ТРАНСДЕРМАЛЬНЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

* В.В. Береговых, заведующий кафедрой, ** Н.В. Пятигорская, заместитель
директора по научной работе, Ю.А. Прудкевич, аспирант,

С.А. Кедик, заведующий кафедрой

кафедра Биомедицинских и фармацевтических технологий МИТХТ им. М.В. Ломоносова

*кафедра Организации производства и реализации лекарственных средств

Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

**НИИ Фармации Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

e-mail: grig-july@yandex.ru

Представлен обзор существующих трансдермальных терапевтических систем доставки лекарственных веществ, отмечены их достоинства и недостатки, освещены преимущественные пути развития и создания наиболее перспективных форм лекарственных средств.

A review of existing transdermal therapeutic systems of drug delivery is presented. The advantages and disadvantages of these systems and the dominating ways of development and creation of most advanced forms of medicines are shown.

Ключевые слова: мягкие лекарственные формы, трансдермальные терапевтические системы, доставка лекарственных средств, пластыри, гели.

Key words: soft medicinal forms, transdermal therapeutic systems, drug delivery, patches, gels.

Среди различных систем доставки лекарственных веществ (ЛВ) – пероральных (осмотические мининососы), парентеральных (наночастицы и нанокapsулы), субкутальных (имплантанты), внутриматочных (внутриполостных (внутриполостные инсерты и свечи), буккальных и т.д. – наибольшее распространение и коммерческий успех получили трансдермальные терапевтические системы (ТТС) [1]. Они предназначены для непрерывной подачи содержащихся в них ЛВ через неповрежденную кожу в системное кровообращение в течение длительного (ограниченного только медицинскими показаниями) времени с заранее заданной скоростью [1–3].

ТТС принадлежит к новому поколению лекарственных форм, в которых используется технология контролируемого высвобождения ЛВ. Она основана на том, что ЛВ непрерывно подается в организм со скоростью, создающей в кровотоке постоянный уровень концентрации ЛВ, близкий к минимальному терапевтическому уровню. В отличие от этого уровень концентрации ЛВ при использовании традиционных лекарственных форм имеет пики, которые могут достигать токсического уровня, когда проявляются побочные эффекты [1].

Хотя физиологическая роль кожи состоит в первую очередь в изоляции внутренней среды организма от внешних воздействий, в частности от проникновения ксенобиотиков, подача ЛВ через кожу в виде мазей известна давно. Однако контролировать скорость подачи ЛВ или осуществлять длительную подачу ЛВ посредством мазей практически невозможно. Пластыри, содержащие ЛВ, предназначены для оказания местного действия (например, перцовый пластырь), а не для подачи ЛВ в системный кровоток.

Кожа представляет собой основной барьер, который преодолевает ЛВ на пути из ТТС в системное кровообращение. Движущей силой является разность концентраций ЛВ в ТТС и в кровотоке, где ее можно считать ничтожно малой по сравнению с концентрацией в ТТС, а сам транспорт ЛВ хорошо описывается в терминах процесса простой диффузии [1].

К основным преимуществам данной лекарственной формы можно отнести длительную (от суток до недель) и непрерывную подачу лекарства через неповрежденную кожу в организм, а также обеспечение максимального терапевтического эффекта действующего лекарственного вещества при его минимальной концентрации, что делает лечение доступным и удобным.

ТТС оказываются весьма перспективным методом лечения и профилактики различных заболеваний, в некоторых случаях являясь даже аналогом высокоэффективного внутривенного капельного способа введения лекарственных веществ. ТТС обеспечивают более быстрое воздействие лекарственных веществ по сравнению с пероральным применением за счет их попадания непосредственно в кровоток.

ТТС создают возможность снизить терапевтическую дозу лекарственных веществ относительно пероральных доз за счет отсутствия инактивации или снижения активности лекарства в результате «эффекта первого прохождения», желудочного, кишечного и печеночного метаболизма [4, 5].

ТТС обеспечивают длительное сохранение нужной концентрации препарата в крови, без колебаний концентрации и связанных с этим неблагоприятных реакций [2, 5].

Количество поступившего в организм ЛВ регулируется площадью наклеиваемой ТТС и основой – носителем ТТС. В настоящее время ни один другой путь введения не обеспечивает такого простого регулирования дозы ЛВ как ТТС [6].

Следует также отметить, что еще одним значительным преимуществом применения ТТС является повышение желания пациентов получать лечение и улучшение их качества жизни за счет более безопасного, более легкого и удобного пути введения лекарственных средств [6].

Вместе с тем, существуют и ограничения в применении ТТС:

1. Возможно раздражение или контактная сенсibilизация кожи, причиной которых является неблагоприятное взаимодействие активных или неактивных компонентов системы с кожей.

2. Необходимо больше времени для начала действия лекарственного препарата по сравнению с инъекционными формами.

3. Трансдермальная система доставки лекарственных препаратов может быть использована только для достаточно сильнодействующих лекарств, требующих небольших доз, и для веществ, обладающих определенными физико-химическими свойствами, для проникновения в кожу в терапевтически эффективном виде.

Однако, несмотря на все эти ограничения, использование трансдермальных систем считается чрезвычайно перспективным.

Принцип действия трансдермальной терапевтической системы

Механизм проникновения экзогенных веществ через кожу является сложным многообразным процессом, который связан со сложным морфологическим строением кожи. Кожа является полифункциональным мембранным образованием. И в настоящее время уже нет сомнений, что она весьма доступна к действию лекарственных средств и позволяет использовать комбинированное воздействие на различные участки тела больного [7]. Лекарственные вещества проникают в организм через кератиновый (роговой) слой кожи путем абсорбции, частично через волосные фолликулы и сальные железы, растворяясь в воде и жирах, подвергаясь при этом сложным физико-химическим изменениям. Неповрежденный кератиновый слой выступает в роли депо, из которого лекарственные препараты проникают глубже в кожу.

Основным путем проникновения в кожу экзогенных продуктов является роговой слой. Через волосные фолликулы, протоки сальных и потовых желез, что составляет менее 1% поверхности кожи, проходит от 0.01 до 0.1% от

веществ, проходящих через роговой слой [7, 8].

Существует множество факторов, изменяющих физико-химическое состояние кожного покрова и влияющих на его проницаемость для различных веществ:

- состояние водно-липидной пленки кожи;
- генетические и гормональные отличия;
- характер контактирующих веществ;
- использование пенетраторов (ускорителей всасывания);
- клеточная поверхность и реакция клетки;
- внешние факторы (УФ-облучение, климатические условия и др.);
- механическое повреждение кожи.

С учетом указанных факторов, в настоящее время введение лекарственных веществ через кожу и слизистую используется для оказания, как местного, так и резорбтивного воздействия в различных отраслях медицины: дерматологии, стоматологии, офтальмологии, гинекологии, кардиологии и др.

В состав ТТС могут быть введены вещества, которые отвечают следующим требованиям [8]:

- хорошая проницаемость через кожу (тщ есть молекула вещества должна иметь сродство и к гидрофобному роговому слою, и к гидрофильной дерме);
- нейтральность молекулы (так как заряд может препятствовать ее продвижению через гидрофобную среду);
- достаточная растворимость в гидрофобной и гидрофильной среде;
- молекулярная масса не должна превышать 500 Да;
- высокая эффективность в небольших дозах;
- хорошая совместимость с кожей;
- пригодность для профилактического, длительного терапевтического применения или заместительной терапии.

Таким образом, все ТТС работают по принципу пассивной диффузии. Биологически активные соединения проникают через кожу или слизистую оболочку благодаря градиенту концентрации по обе стороны полупроницаемой мембраны, в качестве которой, в данном случае, выступает кожа (или слизистая).

Технология и способы приготовления трансдермальных терапевтических систем

Технология получения ТТС различных типов осуществляется с учетом оценки органолептических, структурно-механических показателей систем, а также параметров высвобождения действующих веществ из полученных при различных технологических условиях ТТС [1].

В качестве подложки, на которой крепится вся система, используются ткани, бумага, полимерные пленки, металлизированные покрытия, то есть вещества, непроницаемые для лекарственных веществ и воды. Резервуар – слой, в

котором находится действующее вещество, состоит из носителя, в качестве которого используют различные полимерные материалы. В качестве веществ, способствующих растворению ЛВ, применяют этанол, воду очищенную, диметилсульфоксид, метиловый эфир этиленгликоля, глицеринмоноолеат или церинтриолеат [7].

В качестве мембран применяют различные полимерные пленки, способствующие дозированному выходу ЛВ вещества из резервуара и ткани, полученные из полипропилена, сополимера этиленвинилацетата, блок-сополимеров, силиконовые смолы и др., например, диализная мембрана из синтетически модифицированной целлюлозы. Они применяются с ЛВ, проникающими через кожу в общий кровоток. ЛВ диффундирует через оболочку, эпидерму и, естественно, через кожу в кровяное русло. Таким образом, ЛВ поступает постепенно, уменьшается его побочное действие.

В качестве промоторов пенетрации, способствующих проникновению активных лекарственных средств или других биологически активных веществ через кожу, используется высокодисперсный диоксид кремния, предпочтительно в форме Aerosil®200 и/или Aerosil®972. Такой пластырь может быть выполнен в виде матричной системы или мембранной системы с резервуаром. Содержание высокодисперсного диоксида кремния в адгезивном слое пластыря может составлять 0.1–10% мас., предпочтительно 2–5%. Дополнительно используют этанол (преимущественно) или олеиновую кислоту (5–10%); также могут быть использованы и другие известные ускорители пенетрации: 1,2-пропандиол, полиэтиленгликоль, ненасыщенные и насыщенные жирные кислоты, их эфиры и соли, сульфоксиды и прочие соединения [9].

Трансдермальные системы доставки могут применяться в препаратах топикального применения в форме мази, лосьона, геля, пасты, аэрозоля, крема, а также в виде трансдермальных пластырей: адгезивных матричных пластырей или жидких резервуарных систем.

В указанных формах согласно патенту США реализуется способ трансдермальной терапии оксипутином синдрома активного мочевого пузыря и недержания мочи. Патентуемый метод снижает побочное действие оксипутина на пищеварительный тракт, нервную и сердечно-сосудистую систему и т.д. В качестве усилителей пенетрации вводят жирные кислоты, эфиры жирных кислот, жирные спирты, эфиры молочной и гликолевой кислоты, глицериды, мочевины, триацетин. Гель содержит в составе водной фазы 30–90% воды, 0–5% стеарилактата натрия, 0–50% 20%-го плуроник-270, 0–1% диоксида кремния; в составе масляной

фазы: 0–0.5% метилпарабена, 0.1–5% карбопола, 0–10% олеиновой кислоты, 0–10% цетилового спирта, 0–10% глицерилмоноолеата, 0–10% лаурилатацетата [10].

Трансдермальные пластыри являются альтернативой пероральным формам ЛВ. Пластыри уменьшают проблемы, связанные с применением пероральных препаратов, снижается частота применения ЛВ, отмечается удобство использования, особенно для пожилых людей и детей. Структура пластыря включает подложку и адгезивный слой, содержащий адгезионный агент, перголид или его соль. В состав адгезионного агента входит акриловый полимер со свойствами самоадгезии, эластичный полимер, например блок-сополимер стирол-изопрен-стирол, азотсодержащий полимер метилметакрилат-бутилметакрилат-диметиламиноэтилакрилат, вещество, повышающее клейкость (канифоль), органическая кислота (уксусная). В состав пластыря вводят антиоксидант, пластификатор, УФ-протектор [11].

Разработан и запатентован в России специалистами Германии и России никотинсодержащий препарат для отвыкания от курения трансдермального введения. Препарат получают смешиванием сополимера N-винилпирролидона с эфиром органической ненасыщенной кислоты, пропиленгликолем, гидроксипропилцеллюлозой, изопропилмирилатом, стеариновой кислотой, коллоидным диоксидом кремния, цетиловым спиртом, никотином и этанолом с предварительным приготовлением геля-основы [12].

В Институте физической химии РАН совместно с зарубежными коллегами проведено исследование по созданию модели QSAR (количественная взаимосвязь структура–активность) скорости проникновения через кожу в зависимости от химической структуры с использованием 143 различных соединений. Физико-химические показатели определяются как факторы, влияющие на проникновение через кожу [13].

В Университете Кувейта изучено *in vitro* действие терпеновых усилителей проникновения – неродилола, карвона и анетола на трансдермальную доставку гидрофильного лекарственного вещества селегилина гидрохлорида, применяемого при депрессии и паркинсонизме. Пероральная биодоступность селегилина гидрохлорида составляет около 10%. В тестах использовали гелевую резервуарную систему на основе гидроксипропилметилцеллюлозы. Усилители обеспечивали 2.6–3.2-кратное увеличение проникновения селегилина гидрохлорида [14].

Предложена композиция, усиливающая трансдермальную абсорбцию лекарственного вещества. В состав композиции входит пропи-

ленгликоль, эфир жирной кислоты и полиола, лауромакрогол. В композицию вводили лекарственное вещество с высокой липофильностью. Получали мазь, крем, лосьон, гель, линимент, пластырную массу, пластырь резервуарного типа [15].

Получена микроэмульсия, обеспечивающая повышение растворимости винпоцетина и эффективности его трансдермальной доставки. Для получения микроэмульсии использовали олеиновую кислоту, полиэтиленгликоль-8-глицерил-каприлат/капрат (labrasol), полиэтиленовый эфир диэтиленгликоля (transcutol) и дистиллированную воду. Микроэмульсия содержит 1% винпоцетина, его растворимость увеличилась в 3160 раз. Микроэмульсия стабильна при хранении при 25°C в течение 12 мес [16].

Для трансдермальной доставки эстрадиола разработан безводный гель, содержащий около 80% этанола, что обеспечивает получение невидимой и не раздражающей кожу пленки. Данная форма позволяет пролонгировать высвобождение эстрадиола и замедлять его проникновение через кожу. Введение гидроксипропилцеллюлозы улучшает проникновение, а введение сополимера лаурилметакрилата и N-винилпирролидона замедляет высвобождение эстрадиола [17].

В адгезионный слой двухслойного трансдермального пластыря, содержащего 15–50% комбинации кумарон-инденовой смолы и эфира гидрогенизированной канифоли для повышения липкости, вводили ЛВ диклофенак, ментол, полиэтиленгликоль, пластификаторы, антиоксиданты, консерванты, УФ-абсорбенты [18].

В адгезионный слой пластыря, не вызывающего раздражения кожи, были включены эфиры сахарозы и жирных кислот: бегеновой, стеариновой, миристиновой, олеиновой и др. Нанесенный на подложку адгезивный слой состоял из сополимера стирол-изопрен-стирол, полиизобутилена, полиизопрена, полибутена. В адгезивный слой вводили противовоспалительные субстанции (салицилаты, ибупрофен, индометацин), противогрибковые, седативные (диазепам), гипотензивные (каптоприл), антигистаминные, кардиотонические, сосудорасширяющие (нифедипин), гормональные, анестезирующие и др. средства [19].

Трансдермальный пластырь с прогестерон А-специфическими лигандами включает активную субстанцию, диспергированную в матрице в форме наночастиц или наночапель. В качестве ингибитора кристаллизации аморфной субстанции вводят kollidon ТМ или sorovidon. Липкий слой выполнен на основе силиконового полимера, полиизобутилена или блок-сополимера стирола с бутадиеном или изопреном [20, 21].

Компанией Schering AG разработаны полутвердые в форме геля и твердые в форме многослойного пластыря трансдермальные системы

доставки светочувствительных субстанций (гестоден, левоноргестрел). В состав системы вводят УФ-абсорбер – *n*-аминобензойную кислоту, салицилаты, производные коричной кислоты, бензофенона, гидрокситриазины. УФ-абсорбер растворен или диспергирован в полутвердой системе или включен в клеящий слой пластыря в концентрации 0.5–5%. Система прозрачна, отличается стабильностью, снижается риск раздражения кожи [22–24].

Для использования в каждом пластыре предложена композиция, отверждаемая излучением. Композиция содержит соединение с двумя или более малеимидными группами. Под действием излучения происходит димеризация малеимидных групп, поперечное сшивание. Композиция может использоваться для получения вспомогательного пластыря, хирургических лент, ранозаживляющего материала, трансдермальных систем резервуарного типа, матричного типа и адгезивных чувствительных к давлению систем [25].

Макромолекулярные терапевтические системы являются своеобразной лекарственной формой пролонгированного действия. В основе их функционирования лежат относительно невысокие скорости диффузии [1, 8]. Для решения проблемы пролонгации действия ЛВ используется два подхода. Первый заключается в том, что уменьшение диффузии низкомолекулярного ЛВ достигается путем химического связывания его с макромолекулой носителя. В этом случае увеличение времени лечебного воздействия на организм ЛВ определяется медленной диффузией макромолекулы и связанных с ней молекул ЛВ. Второй подход – регулирование диффузии активного вещества путем включения в полимерную полупроницаемую оболочку – широко принят в области создания препаратов пролонгированного действия [8].

Совершенно новая технология изготовления трансдермальных пластырей предложена компаниями «Hewlett-Packard» и ирландским производителем медицинского оборудования «Crospon» [7]. Разработанный ими трансдермальный пластырь оснащен микроиглами, проникающими в верхний слой кожи (аналогичная технология используется в картриджах струйных принтеров). Использование этой технологии существенно уменьшает дискомфорт, по сравнению с традиционными подкожными иглами, позволяет расширить спектр вводимых чрескожно фармацевтических и биологических препаратов, отчасти решает проблему утилизации использованных металлических игл. Пластырь позволяет вводить лекарство в верхний слой кожи пациента и точно контролировать дозировку и время введения. Кроме того, он содержит информацию о том, какие лекарства и в каких дозах были получены пациентом ранее,

об активационных механизмах и внутренних механизмах предотвращения негативных последствий взаимодействия различных лекарств. В настоящее время ряд фармкомпаний на основе этой технологии разрабатывают пластыри для вакцинации.

Потенциальные технологии усовершенствования трансдермальных терапевтических систем

Доставка лекарств через кожу подчинена существенным взаимосвязям, которые ограничивают общее применение этой технологии. Сегодня исследуется много подходов, чтобы преодолеть барьерные свойства кожи и улучшить возможности применения трансдермальных терапевтических систем. Чтобы достичь нового уровня, необходимо разработать технологии, посредством которых проницаемость лекарственного средства могла бы стать обратимой, предсказуемой и контролируемой. Усилия по усовершенствованию технологий делятся на три категории: химические, биохимические и физические [26].

1. Химическое усовершенствование трансдермальных систем доставки лекарственного средства ведет к использованию внешних химических субстанций, для того чтобы помочь лекарствам проникнуть через кожный барьер,

путем разрушения упорядоченной структуры межклеточного жирового слоя.

Фармкомпании достигают все большего понимания механизмов действия химических «веществ-усилителей» и их продолжительных и кратковременных эффектов, эти средства будут шире использоваться, потому что они позволяют обеспечить наиболее легкий путь усовершенствования трансдермальных систем [9, 26].

2. При биохимическом усовершенствовании молекула лекарственного средства подвергается кратковременному физико-химическому изменению, которое облегчает ее движение через роговой слой.

3. При физическом усовершенствовании трансдермальных систем доставки лекарственных средств применяют внешние стимулы или силу для проведения лекарственного средства через кожу, особенно через самый наружный слой.

Усовершенствование технологий и принципов действия даст возможность увеличить разнообразие препаратов, которые могут быть доставлены трансдермально, особенно для больших и ионизированных молекул биотехнологических лекарственных средств, которые в настоящее время могут быть введены только путем болезненных инъекционных процедур.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Васильев А.Е., Краснюк И.И., Равикумар С., Тохмахчи В.Н. Трансдермальные терапевтические системы доставки лекарственных веществ (обзор) // Хим.-фарм. журн. 2001. Т. 35. С. 29–42.
2. Харкевич Д. А. Фармакология, 8-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005.
3. Тохмахчи В.Н., Васильев А.Е., Краснюк И.И., Рудакова И.П., Сомов Д.В., Самылина И.А. Разработка проекта общей фармакопейной статьи «Трансдермальные терапевтические системы» // Фармация. 2008. № 3. С. 3–6.
4. Кривошеев С.А., Девяткина И.А., Демина Н.Б. Аппликационные лекарственные формы: пластыри: учебн. пособие / Под общ. ред. В.А. Быкова. – М.: МАКС Пресс, 2005. 104 с.
5. Катцунг Б. Г. Базисная и клиническая фармакология. Т. 2. – М.– СПб.: Бином-Невский диалект, 1998. С. 61–88.
6. Белоусов Ю.Б. Трансдермальные терапевтические системы // Качественная клиническая практика. 2001. № 1. С. 2–7.
7. Мизина П.Г., Быков В.А., Настина Ю.И., Фоменко Е.А. Введение лекарственных веществ через кожу – достижения и перспективы (обзор) // Вестник ВГУ. Сер.: Химия. Биология. Фармация. 2004. С. 176–183.
8. Багирова В.Л., Демина К.Б., Девяткина И.А. [и др.] Современные аспекты использования вспомогательных веществ в технологии лекарственных препаратов // Фарматека. 1998. № 6. С. 34–36.
9. Друзь Е.А. (Морина Е.А.), Фельдман Н.Б., Луценко С.В. Трансдермальные терапевтические системы с растительными биофлавоноидами / Сб. материалов XVII Рос. национального конгресса «Человек и лекарство», Москва, 12-16 апреля 2010. – М.: ЗАО РИЦ «Человек и лекарство», 2010. С. 608.
10. Watson Pharmaceuticals, Inc, Corona. Compositions and methods for transdermal oxybutynin therapy: пат. США № 7179483 В2, опубл. 20.02.2007.
11. Hisamitsu Pharmaceutical Co. Adhesive patch: заявка ЕПВ, № 1 541 176А1, опубл. 15.06.2005.
12. Тенгиз камб Берг Уве Хартманн, Якобашвили Т. Ш. Способ получения препарата и препарат для трансдермального введения никотина: пат. 2263503С1 РФ. – № 2004112288/15; заявл.

23.04.2004; опублик. 10.11.2005, Бюл. № 31.

13. Katritzky A.R., Dobchev D.A., Fara D.C., Hur E., Solov'ev V.P. Skin permeation rate as a function of chemical structure // J. Med. Chem. 2006. V. 49. № 11. P. 3305–3314.

14. Krishnaiah Y.S.R., Al-Saidan S.M., Jayaram B. Effect of nerodiol, carvone and anethole on the *in vitro* transdermal delivery of selegiline hydrochloride // Pharmazie. 2006. V. 61. № 1. P. 46–53.

15. SSP Co., Chuo-ku. Transdermal absorption preparation: заявка ЕПВ № 1522316 А1, опублик. 13.04.2005.

16. Hua L., Weisan P., Jiayu L., Ying Z. Preparation, evaluation, and NMR characterization of vinpocetine microemulsion for transdermal delivery // Drug Development & Industrial Pharmacy. 2004. V. 30. № 6. P. 657–666.

17. Maffei P., Sforzini A., Borgia S., Ronchi C., Festo N. Design and evaluation of a new transdermal formulation containing estradiol // Pharm. Ind. 2003. V. 65. № 12. P. 1279–1282.

18. Takada, Yasunori, Hisamitsu Pharmaceutical Co. Percutaneous absorption type plaster: заявка ЕПВ № 1 477 164 А1, опублик. 17.11.2004.

19. Yoshinaga, Takaaki, Hisamitsu Pharmaceutical Co. Lowly irritative adhesive patch: заявка ЕПВ № 1 666 032 А1, опублик. 07.06.2006.

20. Schering AG. Transdermales pflaster mit Progesteron: заявка Германии № 102004 062182, опублик. 06.09.2006.

21. Prajapati S.T., Patel C.G., Patel C.N. Formulation and evaluation of transdermal patch of repaglinide // ISRN Pharmaceutics. 2011. 2011:9. Pages 651909.

22. Langguth T., Schumacher J., Susse M. UV-stabiles transdermales plaster: заявка ЕПВ № 1 452 173, опублик. 01.09.2004.

23. Schering AG. UV-Licht stabile halbfeste transdermale system: заявка ЕПВ № 1 541136, опублик. 15.06.2005.

24. Langguth T., Bracht S. Festes transdermales therapeutisches system mit UV-absorber: заявка ЕПВ, № 1 719 504, опублик. 08.11.2006.

25. Taogosei Co, Minato-ku, Nagoya-shi. Active energy radiation hardenable skin plaster composition and skin plaster: заявка ЕПВ № 1658 861, опублик. 24.05.2006.

26. Чуешов В.И. Промышленная технология лекарств. Т. 2 – Харьков: МТК–Книга; Изд-во НФАУ, 2002. 716 с.