. URL: <https://repository.tdmu.edu.ua/handle/123456789/17083>.
2. Adeleye, O. A. (2019). Relationship between compression pressure, mechanical strength and release properties of tablets. *Polim Med*, 49(1), 27—33. doi:10. 17219/pim/111888.
3. Олійников, Д. С., Каплаушенко, А. Г. (2023). Розробка антиангінальних мультидозованих таблеток пролонгованої дії: матеріали X міжнар. наук.-практ. конф., присвяч. 60-річчю з дня народж. д-ра фармацевт. наук, проф. Гладуха Євгенія Володимировича, 10—11 травня м. Харків. 86—87.
4. Олійников, Д. С., Каплаушенко, А. Г. (2019). Обґрунтування підходу до розроблення технології виготовлення таблеток ізосорбиду динітрату з модифікованим вивільненням. *Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки й практики*, 12(2). 160—165.
5. Демчук, М. В. Грошовий, Т. А., Леськів, О. М., Маланчук, Н. В. (2021). Порівняльні дослідження деяких марок лактози як наповнювачів для прямого пресування таблеток. *Фармацевтичний часопис*, 2. 5—13. URL: <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2021.2.12056>.
6. Ren, G., Clancy, C., Tamer, T. M. et al. (2019). Cinnamyl O-Amine functionalized chitosan as a new excipient in direct compressed tablets with improved drug delivery. *Int. J. Biol. Macromol.*, 141. 936—946.
7. Hebbink, G. A., Dickhoff, B. H. (2019). Application of lactose in the pharmaceutical industry. *Lactose*, 175—229.
8. Krivokapić, J., Ivanović, J., Djuriš, J., Medarević, D., Potpara, Z., Maksimović, Z., Ibrić, S. (2020). Tableting properties of microcrystalline cellulose obtained from wheat straw measured with a single punch bench top tablet press. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 28(6), 710—718.
9. І. В. Зупанець, О. А. Рубан. (2019). Сучасний стан розробки таблеток, що розпадаються у ротовій порожнині. *Український біофармацевтичний журнал*, 3(60), 6—13 URL: <https://doi.org/10.24959/ubphj.19.235>.

10. Yadav, P., Sahdev, A. K. (2018). Physics of tablet with compaction and compression process for novel drug dosage form. *Int J. Adv. Sci. Res.*, 3(4), 28—34.
11. Паспорт роторної таблетувальної машини РТМ 41 МЗ.
12. Кутова, О. В., Рубан, О. А., Алхалаф Малек, В. А. (2021). Методичний підхід до визначення оптимального вмісту допоміжних речовин у складі таблеток. *Вісник фармації*, 2(102), 30—36.
13. Макогон, А. Г., Маслій, Ю. С. (2022). Дослідження впливу зв'язувальних речовин на властивості таблеток АГ: матеріали II Міжнародної науково-практичної дистанційної конференції «Сучасні аспекти створення лікарських засобів», 1 лютого, м. Харків, 162—163.
14. Винниченко, М. (2023). *Розробка складу та технології твердої лікарської форми для лікування мігрені*: магістерська робота. 62.
15. Давтян, Л. Л., Андрійчук, Я. Р. (2014). Проблемні аспекти формування асортименту лікарських засобів з адаптогенною та загальнотонізуючою активністю в Україні. *Фармацевт. Часопис*, 4, 73—76.
16. Єзерська, О. І. (2015). Дослідження з розробки технології сухого екстракту цикорію та кукурудзи. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика*, 24(5), 104—109.
17. Сівецький, В. І., Швачко, Д. Г. (2023). *Пресове обладнання*: навч. посіб. Київ: КПІ ім. Ігоря Сікорського.
18. О. В. Тригубчак. (2018) Дослідження оптимальних умов виготовлення таблеток кислоти ацетилсаліцилової з аторвастатином. *Ліки України*, 2(35), 4—11.