



УДК 615.453.21

**РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ  
ТАБЛЕТОК ВАЛИДОЛА БЕЗ САХАРА****VALIDOL SUGAFREE TABLETS: DEVELOPMENT  
OF TECHNOLOGY AND PRODUCTION****А.В. Филимонова<sup>1</sup>, Ю.А. Третьякова<sup>1</sup>, А.С. Гаврилов<sup>1</sup>,  
Л.А. Солодухина<sup>2</sup>, А.Е. Рябинин<sup>2</sup>  
A.V. Filimonova<sup>1</sup>, Y.A. Tretyakova<sup>1</sup>, A.S Gavrillov<sup>1</sup>,  
L.A. Soloduhina<sup>2</sup>, A.E. Riabinin<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Уральский государственный медицинский университет  
620028, г. Екатеринбург, ул.Репина д.3 каб.108  
<sup>2</sup>ОАО «Ирбитский химико-фармацевтический завод»  
623800, Свердловская область, г.Ирбит, ул.Кирова, д.172

<sup>1</sup>Ural State Medical University  
620028, Ekaterinburg, Repina st. 3  
<sup>2</sup>JSC "Irbitsky Chemical-Pharmaceutical Plant"  
623800, Irbit, Kirova st, 172

e-mail: filimonovaann@yandex.ru  
e-mail: sla@ihfz.ru

*Ключевые слова:* прямое прессование, таблетки, полиолы, изомальт, левоментолментил изовалерат.  
*Keywords:* direct compression tablets, polyols, isomalt, levomentolmentil isovalerate.

*Резюме.* Изучено влияние состава наполнителей таблеточной массы валидола на ее физико-химические и технологические характеристики. Показано, что введение изомальта способствует повышению пластических свойств смеси, увеличению сыпучести, повышению прочности таблеток, улучшению внешнего вида, органолептических свойств при неизменном уровне распадаемости и стабильности при хранении. Установлено оптимальное соотношение компонентов, %: валидол – 7,5-8,0 кальция стеарат 0,7-1,0, изомальт 92,0 – 92,8.

*Summary.* The filler effects on physicochemical and technological characteristics of validol tablet mass were studied. It was shown that isomalt introduction promotes plastic properties of mixture: increasing the flowability and tablet strength, also improved appearance, organoleptic properties. The optimal ratio of components,%: validol - 7,5-8, calcium stearate 0,7-1,0, isomalt 92,0 - 92,8.

**Введение**

При производстве таблеток используют наполнители, которые должны обеспечивать соответствующую геометрическую форму, требуемые показатели качества готовой продукции, в том числе внешнего вида, распадаемости, прочности и стабильность при хранении.

Выбор состава наполнителей позволяет оптимизировать технологический процесс, достичь оптимальных экономических показателей за счет реализации технологии прямого прессования, где исключаются стадии увлажнения, грануляции, сушки. Кроме того, замена сахарозы или лактозы в составе таблеток повышает фармакологическую безопасность препарата, т.к. снижается вероятность проявления нежелательных побочных эффектов, в т.ч. аллергии у определенного числа людей (лактоза) или ограничения (сахароза, глюкоза) для употребления отдельными пациентами с сахарным диабетом и метаболическим синдромом [Пат. РФ 25 26118 ].

В настоящее время в медицинской практике широко применяются таблетки, соержащие левоментоламентил изовалерат. Основным преимуществом таблеток валидола является мягкое сосудорасширяющее и седативное действие, отсутствие побочных эффектов. Кроме того, валидол выпускается различными заводами-производителями в достаточно больших объемах. При этом спрос на данное лекарственное средство практически не подвержен колебаниям.

Основным недостатком известных таблеток валидола является использование смеси сахарозы и глюкозы, применяемой в качестве наполнителя и корригента вкуса. Известно, что избыточное потребление легкоусвояемых углеводов сопряжено с риском развития и



осложнения течения ряда заболеваний: сахарного диабета, ожирения. Это вынуждает пациентов отказываться от приема сахаросодержащих препаратов. Особенно следует отметить, что больные с сердечнососудистой патологией таблетки коронародилатирующих средств. Присутствие в составе сахара может негативно сказываться на состоянии здоровья полости рта.

Перспективным наполнителем для таблеток валидола является класс полиолов, представители которого улучшают технологические свойства таблеточных масс (сыпучесть, насыпная плотность, прессуемость, упруго-пластические свойства [Muzíková, 2011]), качество готового продукта, стабильность при хранении [Smuda, 2013] и фармакологическую безопасность, т.к. обладают низким гликемическим индексом. Кроме того, полиолы проявляют пребиотические свойства, которые способствуют росту полезной микрофлоры кишечника, увеличивают биодоступность витаминов и микроэлементов [Kauko K. Makinen, 2010], способствуют реминерализации зубной эмали [Serrano, 2011].

Таким образом, актуальным является модификация состава таблеток валидола за счет применения полиолов с целью оптимизации фармакологических и фармацевтических свойств.

### Цель

Целью настоящей работы было оценить применимость различных наполнителей (полиолов) в технологии производства твердых лекарственных форм, содержащих левоментоламентил изовалерат.

### Материалы и методы

Левоментоламентил изовалерат (валидол) (ФСП-42-8323-06), изомальт («Palatinit DC-100®» Veneo), сорбитол (NEOSORB®DC), ксилитол (XYLISORB®DC), лактоза-200 Mesh (Saputo), лактоза DC («Granulac-80®» Meggle).

Определение сыпучести, насыпной плотности [Вальтер, 1982 с.114], упругоэластических свойств таблеточных масс [Жуйкова, 2009]; внешний вид, распадаемость, прочность по ГФ XI, механическая прочность - путем нагрузки на ребро до разрушения (Erweka TDH-125).

Смешивали расчетные навески изомальта кальция стеарата, валидола. Перемешивали без измельчения. Опытные и контрольные таблеточные массы прессовали с помощью ручного гидравлического пресса «PP 25» пресс-инструментом диаметром 14 мм, а так же таблеточного пресса РТМ-12 со скоростью вращения ротора 30 об/мин и таблеточного пресса «Pressima-19», варьируя скорость вращения ротора от 10 до 40 об/мин при неизменном давлении прессования  $8.9 \pm 0.3$  кН. Масса таблеток 0.76-0.84 г, высота 5.4-5.6 мм.

В качестве контроля использовали таблетки массой 0.8 г, содержащие 60.0 мг левоментоламентил изовалерата (валидол), 188.0 мг декстрозы, 8.0 мг стеариновой кислоты, 8.0 мг аэросила и 536 мг сахарозы, получаемые методом влажной грануляции смеси глюкозы, валидола, сахарной пудры сахарным сиропом с последующей сушкой до влажности 2-4%, сухой грануляцией, опудриванием смесью стеариновой кислоты, аэросила и таблетированием пуансонами диаметром 14 мм; масса таблетки 0.74-0.86 г, высота 4.5-5.4 мм; показатели качества: внешний вид – таблетки плоскоцилиндрической формы, белого или белого с серым оттенком цвета; распадаемость 5-7 минут, прочность на истирание не менее 97%, прочность на раздавливание не менее 77 Н; содержание валидола 6.75-8.25% (0,054-0,066 г/таблетке) [ГФ XI, ФСП ЛСР-010613/09-251209].

Для определения влияния лубрикантов на давление выталкивания таблеток из матриц готовили таблеточные массы, добавляли различные количества стеаратов, перемешивали. Навеску порошка 0,8 г загружали в матрицу. Затем прессовали пуансонами диаметром 14 мм гидравлического пресса при  $100 \text{ кг/см}^2$ , время выдержки при давлении 15 – 25 сек. Снимали верхний пуансон, нагружали нижний пуансон усилием гидравлического пресса, отмечая при этом возникающее давление выталкивания.

Промышленные испытания проводили в условиях цеха №1 ОАО «Ирбитский химико-фармацевтический завод». Смешивали 45.75 кг изомальта, 3.75 кг валидола, 0.5 кг стеарата кальция, перемешивали, таблетировали пуансонами таблеточного пресса РТМ-41. Качество таблеток анализировали по [ФСП ЛСР-010613/09-251209]. Стабильность изучали ускоренно [Инструкция И-42-2-82] при хранении в термостате при температуре 40°C и (хранение при комнатной температуре).

Эксперименты проводили не менее чем в трех повторениях. Математическая обработка результатов в программе Statistica- 10® (Startsoft США).



## Результаты и обсуждение

Важнейшими характеристиками таблеточной массы являются сыпучесть, насыпная плотность, пластичность частиц. Высокая сыпучесть (более 1 г/сек) обеспечивает равномерную подачу прессуемого материала в матрицу таблеточного пресса и, соответственно, отклонение в массе отдельных таблеток в пределах требований ГФ. Значение насыпной плотности таблеточной массы, упруго-пластические свойства существенным образом влияют на качество получаемых таблеток, технико-экономические показатели прессования.

В работе исследовали влияние полиолов на технологические характеристики таблеточных масс и получаемых таблеток (табл. 1). В лабораторный смеситель загружали навески различных наполнителей, валидола стеарата кальция в соотношении 91.8:7.5:0.7, перемешивали, таблетировали с помощью ручного гидравлического пресса при давлении 100 кгс/см<sup>2</sup>.

Таблица 1  
Table 1

**Влияние различных наполнителей на свойства таблеточной массы и получаемых таблеток**  
**The Influence of different fillers on tablet mass' and tablets' properties**

Наименование наполнителя	Свойства таблеточной массы			Свойства получаемых таблеток		
	Сыпучесть, г/сек	Насыпная плотность, г/см <sup>3</sup>	Коэффициент Хеккеля см <sup>2</sup> /кгс	Прочность, Н	Распадаемость, мин.	Прочность на истирание, %
Изомальт DC*	5.7±0.1	0.85±0.02	0.0145±0.0013	96.8±5.2	6.1±0.12	99.6±4.1
Ксилит*	2.1±0.2	0.80±0.04	0.0107±0.0011	92.4±3.1	7.3±0.15	96.5±5.1
Лактоза - DC для прямого прессования*	3.1±0.3	0.75±0.03	0.0130±0.0014	34.6±2.8	4.9±0.20	98.6±4.8
Сорбит*	2.4±0.6	0.75±0.02	0.0135±0.0013	95.8±6.1	5.1±0.11	98.1±4.9
Лактоза **	4.0±0.1	0.72±0.04	0.0108±0.0013	69.2±3.8	4.2±0.20	97.4±5.0
Контроль **	5.5±0.1	0.80±0.02	0.0100±0.0011	80.1±2.1	4.5±0.19	98.7± 4.7

Примечание к таблице: таблеточные массы получены путем \* - смешивания; \*\* - влажной грануляцией

Из таблицы видно, что различные полиолы по-разному влияют на свойства таблеточных масс. Установлено оптимальное значение сыпучести 5.76 г/с в опыте с изомальтом, что находится на уровне контроля (5.45±0.01 г/с). Применение других полиолов значительно снижает сыпучесть. По нашему мнению это связано со значением сыпучести исходного наполнителя, а так же способности левоментоламентил изовалерата частично растворяться в мономолекулярных полиолах (ксилит, сорбит).

Установлено, что изученные наполнители можно расположить в ряд по убыванию пластических свойств: изомальт, сорбит, лактоза-DC, лактоза моногидрат, сахароза (контроль). При этом пластические свойства частиц изомальта практически в 1.5 раза выше контроля. Данное наблюдение подтверждается результатами анализа качества опытных и контрольных вариантов таблеток. Распадаемость и прочность на истирание таблеток статистически равны и соответствуют требованиям. Однако прочность таблеток на основе изомальта на раздавливание значительно выше. По нашему мнению, это объясняется более высокой пластичностью частиц изомальта, о чем свидетельствует коэффициент Хеккеля в сравнении с контролем (0.0145±0.0013 и 0.0100±0.0011). Таким образом, данные таблицы свидетельствуют о предпочтительности применения изомальта в качестве наполнителя таблеток валидола.

На следующей стадии работ исследовали влияние количества жидкой субстанции (валидола) на свойства таблеточных масс и полученных таблеток.

В смеситель загружали навески смеси изомальта и стеарата кальция в соотношении 99:1, затем различные количества валидола, перемешивали, таблетировали с помощью ручного гидравлического пресса. Результаты представлены в табл. 2.



Таблица 2  
Table 2

**Показатели качества опытных и контрольных таблеток**  
**The quality parameters of the experimental and control tablets**

Опыт №	1	2	3	4	5	Контроль
Концентрация валидола, %	9.0	8.0	7.5	6.4	6.0	7.5
Сыпучесть, г/сек	4.0±0.5	5.4±0.3	5.7±0.1	5.7±0.5	6.0±0.1	5.5±0.1
Средняя масса таблеток, г	0.802	0.814	0.812	0.808	0.800	0.801
Отклонение в массе отдельных таблеток, %	+2.0-5.4	+3.0-1.7	+1.0-1.4	+1.0-1.9	+1.0-1.2	+3.0-3.4
Высота, мм	4.9-4.7	4.9-4.7	4.7 - 4.3	4.6-4.4	4.5-4.0	4.5-4.0
Распадаемость, мин	7.5±1.5	6.4±0.8	6.6±0.2	5.8±0.2	5.3±0.5	4.5±0.7
Прочность на истирание, %	99.4±0.2	99.6±0.2	99.9±0.1	99.8±0.2	99.8±0.1	98.9±0.2
Прочность, Н	70.1±5.1	83.2±6.2	96.8±5.2	98.2±5.8	103.3±6.4	80.1±2.1
Массовая доля валидола, мг/таблетке	0.061±0.003	0.059±0.002	0.063±0.003	0.062±0.002	0.064±0.003	0.054±0.004
Описание *	Не соотв.**	Соотв.*	Соотв.*	Соотв.*	Соотв.*	Соотв.*

Примечание: \* таблетки белого или белого с сероватыми вкраплениями цвета, характерного запаха ментола, по внешнему виду должны соответствовать требованиям

\*\* таблетки желтовато-белого цвета, значительная мраморность на поверхности

Из таблицы 2 видно, что таблетки, имеющие в своем составе компоненты в соотношениях опытов 2-4 соответствуют требованиям НД по всем показателям и статистически не отличаются от контроля. Полученные в опыте 1 таблетки не удовлетворяют требованиям НД по показателю «описание» вследствие появления пятен избыточного валидола, не сорбированного поверхностью наполнителя.

Снижение концентрации валидола менее 7.5% позволяет обеспечить качество таблеток на уровне требований НД, однако нерационально, т.к. приводит к увеличению расхода наполнителя и массы таблетки. Таки образом, оптимальным является содержание валидола в таблеточной массе 7.5-8.0%.

В таблице 3 представлены результаты влияния концентрации лубрикантов в смеси валидол: зомальт 7.5:92.5. Образцы таблеточных масс загружали в бункер-питатель таблеточного пресса РТМ-12, отмечая устойчивое прессование в течение 3 часов без затирания таблеточной массы на поверхности матриц.

Таблица 3  
Table 3

**Влияние концентрации лубрикантов на качественные характеристики таблеток**  
**The influence of lubricants' concentration on tablets' quality characteristics**

Наименование	Стеарат кальция					Стеариновая кислота		Стеарат магния	
	0.0	0.2	0.5	0.7	1.0	0.7	1.0	0.7	1.0
Концентрация, % мас.	0.0	0.2	0.5	0.7	1.0	0.7	1.0	0.7	1.0
Распадаемость, минут	4.1±0.4	4.7±0.7	5.0±0.6	5.2±0.4	6.1±0.3	3.9±0.5	6.4±1.1	4.8±1.2	5.9±0.9
Усилие выталкивания, кг	3.8±0.7	2.5±0.5	2.3±0.5	2.0±0.3	2.2±0.2	2.6±0.6	2.4±0.4	2.3±0.3	2.0±0.3
Устойчивость прессования*	Не соотв.	Не соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.

Примечание: \*соответствует: устойчивое прессование при скорости вращения ротора 30 оборота в минуту в течение 3 часов; не соответствует – затирание таблеточной массы на поверхности матриц и пуансонов



Как видно из таблицы 3, введение в состав лубрикантов практически в два раза снижает усилие выталкивания таблеток из матриц. Снижение концентрации стеаратов менее 0.7% приводит к увеличению усилия выталкивания таблеток из матриц выше контроля ( $2.2 \pm 0.2$ ), что может являться причиной быстрого износа пресс-инструмента, снижения устойчивости прессования. Поэтому предложено использовать в качестве лубриканта стеараты кальция или магния в количестве 0.7-1.0%.

Результаты оценки органолептических свойств группой из 20 добровольцев свидетельствуют о том, что по органолептическим свойствам опытные образцы имеют более высокий процент положительных оценок, чем контроль. Отмечается умеренная сладость и менее жгучий вкус. По нашему мнению, это обусловлено большей твердостью и умеренной сладостью изомальта в сравнении с сахарозой.

В работе изучали влияние давления прессования на распадаемость таблеток валидола (табл.2 оп.3). Навески 0.8 г таблеточной массы 91.5:7.5:1.0 прессовали ручным гидравлическим прессом при давлении 50, 70 и 100 кгс/см<sup>2</sup> (табл. 4).

Таблица 4  
Table 4

**Влияние давления прессования на свойства таблеток**  
**The influence of compaction pressure on tablets' properties**

Давление, кгс/м <sup>2</sup>	Распадаемость, мин		Прочность, Н	
	Опыт	Контроль	Опыт	Контроль
50	$4.3 \pm 0.12$	$2.1 \pm 0.2$	$100.0 \pm 3.3$	$10.8 \pm 2.1$
70	$4.45 \pm 0.14$	$3.2 \pm 0.3$	$102.2 \pm 5.7$	$60.2 \pm 2.5$
100	$4.7 \pm 0.15$	$4.4 \pm 0.1$	$110.0 \pm 5.7$	$80.1 \pm 3.1$

Как видно из таблицы, давление прессования, в области изученных пределов, практически не влияет на распадаемость и прочность таблеток в опыте, в отличие от контроля, где наблюдается значительное увеличение прочности с ростом давления прессования. По нашему мнению, различие опытных и контрольных вариантов объясняется высокими пластическими свойствами частиц изомальта. В результате давления 50 кгс/см<sup>2</sup> достаточно для образования прочных таблеток на основе изомальта. Распадаемость опытных образцов статистически выше контроля. Однако при давлении 100 кгс/см<sup>2</sup> показатели статистически равны.

Результаты влияния скорости прессования на свойства таблеток представлены таблице 5.

Таблица 5  
Table 5

**Влияние скорости прессования на свойства таблеток валидола**  
**The influence of the speed of pressing on validol tablets' properties**

Скорость вращения ротора, об/мин	Предложенный состав			Контроль		
	Прочность, Н	Распадаемость, мин	Отклонение в массе отдельных таблеток, %	Прочность, Н	Распадаемость, мин	Отклонение в массе отдельных таблеток, %
10	$96.8 \pm 5.2$	$6.9 \pm 0.3$	$-1.4 \pm 0.8$	$80.1 \pm 2.1$	$5.5 \pm 0.4$	$-1.9 \pm 1.1$
20	$89.4 \pm 3.6$	$5.8 \pm 0.2$	$-1.3 \pm 0.7$	$66.8 \pm 1.5$	$2.2 \pm 0.2$	$-1.7 \pm 0.9$
30	$86.5 \pm 4.0$	$5.2 \pm 0.5$	$-1.1 \pm 1.4$	$16.1 \pm 1.1$	$1.1 \pm 0.7$	$-0.4 \pm 1.9$
40	$82.9 \pm 4.4$	$4.0 \pm 0.8$	$-1.6 \pm 2.4$	$5.6 \pm 2.3$	$0.2 \pm 0.2$	$0.5 \pm 2.0$

Из таблицы видно, что имеется одинаковая зависимость снижения прочности при увеличении скорости прессования. Это объясняется сокращением экспозиции порошков под давлением. Установлено, что опытные и контрольные варианты по-разному реагируют на увеличение скорости прессования при неизменном усилии сжатия. При увеличении скорости с 10 до 30 оборотов в минуту прочность таблеток контроля снижается в пять раз. При 40 оборотов в минуту получить прочные образцы таблеток не удалось. Таблетки в опыте в области изученных параметров обладают прочностью в несколько раз выше, чем контрольные даже при скорости вращения ротора таблеточного пресса 40 оборотов в минуту. Снижение



прочности при тех же условиях составляет всего 10% в сравнении с образцами, полученными при скорости 10 оборотов в минуту. Это объясняется отличными пластическими свойствами частиц изомальта и сыпучестью таблеточной массы в сравнении с изученными нами наполнителями и контролем.

В результате промышленных испытаний подтверждено устойчивое прессование 50 кг таблеточной массы при скорости вращения ротора таблеточного пресса 22 об/мин. Выход процесса по сырью составил 97%, что выше регламентного. Экономия сырья объясняется исключением трех стадий технологического процесса: влажная грануляция, сушка, сухая грануляция. Выход по валидолу составил 90%, что выше, чем по регламенту (85%), что объясняется отсутствием стадии сушки, следовательно, снижением потерь левоментол-ментилового эфира изовалериановой кислоты. Качество полученных таблеток соответствует требованиям.

Образцы таблеток расфасовывали в банки оранжевого стекла, укупоривали крышками и исследовали стабильность при хранении методом «ускоренного старения» при температуре 40°C (ускоренно) и 20°C.

Таблица 6  
Table 6

**Результаты испытаний на соответствие требования ГФ XI и действующей НД**  
**The results of tests for compliance with the State Pharmacopoeia and the current regulatory documents**

Наименование показателя	Регламентируемое значение	Результат испытаний	
		Опыт	Контроль
Средняя масса таблеток	(0.76-0.84 г)	0.79	0.81
Отклонение в массе отдельных таблеток, %	±5%	-3.3+1.6	-4.3+2.1
Прочность на истирание, %	не менее 97%	99.10%	98.80%
Распадаемость, мин	не более 15	6.17	4.5
Количественное определение	0.054–0.066 г/таблетка	0.066	0.059
Микробиологическая чистота	ГФ XI вып.2 с.193, изм.№3, кат 3А	Соответствует	Соответствует

Таблица 7  
Table 7

**Стабильность свойств опытных таблеток при хранении**  
**The stability of the tablets during storage**

Показатели качества	Описание	Средняя масса одной таблетки, г	Отклонение от средней массы таблеток, %	Распадаемость не более, мин	Содержание валидола, %
Норма	*	0.74-0.86	±5	15	6.75-8.25
Эквивалентный срок хранения, месяцев					
0	Соотв.	0.80	2.3	6.8	8.04
12	Соотв.	0.80	2.5	6.1	7.50
24	Соотв.	0.79	3.1	5.2	7.12
31	Соотв.	0.77	3.1	5.2	6.74

Из таблиц 6 и 7 видно, что таблетки валидола соответствуют требованиям НД и стабильны при хранении в течение 2 лет.

**Выводы**

1. Изучено влияние состава наполнителей таблеточной массы валидола на ее физико-химические и технологические характеристики. Установлено, что изомальт, обладает требуемыми свойствами для прямого прессования, что позволяет получать таблетки, качество которых превышает значения аналогичных показателей контроля по прочности и распадаемости.

2. Исследовано влияние ингредиентов таблеточной смеси на ее характеристики. Показано, что введение изомальта способствует повышению пластических свойств смеси, увеличению сыпучести, повышению прочности таблеток, улучшению внешнего вида,



органолептических свойств при неизменном уровне распадаемости и стабильности таблеток при хранении. Установлено оптимальное соотношение компонентов, %: валидол – 7.5-8.0 кальция стеарат 0.7-1.0, изомальт 92.0 – 92.8.

3. Проведены промышленные испытания, отмечена стабильная работа оборудования и устойчивое прессование таблеточных масс на основе изомальта на скорости вращения ротора таблеточного пресса до 40 оборотов/минуту. Выход процесса по сырью 97%. Качество опытных таблеток соответствует НД.

4. Изучена стабильность таблеток валидола при хранении. Показано, что опытные образцы стабильны при хранении в течение двух лет.

### Литература

- Вальтер М.Б. Постадийный контроль в производстве таблеток - М. : Медицина, 1982.- С.114.  
 Временная инструкция по проведению работ с целью определения сроков хранения лекарственных средств на основе метода ускоренного старения при повышенной температуре МЗ СССР И-42-2-82 -М.- 1983.- 13 с.  
 Государственная фармакопея СССР XI издания.вып.2. - М.:Медицина, 1991. – 400с., ил.  
 Жуйкова, Н.Н. Комплексный наполнитель для прямого прессования основе лактозы и микрокристаллической целлюлозы. Химико-фармацевтический журнал. - Москва. - (8)2009.-С.50-52.  
 Пат. 25 26118 Российская Федерация, МПК<sup>51</sup>. Коронародилатирующее лекарственное средство Филимонова А.В, Гаврилов А.С, Третьякова Ю.А; патентообладатель Открытое акционерное общество "Ирбитский химико- фармацевтический завод". Заявлено: 14.05.2013. Опубликовано: 20.08.2014 Бюл. № 23  
 Стандарт качества лекарственного средства. Фармакопейная статья предприятия. ЛСР-010613/09-251209.  
 Muzíková J, Pavlasová V. Energy evaluation of the compaction process of directly compressible isomalt. Ceska Slov Farm. 2011 Feb;60(1):11-6.  
 Kauko K. Mäkinen. Sugar Alcohols, Caries Incidence, and Remineralization of Caries Lesions Kauko A Literature Review International Journal of Dentistry, Volume 2010 (2010), Article ID 981072  
 Smuda M. Degradation Pathways of Vitamin C. [Angewandte Chemie]. International Edition 52 (18), p. 4887–4891.  
 Serrano C., Antonio J. Method for obtaining a mixture of probiotics, prebiotics nutrients with synergistic symbiotic action/ United States Patent Application 20110212224 September 1, 2011

### Literature

- Val'ter M.B. Postadijnij kontrol' v proizvodstve tabletok - M. : Medicina, 1982.- S.114. (in Russian).  
 Vremennaja instrukcija po provedeniju работ s cel'ju opredelenija сроков hranenija lekarstvennyh sredstv na osnove metoda uskorennoгo starenija pri povыshennoj temperature MZ SSSR I-42-2-82 -M.- 1983.- 13 s. (in Russian).  
 Gosudarstvennaja farmakopeja SSSR XI izdanija.vyp.2. - M.:Medicina, 1991. – 400с., ил. (in Russian).  
 Zhujkova, N.N. Kompleksnyj napolnitel' dlja prjamogo pressovanija osnove laktozy i mikrokrystallicheskoj celljulozы. Himiko-farmaceuticheskiy zhurnal. - Moskva. - (8)2009.-S.50-52. (in Russian).  
 Pat. 25 26118 Rossijskaja Federacija, MPK<sup>51</sup>. Koronarodilatirujushhee lekarstvennoe sredstvo Filimonova A.V, Gavrilov A.S, Treť'jakova Ju.A; patentoobladatel' Otkrytoe akcionernoe obshhestvo "Irbitskiy himiko- farmacevticheskiy zavod". Zajavleno: 14.05.2013. Opublikovano: 20.08.2014 Bjul. № 23. (in Russian).  
 Standart kachestva lekarstvennogo sredstva. Farmakopejnaja stat'ja predpriyatija. LSR-010613/09-251209. (in Russian).  
 Muzíková J, Pavlasová V. Energy evaluation of the compaction process of directly compressible isomalt. Ceska Slov Farm. 2011 Feb;60(1):11-6.  
 Kauko K. Mäkinen. Sugar Alcohols, Caries Incidence, and Remineralization of Caries Lesions Kauko A Literature Review International Journal of Dentistry, Volume 2010 (2010), Article ID 981072  
 Smuda M. Degradation Pathways of Vitamin C. [Angewandte Chemie]. International Edition 52 (18), p. 4887–4891.  
 Serrano C., Antonio J. Method for obtaining a mixture of probiotics, prebiotics nutrients with synergistic symbiotic action/ United States Patent Application 20110212224 September 1, 2011