

УДК : 615.453.6.014

IMPACT OF NUMBER OF COMPRESSION CYCLES AND ROTARY TABLE SPEED ON TABLETS STRENGTH AND FRIABILITY

O. Zomenko, O. Gubenia*National University of Food Technologies***Key words:**

tablet,
compression,
quality,
strength,
friability

Article history:

Received 06.09.2024

Received in revised form
09.09.2024

Accepted 10.10.2024

Corresponding author:

gubena@meta.ua

ABSTRACT

The aim of the research is to determine the impact of the number of compression cycles and rotary table speed on the strength and friability of tablets. It were investigated two tablet samples manufactured on an industrial rotary press with rotary table speed 30—80 rpm. Tablet strength was assessed by destructive stress in the diametrical direction, and friability was measured by the percentage of mass lost during processing in a rotating drum.

When the rotary table speed is increased from 30 to 80 rpm, tablet strength is decreased to 10%. The most significant reduction in strength was observed at the rotary table speed of 60—80 rpm. Friability in this range is increased intensively from 0.2% to 1.2%, exceeding both pharmacopoeial (1%) and recommended (0.5%) standards. After 300,000 compression cycles, tablets lost to 8% of their strength.

The decrease in tablet quality is attributed to product sticking to the press tool surface, increased surface roughness, friction coefficient, and adhesive strength. Consequently, the tablet's outer layer exhibits lower strength properties and is prone to rapid deterioration. The reduced strength at higher rotary table speed is explained by decreased dwell time in the die and higher ejection speed, which lowers the strength of its outer layers. Increased tablet friability affects subsequent manufacturing operations: dust accumulates in the tablet feed channels for blister packaging, hindering their movement, and the tablets lose mass during coating application in drum-type machines, among others. Decreased tablet strength leads to its fragmentation during various technological operations and storage.

For the tablets used in the study on the Korsch XL 400 tablet press, the optimal rotor rotation frequency was determined to be 50 rpm. Increasing the rotation frequency, and thus productivity, is achievable through more frequent polishing of die and punch surfaces.

DOI: 10.24263/2225-2916-2024-36-10

ВПЛИВ КІЛЬКОСТІ ЦИКЛІВ ПРЕСУВАННЯ І ЧАСТОТИ ОБЕРТАННЯ РОТОРА ТАБЛЕТПРЕСА НА МІЦНІСТЬ І СТИРАННІСТЬ ТАБЛЕТОК

О. С. Зьоменко, ORCID ID: 0009-0002-7370-8870

О. О. Губеня, канд. техн. наук, ORCID ID: 0000-0003-2773-4373

Національний університет харчових технологій

Метою досліджень є визначення впливу кількості циклів пресування і частоти обертання ротора таблетпреса на міцність і стиранність таблеток. Досліджувалися два зразки таблеток, виготовлених на промисловому роторному пресі. Міцність таблеток визначалася за руйнівним напруженням у діаметральному напрямку, а стиранність — за відсотком втраченої маси. Зі збільшенням частоти обертання ротора таблетпреса від 30 до 80 об/хв міцність таблеток знижується до 10%, а стиранність збільшується від 0,2 до 1,2%, що більше за регламентовані норми. Після 300 тисяч циклів виготовлення таблетки втрачають до 8% міцності. Погіршення якісних показників накладає обмеження на частоту обертання преса і вимагає періодичного очищення та полірування пресінструменту.

Ключові слова: таблетка, пресування, якість, міцність, стиранність.

Вступ. Якість таблеток після пресування впливає на наступні етапи виробництва, зберігання і транспортування з точки зору механічної цілісності [15] та безпеки [1, 7]. Відповідно, забезпечення високих показників якості таблетки на цьому етапі впливає на рентабельність їх виробництва.

Під час пресування можуть виникнути відхилення у показниках міцності та стиранності таблеток, що призводить до порушення їх показників технологічності [2, 14], зокрема цілісності в наступних операціях покриття, пакування, транспортування та зберігання [10, 18], може вплинути на безпечність продукції [7] і, відповідно, на рентабельність виробництва.

Очевидно, основний вплив на міцність і стиранність таблеток мають їх рецептура та ступінь (зусилля) пресування. Проте на ці показники також можуть впливати режимні параметри роботи пресувального обладнання, зокрема частота обертання ротора таблетпреса і кількість циклів пресування [9]. Вплив цих факторів недостатньо описаний у науковій і довідковій літературі, тому питання потребує додаткових досліджень.

Огляд останніх досліджень і публікацій. У науковій літературі немає одностайності щодо термінів, які характеризують міцність таблетки. Зустрічаються терміни «твердість» (дослівний переклад від англ. «hardness»), «міцність», «межа міцності», «руйнівне напруження» тощо [3]. Найбільше розбіжностей зустрічається у перекладах наукової літератури. Автори цієї статті вважають, що коректним є часто вживаний спрощений термін «міцність», що характеризує напруження, при якому таблетка руйнується під час бокового (діаметрального) стискання. Зауважимо, міцність не можна ототожнювати з твердістю, адже з механічної точки зору це різні величини, які визначаються на різних приладах за різними методиками.

Для характеристики такого явища, як відокремлення від таблетки дрібних пилоподібних частинок, використовуються терміни «викришування», «стирання», «стиранність», а у перекладах трапляється некоректний термін «крихкість». Крихкість —

це властивість продукту руйнуватися без значних пластичних деформацій [6], яка може характеризувати структурно-механічні властивості керамічних виробів, скла, бетону тощо, але не втрату маси таблетки внаслідок відокремлення її дрібних частинок. Коректним для української мови може бути термін «стиранність», який фіксується в нормативних актах [20].

Значення міцності таблетки не регулюється зовнішніми нормативними документами (не є «фармакопейним» [11]), і встановлюється виробником лікарських засобів. Проте відхилення від прийнятої міцності не має перевищувати 5%. Зазвичай, бокове (діаметральне) зусилля, при якому таблетка руйнується, складає від 40 до 100 Н, а міцність як похідна від нього залежить від розміру таблетки [11].

Значення стиранності згідно з гармонізованою європейською фармакопеею не має перевищувати 1% [4], проте деякі дослідники вважають цю цифру завищеною і рекомендують допустимі значення стиранності в межах 0,3—0,5% [12].

Зважаючи на значну кількість випадкових факторів, міцність і стиранність таблеток підтримуються технологічно — рецептурою, та інструментально — налаштуванням пресувального інструменту і режимів роботи обладнання.

Більшість дослідників звертають увагу на залежність міцності та стиранності таблеток лише від їх рецептури, зусилля стискання або ступеня пресування. Наприклад, зі збільшенням зусилля стискання (і, відповідно, ступеня пресування) від 8 до 30 кН міцність таблетки збільшується від 0,2 до 1,4 кПа; при великих зусиллях стискання міцність таблетки змінюється незначно. Проте досвід інженерів і налагоджувальників пресувального обладнання вказує, що на міцність, стираність та інші показники якості впливають кінематичні параметри роботи преса та час його роботи. Протягом декількох змін роботи преса міцність таблеток може знизитися на понад 10%, а стираність перевищити 1% [9]. Схожі показники браку виникають при великих швидкостях обертання ротора таблетпреса [5]. Вплив цих параметрів на якість є незначним порівняно з рецептурою і ступенем пресування, проте питання є актуальним з наукової та практичної точки зору, тому проблема регулювання структурно-механічних і якісних показників таблеток за рахунок зміни режимних параметрів роботи обладнання і стану поверхні пресувального інструменту потребує додаткових досліджень.

Мета дослідження: визначити вплив кількості циклів пресування і частоти обертання ротора таблетпреса на міцність і стиранність таблеток.

Матеріали і методи. Об'єктом досліджень є показники міцності та стиранності таблеток. Дослідження не є медичним, не містить медичних заяв і направлене на визначення лише впливу режимних параметрів процесу пресування на показники міцності і стиранності таблеток.

Досліджувалися показники міцності двох загальновідомих в Україні лікарських засобів у вигляді таблеток:

- *зразок 1* виготовлявся на основі ексципієнтів: моногідрату лимонної кислоти, картопляного крохмалю, повідону, какао, кальцію стеарату та АФІ: ацетилсаліцилової кислоти, парацетамолу, кофеїну;
- *зразок 2* виготовлявся на основі ексципієнтів: крохмалю картопляного, тальку, кальцію стеарату та АФІ метамізолу натрію.

Таблетки виготовлялися у виробничих умовах на базі компанії «АТ Інженерія» з використанням таблетпреса Korsch XL 400 (рис. 1).

Таблетпрес Korsch XL 400 забезпечує можливість роботи зі значенням попереднього пресування 20 кН і основного пресування 100 кН, максимальну продуктивність

338000 таблеток за годину при максимальній швидкості обертання ротора 120 об/хв.



Рис. 1. Таблетпрес Korsch XL 400: *а* — загальний вигляд; *б* — вузли дозування і пресування

Під час дослідження таблеток на міцність зразки відбиралися кожні вісім годин безпервної роботи преса (або кожні 28,2 тисячі готових таблеток на одну матрицю). Для кожного дослідження відбиралося 10 таблеток.

Під час дослідження таблеток на стираність частота обертання ротора становила 35, 50, 65 і 80 об/хв. Для кожного дослідження на стираність використовувалося 12 таблеток.

Визначення міцності таблетки. Міцність (або межу міцності) [17] таблетки визначали загальноприйнятим у фармацевтичній діяльності методом: таблетка сти скалася в діаметральному напрямі, визначалося зусилля P , при якому таблетка руйнується, а за руйнівним зусиллям — межа міцності σ_p .

Межа міцності таблетки σ_p — відношення руйнівного зусилля до площі перерізу таблетки:

$$\sigma_p = \frac{P}{d \cdot h}, \text{ Па}, \quad (1)$$

де P — руйнівне зусилля, Н; d — діаметр таблетки, м; h — висота таблетки, м.

Руйнівне зусилля $P_{руй}$ таблетки — це зусилля, прикладене в діаметральному напрямі, при якому таблетка руйнується (рис. 2).

У цьому дослідженні руйнівне зусилля і міцність таблетки визначалося на приладі для визначення міцності РТВ-М 300 N Pharma Test (рис. 3) у лабораторії ТОВ «ХІМЛАБОРРЕАКТИВ», м. Бровари, Україна. Точність приладу — 1 Н. Кожне тестування повторювалося 10 разів.

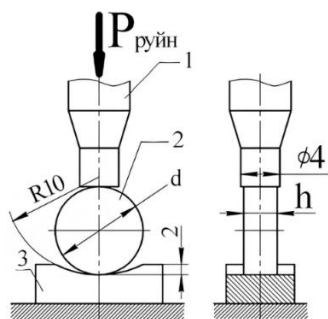


Рис. 2. Схема прикладання навантажень під час визначення міцності таблеток



Рис. 3. Прилад для визначення міцності РТВ-М 300 N Pharma Test

Визначення стиранності таблеток. Дослідження таблеток на стиранність визначали на приладі «ERWEKA TAR II» (рис. 4) у вигляді обертового колеса з однією лопаттю [4].



Рис. 4. Прилад для визначення стиранності таблеток ERWEKA TAR II

Робочим органом приладу є циліндричний барабан із прозорого полімерного матеріалу. Внутрішній діаметр ротора — 283—291 мм. Швидкість обертання — 25 ± 1 об/хв. У камері встановлена лопать визначеної форми, яка створює піднімання і опускання таблетки всередині камери. Під час обертання барабана таблетки падають з висоти 156 ± 2 мм або 6 дюймів [4].

10 таблеток спочатку знепилюють, зважують і кладуть у барабан, закривають кришку і включають прилад на 4 хвилини. Після цього повторно проводять процедуру їх зважування.

Показник стиранності П, % визначаємо за формулою:

$$П = 100 - \frac{P_{\text{поч}} - P_{\text{кін}}}{P_{\text{поч}}} \cdot 100, \quad (2)$$

де $P_{\text{поч}}$, $P_{\text{кін}}$ — маса таблеток до і після стирання;

Результати досліджень. Припущення, зроблені під час планування експерименту та аналізу результатів:

- АФІ не значно впливає на показники міцності та стиранності;
- зміна міцності та стиранності таблеток залежить від кількості циклів пресування, тобто скільки таблеток виготовила одна прес-пара (пуансон-матриця). Показник «Кількість циклів пресування» зручно використовувати під час аналізу результатів та їх порівняння, наприклад, якщо експеримент проводився на інших пресах з іншою частотою обертання ротора або статичних (кривошипних) пресах. Проте показник «Частота обертання ротора» іноді може бути зручним в умовах виробництва для уявлення процесу;
- на показники міцності і стиранності впливає швидкість руху пуансонів і, відповідно, швидкість пресування та виштовхування таблетки. Зазначимо, у роторних таблетпресах ці показники визначаються частотою обертання ротора;
- частота обертання ротора таблетпреса теж впливає на кінцеву якість таблеток. Наприклад, зі зміною частоти змінюється час витримування таблетки між пуансонами в момент пресування, закон руху пуансонів у матриці, показники вібрації в обладнанні та прес-парі тощо.

Вплив кількості циклів пресування на міцність таблеток. Для двох зразків таблеток спостерігалось зниження їх міцності до 10% протягом трьохсот тисяч циклів роботи прес-пари, що складає 80 год роботи таблетпреса.

Зі збільшенням кількості циклів таблетування від 28 до 280 тисяч, що становить приблизно від 8 до 80 год роботи преса, міцність *зразка 1* знижується від 2,18 до 1,97, а *зразка 2* — від 3,35 до 2,98 МПа (рис. 5). Зниження міцності таблеток відбувається за параболічною залежністю — перші 100—150 тисяч циклів (30—35 год роботи преса) воно незначне, а далі прискорюється. Із часом міцність таблеток знижується на понад 5%, тому для гарантування постійної якості продукції процес потрібно зупинити та вжити заходів для відновлення початкової міцності. У цьому дослідженні процес варто зупинити на 200—250 тисячах циклів, тобто орієнтовно на 60—70-й годині роботи преса.

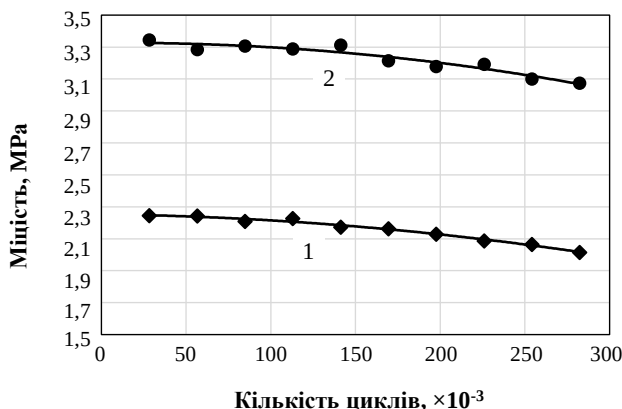


Рис. 5. Вплив кількості циклів на міцність таблетки: 1 — зразок 1; 2 — зразок 2

Один з відомих на практиці методів підтримання стабільної міцності — слідкувати за станом поверхні матриць та пуансонів, зокрема проводити періодичне полірування [10].

Попередні спостереження в цьому експерименті показали, що після полірування робочих поверхонь пуансонів і матриць міцність таблетки повертається до початкових показників протягом 7—10 разів, проте далі виникають інші збурювальні фактори, які призводять до зниження початкової міцності таблеток. Це питання потребує додаткових досліджень.

У процесі цього дослідження пропонується полірувати пресувальний інструмент після 48 год робочого часу за умови безперервної роботи з одним препаратом.

Зниження міцності таблетки під час тривалої роботи преса можна пояснити тим, що утворюється налиплий шар на поверхні пресінструменту, і, відповідно, збільшується зусилля (напруження) тертя і виштовхування таблетки в матриці (рис. 6). У результаті поверхневі шари таблетки стають менш міцними, а розподіл густини таблетки за висотою і шириною — непостійний.

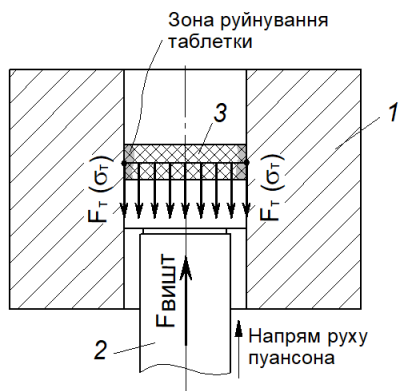


Рис. 6. Зусилля, що діють на бокові поверхні таблетки під час її виштовхування із матриці: 1 — матриця; 2 — пуансон; 3 — таблетка; F_t — зусилля тертя; H ; σ — напруження тертя, Па; сіра зона — зона інтенсивного руйнування бокових поверхонь таблетки

Вплив частоти обертання ротора таблетпреса на стираність таблеток.

Інформація, отримана від фахівців, які обслуговують обладнання для виготовлення таблеток, та особисті спостереження показали, що таблетки, виготовлені при високих швидкостях обертання ротора, мають нижчу міцність та вищі показники стираності. Рациональна швидкість обертання ротора таблетпреса, зазвичай, визначається на основі виробничого досвіду та протоколів валідації процесу виробництва препарату [21].

Зі збільшенням частоти обертання ротора таблетпреса від 35 до 80 об/хв відсоток стираності зразка 1 збільшується від 0,15 до 1,24% (рис. 7).

За вищенаведеним припущенням, на стираність впливає не частота обертання ротора, а похідна від неї — швидкість руху пуансонів у матриці, і, відповідно, швидкість виштовхування таблетки з матриці.

Як і у випадку для міцності таблетки, отримана залежність (рис. 8) пояснюється тим, що за високої швидкості виштовхування таблетки з матриці внаслідок великих сил тертя руйнується зовнішній шар таблетки. Цей шар надмірно стирається у наступних технологічних і фінішних операціях. Такий вид браку негативно проявляється під час нанесення покриття в машинах барабанного типу та з киплячим шаром

[13], транспортування між обладнанням і під час пакування таблеток у блистерну упаковку.

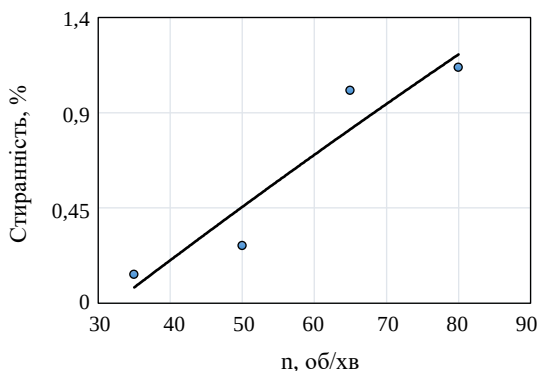


Рис. 7. Вплив частоти обертання таблетпреса на стираність таблетки

Про вплив швидкості ковзання на коефіцієнт або напруження тертя повідомляється в інших дослідженнях. Наприклад, для продуктів із високими показниками міцності адгезії (хліба, м'ясних виробів, сирів) напруження тертя (або адгезії) значно зростає при великих швидкостях ковзання, і це впливає на їх механічне оброблення різанням. Для продуктів із низьким вмістом води вплив швидкості ковзання на напруження тертя (адгезії) несуттєвий [8].

Потребують додаткових досліджень інші фактори впливу на стираність, зокрема, вібрація у прес-інструменті, шорсткість поверхні матриці і пуансона, методи та глибина періодичного полірування тощо.

Вплив кількості циклів пресування на стираність таблеток. Спостерігалось збільшення значення стираності зі збільшенням робочих циклів: на початку експерименту відсоток стирання становив 0,18—0,30%, в кінці експерименту — 1,19—1,24% (рис. 8).

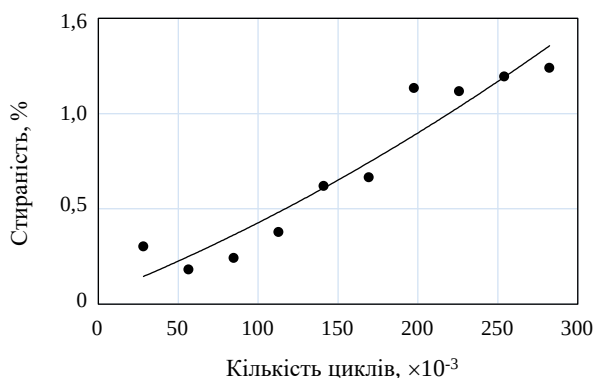


Рис. 8. Вплив кількості робочих циклів на стираність таблеток

Вплив частоти обертання ротора таблетпреса на міцність таблеток. У виробничих умовах для кожного виду таблеток, зазвичай, налаштовується раціональна швидкість пресування, яка залежить від частоти обертання ротора таблетпреса [19]. За високих швидкостей пресування міцність таблеток знижується [16].

Під час експерименту у межах частоти обертання ротора від 35 до 80 об/хв спостерігалась майже прямолінійна залежність міцності таблеток (рис. 9).

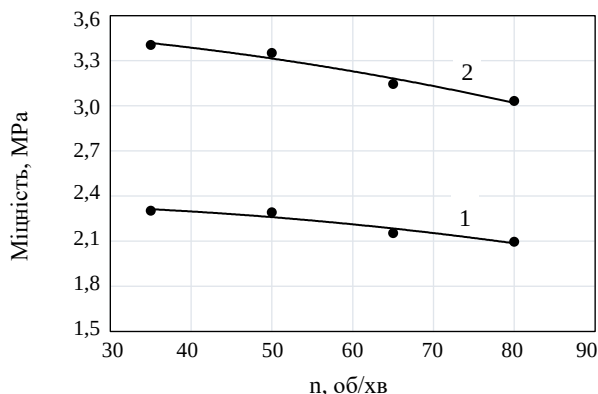


Рис. 9. Вплив частоти обертання ротора таблетпреса на міцність таблеток:
1 — зразок 1; 2 — зразок 2

Це пояснюється тим, що за високих швидкостей пресування структура таблетки не встигає сформуватися, а високі швидкості виштовхування призводять до підвищення сил тертя і руйнування зовнішніх шарів таблеток.

У межах досліджуваного діапазону частоти обертання міцність таблеток знижується до 20%. Зважаючи на необхідність забезпечення стабільних показників якості таблеток, недоцільно перевищувати швидкість обертання ротора понад 50 об/хв.

Імовірно, на міцність таблетки також впливає час витримування таблетки (релаксації напружень), коли верхній і нижній пуансони нерухомі. На час витримування впливає збільшення розміру рівної поверхні головки пуансона, яка контактує з прижимним роликом [16]. Проте слід звернути увагу, що криволінійна частина головки, яка відповідає за рух пуансона, зменшується, і, відповідно, швидкість і прискорення пуансона будуть зростати. Більша швидкість пресування може негативно вплинути на якість таблетки [5].

Висновки. 1. Режимні параметри роботи таблетпреса впливають на міцність таблетки. У межах робочого діапазону частоти обертання ротора таблетпреса від 30 до 80 об/хв міцність таблеток може знизитися до 10%. Це пояснюється зміною швидкості пресування і зниженням часу витримування таблетки в матриці.

2. Кількість циклів пресування (кількості виготовлених таблеток) у пресарі матриця-пуансон впливає на міцність таблетки: через 300 тисяч циклів таблетка втрачає в середньому до 8% міцності. Це пояснюється налипанням продукту на поверхні матриці і пуансона, збільшенням шорсткості їх поверхні і, відповідно, збільшенням коефіцієнта тертя і міцності адгезії. Внаслідок цього зовнішній шар таблетки має нижчі показники міцності та інтенсивно руйнується.

3. Зі збільшенням частоти обертання ротора таблетпреса від 30 до 80 об/хв стиранність таблетки збільшується від 0,2 до 1,2%, що перевищує фармакопейні (1%) та рекомендовані (0,5) норми. Це пояснюється зниженням часу витримування таблетки в матриці та більшою швидкістю виштовхування, що знижує міцність зовнішніх шарів таблетки. Висока стиранність призводить до гіршої якості нанесення захисного покриття на таблетку, збільшення кількості браку на етапі покриття, запиленості живильника білстерної машини.

4. Збільшення показників міцності та стиранності накладає обмеження на частоту обертання ротора таблетпреса. Для використаних у дослідженнях таблеток і таб-

летпреса Korsch XL 400 раціональна частота обертання ротора — 50 об/хв. Збільшення частоти обертання, і, відповідно, продуктивності можливе за рахунок частішого полірування поверхні матриць і пуансонів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Adeleye, O. (2019). Relationship between compression pressure, mechanical strength and release properties of tablets. *Polymers in medicine*, 49(1), 27—33. URL: <https://doi.org/10.17219/pim/111888>.
2. Augsburger, L. L., Hoag, S. W. (2008). *Pharmaceutical dosage forms — tablets, third edition*. Taylor & Francis Group.
3. Etzler, F. M., Bramante, T., Deanne, R., Sienkiewicz, S., Chen, F. J. (2011). Tablet tensile strength: an adhesion science perspective. *Journal of Adhesion Science and Technology*, 25(4—5), 501—519. DOI: 10.1163/016942410X525687.
4. European pharmacopoeia. URL: <https://www.edqm.eu/en/web/edqm/european-pharmacopoeia/> (date of access: 07.06.2024).
5. Goh, H., Sia Heng, P., Liew, C. (2019). The effects of feed frame parameters and turret speed on mini-tablet compression. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 108(3), 1161—1171. DOI: 10.1016/j.xphs.2018.09.005.
6. Goots, V., Guts, O., Gubenia, O. (2016). Reodynamical theory of viscous-elastic system deforming. *Proceedings of University of Ruse*, 55, 18—22.
7. Gordiienko, O. I., Vronska, L., Melnyk, O. A., Groshovi, T. A. (2015). Current state of creation, production and research of tablet medicinal products. *Pharmaceutical Review*, 1. DOI: 10.11603/2312-0967.2015.1.3780.
8. Gubenia, O., Goots, O. (2010). Modeling of cutting of food products. *Journal of EcoAgriTourism*, 1, 67—71.
9. Herasymenko, D., Zomenko, O., Gubenia, O. (2024). Influence of tablet press rotor speed on tablet abrasion performance. *90th International scientific conference of young scientist and students "Youth scientific achievements to the 21st century nutrition problem solution"*, Kyiv, 11—12 April. Kyiv: NUFT.
10. Natoli, D., Levin, M., Tsygan, L., Liu, L. (2017). Development, optimization, and scale-up of process parameters, In: *Developing Solid Oral Dosage Forms*, Ed.: Yihong Qiu, Yisheng Chen, Geoff G. Z. Zhang, Lawrence Yu., Rao V. Mantri, 917—951. DOI: 10.1016/B978-0-12-802447-8.00033-9.
11. Pharmaeducation. Quality control tests of tablets or Evaluation of tablets, Available at: <https://pharmaeducation.net/quality-control-tests-of-tablets-or-evaluation-of-tablets/>. (date of access: 07.06.2024).
12. Podczek, F. (2007). Methods for the practical determination of the mechanical strength of tablets — From empiricism to science. *International Journal of Pharmaceutics*, 214—232. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2012.06.059.
13. Salawi, A. (2022). Pharmaceutical coating and its different approaches, a review. *Polymers*, 14(16), 3318. DOI: 10.3390/polym14163318.
14. Siirä, S. M., Antikainen, O., Heinämäki, J., Yliruusi, J. (2011). 3D simulation of internal tablet strength during tableting. *AAPS PharmSciTech*, 12(2), 593—603. DOI: 10.1208/s12249-011-9623-0.
15. Sinka, I. C., Pitt, K. G., Cocks, A. C. F. (2007). Chapter 22. The strength of pharmaceutical tablets. *Particle Breakage*, 941—970. DOI: 10.1016/S0167-3785(07)12025-X.
16. Swarbrick, J. (2007). *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 6. Taylor & Francis Group.
17. TAR II — advanced friability and abrasion tester — ERWEKA GmbH. Home — ERWEKA GmbH. URL: <https://www.erweka.com/products/physical-testers/friability-tester.html/> (date of access: 07.06.2024).
18. Trudko, S. S., Gubenia, O. O., Desyk, M. G., Gavva, O. M. (2024). Packaging of medicines in blister packs. *Packaging*, 3, 28—31.
19. Tye, C. K., Sun, C., Amidon, G. E. (2005). Evaluation of the effects of tableting speed on the relationships between compaction pressure, tablet tensile strength, and tablet solid fraction. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 94(3), 465—472. DOI: 10.1002/jps.20262.
20. Державна фармакопея України, 2-е вид., доповнення 6. Харків: Держ. підприємство «Укр. наук. фармакоп. центр якості лік. засобів», 2023.
21. Тригубчак, О. (2018). Дослідження оптимальних умов виготовлення таблеток кислоти ацетилсаліцилової з аторвастатином. *Ліки України*, 2, 7—10.