

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ  
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
КАФЕДРА ТЕХНОЛОГИИ ЛЕКАРСТВ**

**АПТЕЧНАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВ**

**РАСТВОРЫ  
ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ  
СОЕДИНЕНИЙ.  
КОЛЛОИДНЫЕ РАСТВОРЫ**

Лекция для студентов специальностей  
«Фармация» и «Клиническая фармация»

Заведующая кафедрой технологии лекарств НФаУ,  
заслуженный деятель науки и техники Украины,  
доктор фармацевтических наук, профессор  
Татьяна Григорьевна Ярных

## ПЛАН ЛЕКЦИИ

Введение

- 1 Классификация высокомолекулярных соединений (ВМС)
  - 2 Применение ВМС в фармации
  - 3 Характеристика ВМС
  - 4 Свойства растворов ВМС
  - 5 Технология растворов ВМС
  - 6 Характеристика коллоидных растворов
  - 7 Свойства коллоидных растворов
  - 8 Характеристика защищенных коллоидов
  - 9 Технология растворов защищенных коллоидов
  - 10 Растворы полукolloидов
  - 11 Оценка качества и хранение растворов ВМС и защищенных коллоидов
  - 12 Совершенствование растворов ВМС и защищенных коллоидов
- Вопросы для самоконтроля

ЛИТЕРАТУРА

## **ВВЕДЕНИЕ**

Стремительное развитие химии высокомолекулярных соединений (ВМС) в последнее время способствует их широкому использованию в различных отраслях промышленности. Особый интерес представляет применение ВМС в фармации.

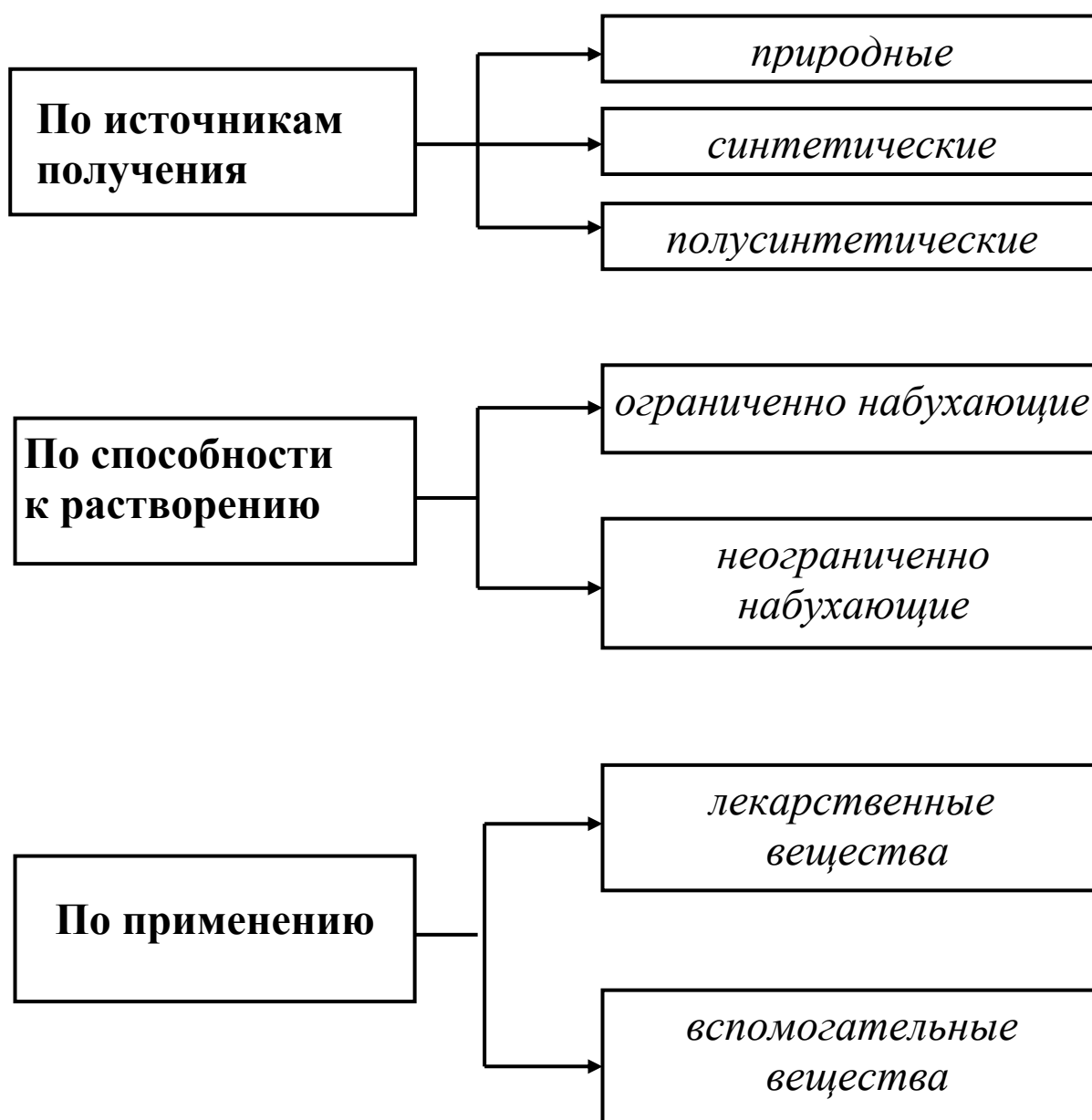
В фармацевтической практике ВМС применяются в качестве лекарственных (белки, гормоны, ферменты, полисахариды, растительные слизи и т.д.), и вспомогательных веществ, таро-укупорочных материалов. Вспомогательные вещества широко используются в качестве стабилизаторов, эмульгаторов, формообразователей, солюбилизаторов для создания более стойких дисперсных систем при производстве различных лекарственных форм: суспензий, эмульсий, мазей, аэрозолей и т.д. Введение в технологию новых ВМС позволило создать новые лекарственные формы: многослойные таблетки длительного действия, спансулы (гранулы, пропитанные раствором ВМС) микрокапсулы; глазные лекарственные пленки; детские лекарственные формы и т.д.

Растворы ВМС – устойчивые системы, однако, при определенных условиях возможно нарушение устойчивости, что приводит к высаливанию, коацервации, застудневанию. Поэтому для технолога очень важны знания об интенсивности взаимодействия между частицами дисперсной фазы и дисперсионной среды, так как это существенно влияет на выбор способа приготовления лекарственного препарата.

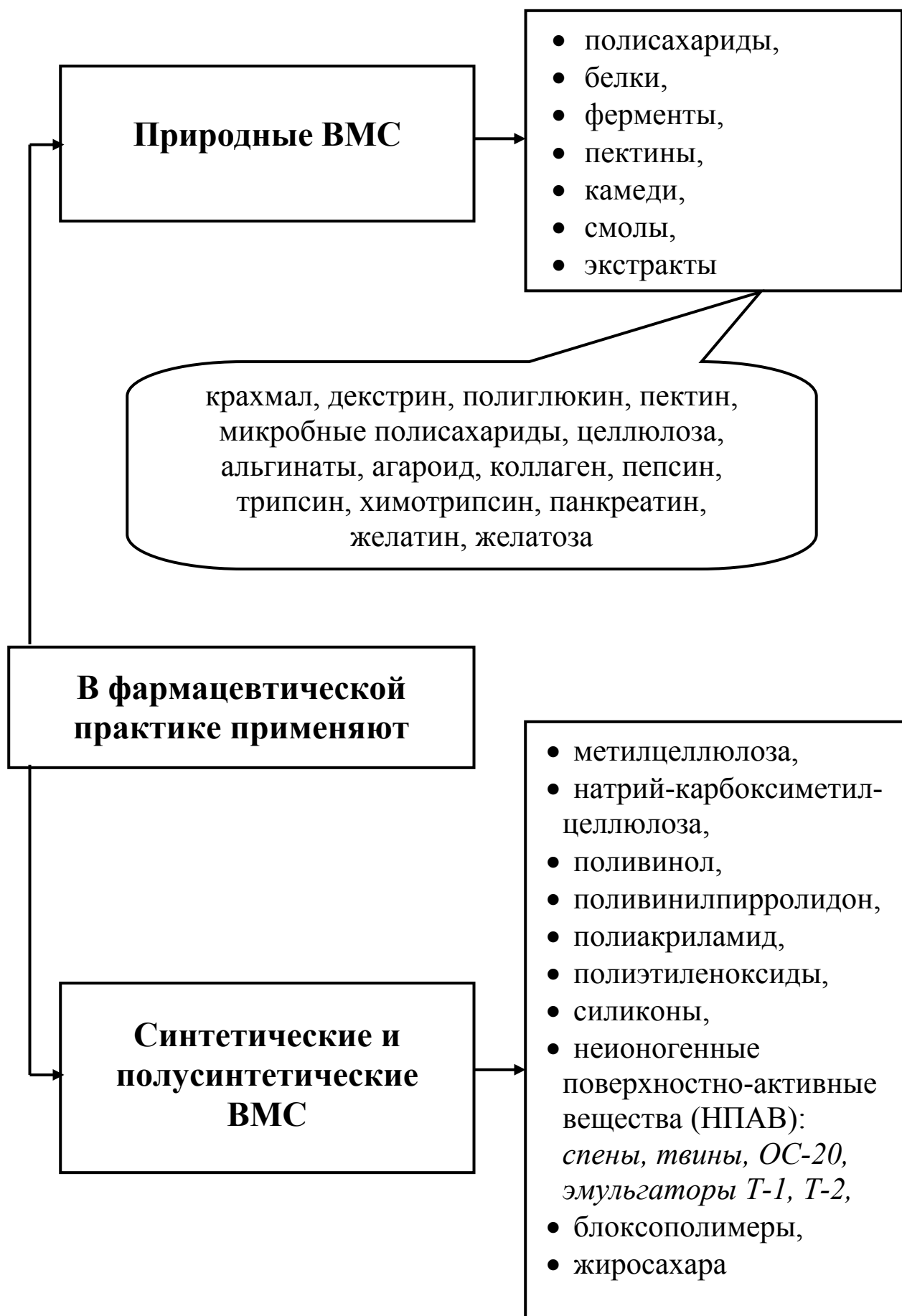
В современной фармацевтической практике находят применение лекарственные вещества, представляющие собой защищенные коллоиды, которые состоят из коллоидного компонента и высокомолекулярного вещества. Поэтому растворы этих групп лекарственных препаратов рассматриваются в одной теме.

# 1. КЛАССИФИКАЦИЯ ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

*Высокомолекулярными соединениями называются природные или синтетические вещества с молекулярной массой от нескольких тысяч (не ниже 10-15 тысяч) до миллиона и более.*



## 2. ПРИМЕНЕНИЕ ВМС В ФАРМАЦИИ



## 2. ПРИМЕНЕНИЕ ВМС В ФАРМАЦИИ

*Особое значение имеет использование ВМС в качестве вспомогательных веществ. По влиянию ВМС на технологические характеристики лекарств их классифицируют на отдельные группы.*



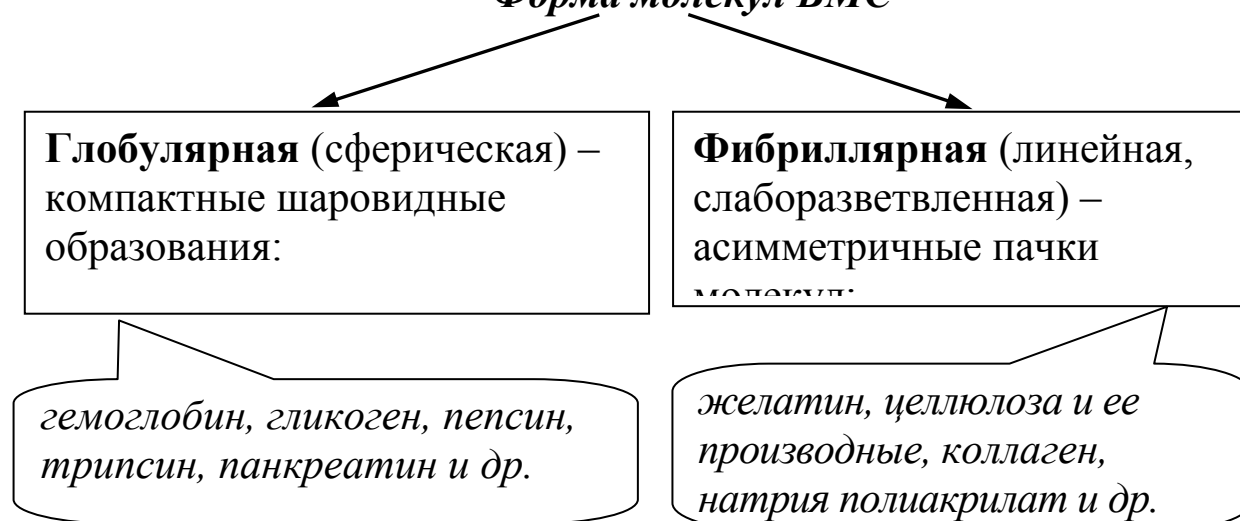
### 3. ХАРАКТЕРИСТИКА ВМС

Молекулы ВМС имеют дифильный характер, так как содержат полярные ( $-\text{COOH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{OH}$  и др.) и неполярные ( $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2$ ,  $-\text{C}_6\text{H}_5$ ) функциональные группы.

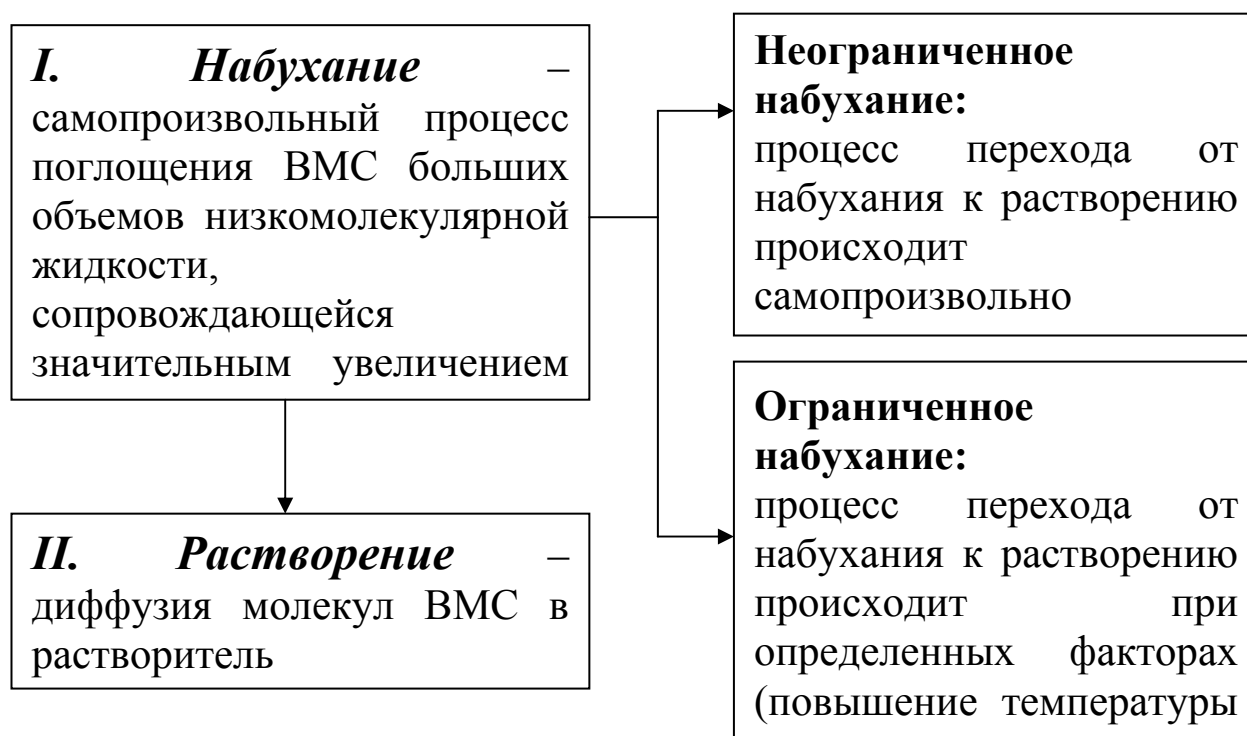
Чем больше полярных радикалов в молекуле ВМС, тем лучше оно растворимо.

Растворимость ВМС зависит от величины и формы их молекул.

#### Форма молекул ВМС



#### Процесс растворения ВМС происходит в 2 стадии:



#### **4. СВОЙСТВА РАСТВОРОВ ВМС**

##### **Объединяющие их с истинными растворами:**

1. лекарственное вещество диспергировано до состояния молекул;
2. при растворении ВМС растворы этих веществ образуются самопроизвольно;
3. растворы ВМС – гомогенные системы (нет границы раздела между растворяемым веществом и растворителем);
4. растворы ВМС – термодинамически равновесные системы;
5. Для растворов ВМС характерно:
  - броуновское движение;
  - отсутствие явления Тиндаля.

##### **Отличающие их от истинных растворов:**

1. большой размер молекул;
2. низкое осмотическое давление;
3. малая диффузионная способность;
4. растворы ВМС не способны к диализу;
5. растворы ВМС могут изменяться под влиянием внешних факторов (добавление электролитов, изменение температуры и др.).



#### 4. СВОЙСТВА РАСТВОРОВ ВМС

##### Факторы, вызывающие нарушение устойчивости растворов ВМС. Виды неустойчивости.



## 5. ТЕХНОЛОГИЯ РАСТВОРОВ ВМС

### Блок-схема технологии и контроля качества растворов ВМС и защищенных коллоидов



## 5. ТЕХНОЛОГИЯ РАСТВОРОВ ВМС

При приготовлении растворов *неограниченно набухающих* веществ руководствуются общими правилами приготовления растворов низкомолекулярных веществ, учитывая свойства лекарственных веществ и растворителей.

**Rp.: Pepsini 2,0**  
**Acidi hydrochlorici 5 ml**  
**Aquae purificatae 200 ml**  
**Misce. Da. Signa. По 1-2 столовых ложки**  
**2-3 раза в день во время еды.**

*Активность пепсина проявляется при pH 1,8-2,0. В сильнокислой среде пепсин инактивируется, что обуславливает особую технологию его растворов: вначале готовят раствор кислоты, в котором растворяют*

### **ППК (обратная сторона)**

Пепсина 2,0 г

Раствора кислоты хлористоводородной (1:10)  $5 \cdot 10 = 50$  мл

Воды очищенной  $205 - 50 = 155$  мл

В подставку отмеривают 155 мл очищенной воды, добавляют 50 мл раствора кислоты хлористоводородной (1:10) и в полученном растворе растворяют 2,0 г пепсина, размешивают до полного его растворения. Раствор, при необходимости, процеживают через сложенную в несколько слоев марлю (лучше через стеклянный фильтр № 1 или № 2) во флакон для отпуска.

### **ППК (лицевая сторона)**

*Дата*

*№ рецепта*

Aquae purificatae

155 ml

Sol. Acidi hydrochlorici diluti (1:10)

50 ml

Pepsini

2,0

$V_{\text{общ.}} = 205 \text{ ml}$

Приготовил  
Проверил

(подпись)  
(подпись)

## 5. ТЕХНОЛОГИЯ РАСТВОРОВ ВМС

Растворение *ограниченно набухающих* веществ требует использования дополнительных технологических приемов, способствующих переходу стадии набухания в стадию растворения.

**Rp.: Solutionis Gelatinae 5% 50,0**

**Da. Signa. По 1 столовой ложке через  
2 часа.**

**ППК (обратная сторона)**

Желатина 2,5

Воды очищенной  $50 - 2,5 = 47,5$  мл

Отвешивают 2,5 г сухого желатина, помещают в тарированную фарфоровую чашку, заливают 10-кратным количеством холодной воды и оставляют набухать на 30-40 минут. Затем добавляют остальную воду, смесь ставят на водяную баню (температура 60-70°C) и растворяют при перемешивании до получения прозрачного раствора. Доводят водой до требуемой массы. Полученный раствор при необходимости процеживают во флакон для отпуска.

***Перед применением раствор желатина следует подогреть, т.к. раствор может уплотниться.***

**ППК (лицевая сторона)**

*Дата* *№ рецепта*

Gelatinae 2,5

Aquae purificatae 47,5 ml

$m_{\text{общ.}} = 50,0$

Приготовил (подпись)

Проверил (подпись)

## 5. ТЕХНОЛОГИЯ РАСТВОРОВ ВМС

**Rp.: Mucilaginis Amyli 100,0**

**Da. Signa. На 2 клизмы.**

Раствор готовят по массе следующим образом: 2 части крахмала смешивают с 8 частями холодной воды и при перемешивании добавляют к 90 частям кипящей воды. Помешивают, нагревая до кипения. В случае необходимости можно процедить через марлю.

*Если не указана концентрация, то готовят 2% раствор по прописи: крахмала – 1 ч;  
воды холодной – 4 ч;  
воды горячей – 45 ч.*

### **ППК (лицевая сторона)**

<i>Дата</i>	<i>№ рецепта</i>
<i>Amyli</i>	<i>2,0</i>
<u><i>Aquae purificatae</i></u>	<u><i>98 ml</i></u>
	$m_{\text{общ.}} = 100,0$
<i>Приготовил</i>	<i>(подпись)</i>
<i>Проверил</i>	<i>(подпись)</i>

*Для предотвращения высаливания электролиты следует добавлять к раствору ВМС в виде водных растворов*

### **ПРИГОТОВЛЕНИЕ РАСТВОРА МЕТИЛЦЕЛЛЮЛОЗЫ**

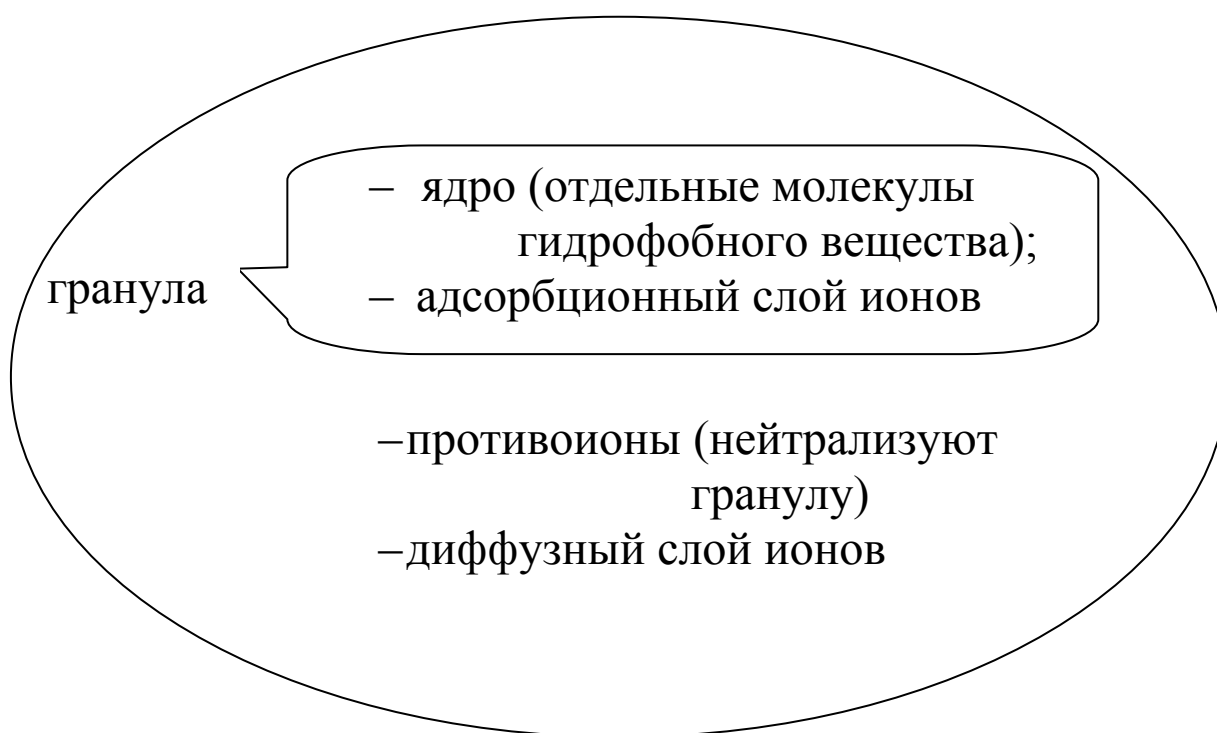
1. Метилцеллюлозу заливают горячей водой (80-90°C) в количестве 1/2 от требуемого объема получаемого раствора.
2. Охлаждают до комнатной температуры.
3. Добавляют остальную холодную воду и оставляют в холодильнике на 10-12 часов.
4. Процеживают через стеклянный фильтр № 2.

## 6. ХАРАКТЕРИСТИКА КОЛЛОИДНЫХ РАСТВОРОВ

*Коллоидные растворы представляют собой ультрамикроразнообразную систему, в которой структурной единицей является комплекс молекул, атомов и ионов, называемых мицеллами.*

Мицелла является частицей дисперсной фазы, окруженная двойным электрическим слоем. Размер мицелл находится в пределах от 1 до 100 нм.

### Строение мицеллы



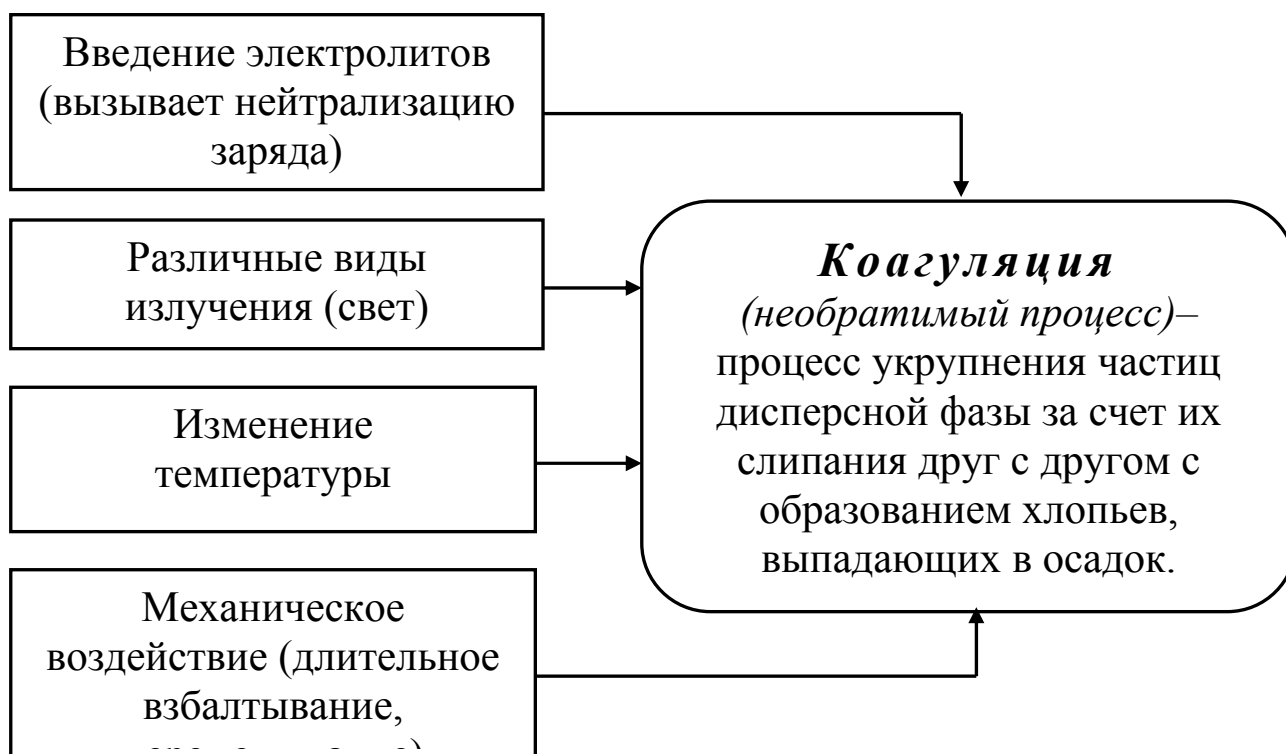
## 6. ХАРАКТЕРИСТИКА КОЛЛОИДНЫХ РАСТВОРОВ



## 7. СВОЙСТВА КОЛЛОИДНЫХ РАСТВОРОВ

- элементарная структурная единица – мицелла;
- характерно броуновское движение;
- малая диффузионная способность;
- низкое осмотическое давление;
- малая способность к диализу;
- способность рассеивать свет во все стороны при рассматривании растворов в отраженном свете (образуется характерный конус Тиндаля);
- мицеллы в коллоидном растворе находятся в хаотическом движении, для них характерно броуновское движение;
- седиментационно устойчивые системы;
- агрегативно и термодинамически неустойчивые системы, существующие благодаря стабилизации за счет возникновения двойного электрического слоя.

### ***Факторы, вызывающие нарушение устойчивости растворов защищенных коллоидов.***





## 8. ХАРАКТЕРИСТИКА ЗАЩИЩЕННЫХ КОЛЛОИДОВ

<b>Свойства препаратов защищенных коллоидов</b>	<b>Колларгол Collargolum (Сильнодействующее)</b>	<b>Поверхностно-активные вещества для защиты коллоида</b>
зеленовато- или синевато-черные пластинки с металлическим блеском, содержит 70% серебра оксида	<b>Протаргол Protargolum</b>	натриевые соли лизальбиновой и протальбиновой кислот (30%)
аморфный порошок коричнево-желтого цвета, без запаха, слабо горького и слегка вяжущего вкуса, содержит 7,3-8,3% (в среднем 8%) серебра оксида.		альбуминаты натрия (продукты гидролиза белка) (около 92%)
почти черная или бурая сиропообразная жидкость своеобразного резкого запаха и вкуса.	<b>Ихтиол Ichthyolum</b>	аммониевая соль сульфокислот сланцевого масла

*Защищенные коллоидные препараты не проходят через физиологические мембраны, поэтому они проявляют только местное действие.*

## 9. ТЕХНОЛОГИЯ РАСТВОРОВ ЗАЩИЩЕННЫХ КОЛЛОИДОВ

**Rp.: Solutionis Protargoli 2% 100 ml**

**Da. Signa.** Для промывания полости носа.

*Раствор протаргола не рекомендуется взбалтывать, т.к. порошок слипается в комки с образованием пены, которая обволакивает частицы протаргола и замедляет его пептизацию.*

2,0 г протаргола насыпают тонким слоем на поверхность 100 мл воды в широкогорлой подставке и оставляют в покое. Препарат набухает, и частички протаргола, постепенно растворяясь, опускаются на дно подставки, давая доступ следующим порциям воды к препарату.

*Растворы защищенных коллоидов нельзя фильтровать через бумажный фильтр, т.к. содержащиеся в бумаге ионы железа, кальция, магния вызывают коагуляцию с потерей лекарственного препарата на фильтре. При необходимости эти растворы процеживают через стеклянные фильтры № 1 и № 2 или фильтруют через беззольную фильтровальную бумагу.*

**ППК (лицевая сторона)**

Дата № рецепта

Aquae purificatae 100 ml

Protargoli 2,0

$V_{\text{общ.}} = 100 \text{ ml}$

Приготовил (подпись)

Проверил (подпись)

*Если в составе раствора, кроме воды, прописан глицерин, то протаргол сначала растирают в ступке с глицерином и после его набухания постепенно добавляют воду*

## 9. ТЕХНОЛОГИЯ РАСТВОРОВ ЗАЩИЩЕННЫХ КОЛЛОИДОВ

*При прописывании колларгола в концентрациях до 1% его растворы готовят в подставке или флаконе для отпуска, растворяя колларгол в воде очищенной*

В стеклянный флакон для отпуска фильтруют (можно процедить) воду очищенную, высыпают колларгол и содержимое склянки встряхивают до полного перехода колларгола в раствор.

*При прописывании колларгола в концентрациях более 1% его растворы готовят в ступке, растирая колларгол с водой очищенной*

**Rp.: Solutionis Collargoli 2% 200 ml**  
**Da. Signa.** Для спринцеваний.

**ППК (обратная сторона)**

Колларгола 4,0

Воды очищенной 200 мл

Колларгол помещают в ступку, добавляют небольшое количество воды очищенной, смесь оставляют на 2-3 минуты для набухания, растирают, а затем понемногу при помешивании добавляют оставшееся количество воды.

В случае необходимости раствор колларгола фильтруют через стеклянный фильтр № 1 или № 2 или процеживают через рыхлый комочек ваты, промытый горячей водой.

**ППК (лицевая сторона)**

*Дата* *№ рецепта*

Collargoli 4,0

Aquae purificatae 200 ml

$V_{\text{общ.}} = 200 \text{ ml}$

Приготовил (подпись)

Проверил (подпись)

## 9. ТЕХНОЛОГИЯ РАСТВОРОВ ЗАЩИЩЕННЫХ КОЛЛОИДОВ

### Ихтиол не совместим:

➤ с кислотами	Выпадает осадок сульфоихтиоловой кислоты
➤ с солями кальция, аммония, меди, ртути, серебра, свинца и цинка	Образуются нерастворимые соли сульфои́хтиоловой кислоты
➤ с солями алкалоидов и других азотсодержащих органических оснований	Образуются нерастворимые сульфоихтиоловые соли алкалоидов и других азотсодержащих органических оснований
➤ с электролитами (калия бромид; аммония, натрия и кальция хлориды; калия йодид)	Происходит коагуляция
➤ с натрия тетраборатом, с едкими и углекислыми щелочами	Выпадает осадок и выделяется аммиак

## **9. ТЕХНОЛОГИЯ РАСТВОРОВ ЗАЩИЩЕННЫХ КОЛЛОИДОВ**

**Rp.: Solutionis Ichthyoli 1% 200 ml**

**Da. Signa.** Для примочек.

Отвешивают 2,0 г ихтиола в старированную фарфоровую чашку, постепенно добавляют 200 мл воды при непрерывном помешивании стеклянной палочкой, затем при необходимости процеживают во флакон для отпуска.

### **ППК (лицевая сторона)**

<i>Дата</i>	<i>№ рецепта</i>
Ichthyoli	2,0
<u>Aquae purificatae</u>	<u>200 ml</u>
$V_{\text{общ.}}=200 \text{ ml}$	
Приготовил	(подпись)
Проверил	(подпись)

**Rp.: Solutionis Ichthyoli 2% 100 ml**

**Glycerini** 10,0

**Misce. Da. Signa.** Для тампонов.

В тарированную подставку отвешивают 10,0 г глицерина и туда же отмеривают 100 мл воды очищенной, взбалтывают до однородности. 2,0 ихтиола отвешивают в тарированную фарфоровую чашечку, добавляют по частям раствор глицерина в воде и растирают до полного растворения, оставив в подставке часть водно-глицеринового раствора. Полученный раствор ихтиола при необходимости процеживают во флакон для отпуска. Фарфоровую чашку ополаскивают остатком водно-глицеринового раствора и процеживают во флакон для отпуска.

### **ППК (лицевая сторона)**

<i>Дата</i>	<i>№ рецепта</i>
Glycerini	10,0
Aquae purificatae	100 ml
<u>Ichthyoli</u>	<u>2,0</u>
$m_{\text{общ.}}=112,0$	
Приготовил	(подпись)
Проверил	(подпись)

## 10. РАСТВОРЫ ПОЛУКОЛЛОИДОВ

*Растворы полукolloидов – это такие системы, которые при определенных условиях являются истинными растворами, а при смене концентрации дисперсной фазы становятся золями в коллоидном состоянии.*

К ним относятся растворы танидов, мыл, некоторых органических оснований (этакридина лактат).

Приготовление растворов полукolloидов проводят по общим правилам приготовления растворов.

**Rp.: Tannini 3,0**  
**Aquae purificatae 100 ml**  
**Misce. Da. Signa.** Для смачивания кожи при ожогах.

### *ППК (обратная сторона)*

Танина 3,0

Воды очищенной  $100 - 3,0 \cdot 0,61 = 98,2$  мл

В подставку отмеривают 98,2 мл теплой очищенной воды и в ней растворяют 3,0 г танина (КУО = 0,61 мл/г). Раствор процеживают через ватный тампон во флакон для отпуска.

### *ППК (лицевая сторона)*

Дата № рецепта

Aquae purificatae 98,2 ml

Tannini 3,0

$V_{\text{общ.}} = 100$  ml

Приготовил (подпись)

Проверил (подпись)

## **11. ОЦЕНКА КАЧЕСТВА И ХРАНЕНИЕ РАСТВОРОВ ВМС И ЗАЩИЩЕННЫХ КОЛЛОИДОВ**

**Контроль качества растворов ВМС и коллоидов осуществляют согласно:**

- **ГФУ;**
- **действующей АНД;**
- **инструкций и приказов МЗ Украины**

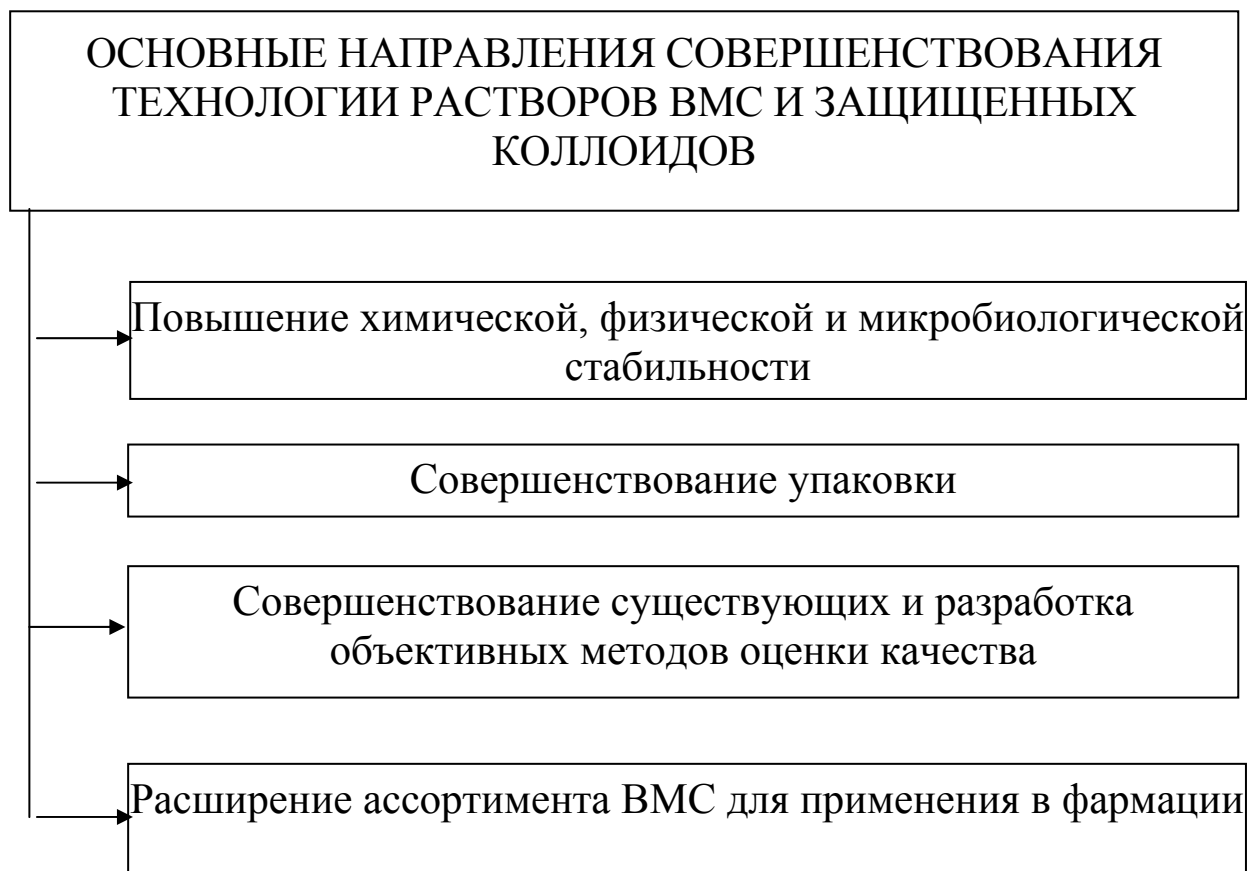
Проверка качества включает **все виды внутриаптечного контроля:**

- письменный;
- опросный;
- органолептический (цвет, вкус, запах), а также однородность и отсутствие механических примесей;
- физический (общий объем или массу, которые после приготовления лекарственного препарата не должны превышать норм допустимых отклонений);
- химический контроль (выборочно);
- контроль при отпуске.

**Условия хранения** растворов ВМС и защищенных коллоидов зависят от свойств лекарственных веществ, входящих в состав прописи. Если нет особых указаний, экстенпоральные растворы ВМС и защищенных коллоидов хранят в прохладном, защищенном от света месте 10 дней.

Растворы ВМС и коллоидные растворы отпускают во флаконах из оранжевого стекла с дополнительными этикетками «Перед употреблением взбалтывать», «Хранить в прохладном, защищенном от света месте», «Беречь от детей».

## **12. СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ РАСТВОРОВ ВМС И ЗАЩИЩЕННЫХ КОЛЛОИДОВ**





## ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. Дайте определение и характеристику ВМС.
2. Приведите классификацию ВМС.
3. Влияние структуры молекулы ВМС на процесс растворения веществ.
4. Перечислите факторы, вызывающие нарушение устойчивости растворов ВМС.
5. Назовите особенности приготовления растворов ограниченно набухающих ВМС.
6. Дайте характеристику коллоидных растворов. Перечислите их свойства.
7. Перечислите препараты защищенных коллоидов. Дайте им характеристику.
8. Особенности технологии растворов колларгола и протаргола.
9. Дайте характеристику растворов полукolloидов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Биофармация: Учеб. для студ. фармац. вузов и фак./ А.И. Тихонов, Т.Г. Ярных, И.А. Зупанец и др.; Под ред. А.И. Тихонова. – Х.: Изд-во НФаУ; Золотые страницы, 2003.– 240 с.
2. Гельфман М.И. Коллоидная химия / Гельфман М.И., Ковалевич О.В., Юстратов В.П. – С.Пб. и др.: Лань, 2003. - 332 с.
3. Державна Фармакопея України / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-е вид. – Х.: РІРЕГ, 2001.–556 с.
4. Допоміжні речовини та їх застосування в технології лікарських форм: Довідковий посібник / Ф.Жогло, В.Возняк, В. Попович, Я.Богдан. – Львів, 1996. – 96 с.

5. Евстратова К.И., Купина Н.А., Малахова Е.Е. Физическая и коллоидная химия: Учеб. для фармац. вузов и факультетов / Под ред. К.И. Евстратовой. – М.: Высш. шк., 1990. – 487 с.
6. Екстемпоральна рецептура (технологія, застосування). Рідкі лікарські форми: Довідник/ О.І. Тихонов, В.П. Черних, Т.Г. Ярних та ін.; За ред. О.І. Тихонова.– Х.: Вид-во НФаУ, 2000.– 208с.
7. Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2 т.– 14-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: ООО «Издательство Новая Волна», 2000. – Т. 1.– 540 с.
8. Наказ МОЗ України від 07.09.93 № 197 “Про затвердження Інструкції по приготуванню в аптеках лікарських форм з рідким дисперсійним середовищем”.
9. Наказ МОЗ України від 30.06.94 № 117 “Про порядок виписування рецептів та отпуску лікарських засобів і виробів медичного призначення з аптек”.
10. Полимеры медицинского назначения /Под ред. Сэноо Манабу. – М.: Медицина, 1991. – 248 с.
11. Справочник экстемпоральной рецептуры / Под ред. А.И.Тихонова. – К.: МОРИОН, 1999. – 496 с.
12. Технология и стандартизация лекарств. Сб. науч. трудов. / Под ред. В.П. Георгиевского и Ф.А. Конева – Х.: «Рирег», 1996, – С. 606-698.
13. Тихонов О.І., Ярних Т.Г. Аптечна технологія ліків / Під ред О.І.Тихонова. – Х.: РВП “Оригінал”,1995. – 600 с.
14. Тихонов А.И., Ярних Т.Г. Технология лекарств: Учеб. для фармац. вузов и фак.: Пер. с укр. / Под ред. А.И. Тихонова. – Х.: Изд-во НФаУ; Золотые страницы, 2002. – 704 с.: 139 ил.
15. Тихонов О.І., Ярних Т.Г. Технологія ліків: Підручник для студентів фармацевтичних факультетів ВМНЗ України III-IV рівнів акредитації: Переклад з російської / Під редакцією О.І.Тихонова. – Вінниця: Вид-во „Нова книга”, 2004. – 640 с.
16. Фридрихсберг Д.А. Курс коллоидной химии: Учебник для вузов. - 2-е изд., перераб. и доп. - Л.: Химия, 1984. - 368 с.
17. Фармацевтические и медико-биологические аспекты лекарств. Учеб. для слушателей ин-тов, фак. повышения квалификации специалистов фармации: В 2

- т./ И.М. Перцев, И.А. Зупанец, Л.Д. Шевченко и др.; Под. ред. И.М. Перцева, И.А. Зупанца. – Х.: Изд-во НФАУ, 1999.– Т.1.– 448 с.
18. Экстемпоральная рецептура (технология, применение). Жидкие лекарственные формы: Справочник / А.И.Тихонов, В.П.Черных, Т.Г.Ярных и др.; Под ред. академика А.И.Тихонова. – Х.: Изд-во НФАУ, 2000. – 208 с.
19. Enciclopedia of Pharmaceutical Technology / Ed. J. Swarbrick, I.C. Boylan. – 2-nd – New-York, Basel: Marcek Dekker, Inc., 2002. – Vol. 3. – 3032 p.
20. European Pharmacopeia, 4<sup>th</sup> Ed. – Strasbourg: council of Europe, 2001. – 2416 p.
21. British Pharmacopoeia, 2000. – 2346 p.
22. Guide to good Manufacturing Practice for medicinal Products/ The Rules Governing Medicinal Products in the European Community.– Vol.IV.–P.135.