

© ХИШОВА О.М., 2015

РАСПАДАЕМОСТЬ И ПРОЧНОСТЬ ТАБЛЕТОК НА ОСНОВЕ ТОНКО ИЗМЕЛЬЧЕННЫХ РАСТИТЕЛЬНЫХ СУБСТАНЦИЙ

ХИШОВА О.М.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Республика Беларусь

Резюме.

Установлено, что получение прочных и хорошо распадающихся таблеток (удовлетворяющих биофармацевтическим требованиям) на основе ряда тонко измельченных растительных субстанций возможно без дополнительных связывающих веществ. Например, таблетки на основе порошков коры ивы, дуба, корневищ с корнями валерианы и синюхи, обладающие высокой распадаемостью (2...6 минут) и достаточной прочностью (0,8...2,4 МН/м²), получают без применения связывающих веществ при давлениях 50...150 МПа. В других случаях связывающие вещества являются необходимыми. Применение 6% раствора крахмала в качестве связывающего вещества является технологически выгодной альтернативой прямому прессованию некоторых тонко измельченных растительных субстанций. Использование раствора крахмала в этих случаях обеспечивает возможность получения при относительно низких давлениях прессования прочных таблеток с хорошей распадаемостью.

Распадаемость таблеток, прессуемых с использованием спиртового раствора ПВП, как правило, исключительно сильно меняется даже при незначительных перепадах прочности. Поэтому управлять распадаемостью таблеток в данном случае необходимо путем точного подбора давления прессования.

Применение спиртового раствора ПВП может являться эффективным технологическим приемом, обеспечивающим получение прочных таблеток с приемлемой распадаемостью в тех случаях, когда тонко измельченные растительные субстанции трудно прессуются без добавления связывающих веществ или с использованием раствора крахмала, например, при таблетировании порошков травы пустырника.

Результаты проведенных исследований показывают, что вследствие особенностей структурной организации и сложного химического состава поведение тонко измельченных растительных субстанций в различных технологических процессах неоднозначно и во многом отклоняется от поведения обычных фармацевтических субстанций.

Ключевые слова: распадаемость, прочность, тонко измельченные растительные субстанции, таблетки.

Abstract.

It has been established that the manufacturing of firm and well-decomposing tablets (meeting pharmaceutical requirements) on the basis of a number of finely powdered herbal substances is possible without additional bonding agents. For example, tablets based on the powders of willow bark, oak, and rhizomes with roots of valerian and *Polemonium caeruleum*, possessing good decomposition (2...6 minutes) and sufficient firmness (0,8...2,4 MN/m²), are manufactured without the use of bonding agents at the pressures in the range from 50 to 150 MPa. In other cases, bonding agents are required.

The application of 6% starch gel as a binder is a technologically advantageous alternative to direct pressing of some finely powdered herbal substances. The use of starch gel in these cases affords an opportunity to obtain at relatively low pressing pressures firm tablets with good decomposition.

Decomposition of tablets, pressed with the use of an alcoholic solution of PVP, as a rule, varies significantly even with a slight difference in firmness. Therefore, to control decomposition of tablets in this case the precise adjustment of the compaction pressure is required.

The application of an alcoholic solution of PVP can be an effective technique that enables the manufacturing of firm tablets with acceptable decomposition, when finely powdered herbal substances are not easily pressed without the addition of bonding agents or with the use of starch gel, as, for example, when pelletizing the powder of motherwort herb.

The results of the conducted studies show that due to the peculiarities of the structural organization and complex

chemical composition the behaviour of finely powdered herbal substances in various technological processes is ambiguous and largely deviates from the normal behaviour of pharmaceutical substances.

Key words: decomposition, firmness, finely powdered herbal substances, tablets.

Распадаемость – одна из важнейших биофармацевтических характеристик таблетированных лекарственных форм, поскольку от этого параметра существенно зависит биодоступность активных фармацевтических ингредиентов лекарственного средства. Как было показано ранее, вследствие особенностей морфологической организации и сложной химической структуры поведение тонко измельченных растительных субстанций (ТИРС) в различных технологических процессах неоднозначно и во многом отклоняется от поведения обычных фармацевтических субстанций [1].

Известно, что условия грануляции оказывают большое влияние на распадеемость таблеток. Наиболее часто применяемые в промышленности увлажнители – растворы крахмала и желатина – для многих лекарственных средств (ЛС) не являются оптимальными, так как увеличивают время их распадеемости. Повышение прочности таблеток с помощью высоковязких гранулирующих жидкостей при прочих равных условиях также нередко приводит к увеличению времени распадеемости. Лучшую распадеемость среди высоковязких жидкостей обычно обеспечивают растворы полимеров: метилцеллюлоза (МЦ), оксипропилметилцеллюлоза (ОПМЦ), поливинилпирролидон (ПВП), натрий-карбоксиметилцеллюлоза (Na-КМЦ) [2].

Создание таблеток с адекватной распадеемостью из растительных порошков – отдельный раздел фармацевтической технологии, который пока не имеет собственной научно-теоретической базы. Возможности приложения стандартных подходов в этой области требуют научного обоснования.

В связи с этим изучены закономерности влияния важнейших составляющих технологии таблетирования – давления прессования и связывающих веществ на распадеемость таблеток, полученных на основе ТИРС.

Материалы и методы

Исследования выполнены на примере растительных субстанций, включающих тон-

ко измельченные порошки коры (ива, дуб), корневищ с корнями (валериана, синюха) и травы (пустырник), представляющих фармацевтический интерес в качестве лекарственного растительного сырья. Таблетки получали из растительных порошков с дисперсностью 0,1...0,25 мм методом прямого прессования или с использованием 6% раствора крахмала и спиртового раствора ПВП в качестве связывающих веществ при давлениях 50, 100, 150, 200 и 250 МПа. Распадаемость исследуемых таблеток определяли на приборе А в соответствии с Государственной фармакопеей Республики Беларусь [3].

Экспериментальные данные обрабатывали методами параметрического и непараметрического анализа (Statistica 6.0, StatSoft Inc., США) для оценки достоверности различий выборок при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Эффекты давления прессования

Влияние давления прессования на распадеемость растительных таблеток, полученных без использования связывающих веществ, проиллюстрировано на рисунке 1.

Как видно из представленных данных, время распадеемости таблеток является полиномиальной функцией давления прессования: возрастает в начальном диапазоне давлений (100-150 МПа), а затем выходит на плато или инвертируется. Исключением из этого правила является трава пустырника, порошки которой, как уже отмечалось, не прессуются без добавления связывающих веществ [1].

Распадаемость таблеток, полученных в условиях прямого прессования, колеблется в среднем от 1-2 до 6-7 минут, что само по себе удовлетворяет биофармацевтическим требованиям, если при этом достигается надлежащая прочность лекарственной формы.

Зависимость между распадеемостью и прочностью растительных таблеток представлена на рисунке 2, из которого видно, что время распадеемости, возрастающее в начальной фазе с повышением прочности, так же являет-

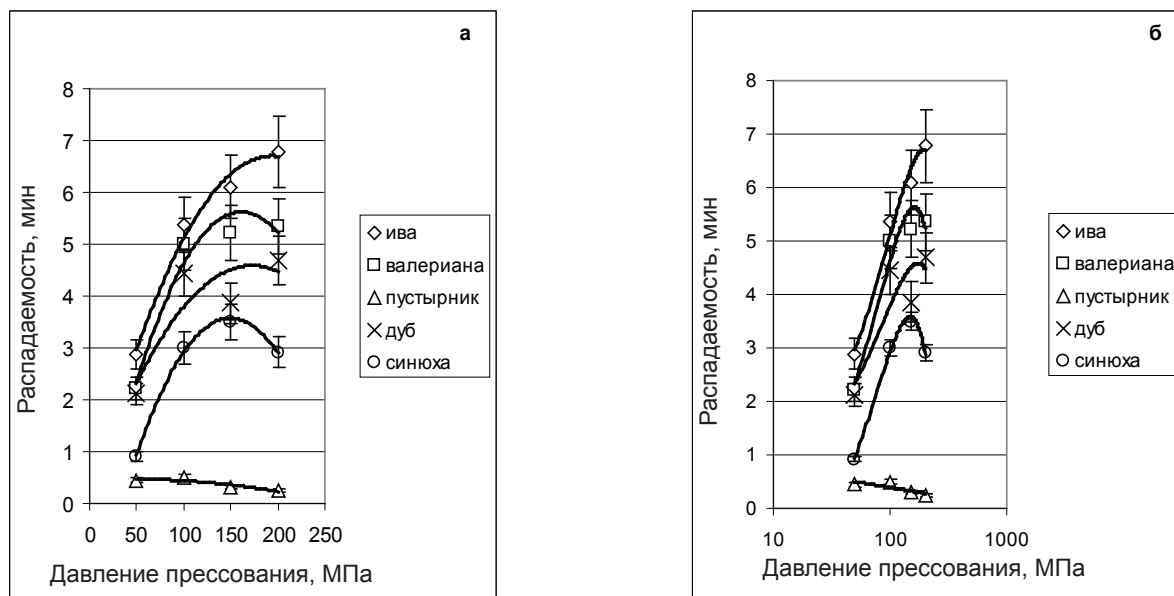


Рисунок 1 - Зависимость времени распадаемости растительных таблеток от давления прессования. На рисунке (а), представленном в нормальных координатах, показаны средние значения распадаемости, 10% интервалы рассеяния и полиномиальные линии тренда, на рисунке (б) – то же представлено в логнормальных координатах. Видно, что функциональная связь времени распадаемости таблеток с давлением прессования аппроксимируется полиномиальными кривыми с выходом в зону плато в области высоких давлений.

ся, как правило, затухающей полиномиальной функцией последней.

Крутизна зависимости распадаемости от прочности таблеток индивидуальна для каждого растительного объекта, что свидетельствует о важной роли особенностей морфологического строения и химического состава растительных субстанций в детерминации этих взаимосвязей (рис. 2).

Существенно отметить, что в интервал высокой распадаемости (2...6 минут), как это наглядно демонстрирует рисунок 2, попадают таблетки на основе порошков коры ивы, дуба, корневищ с корнями валерианы и синюхи, имеющие достаточно высокую прочность (0,8...2,4 МН/м²). Необходимое для их получения давление прессования составляет от 50 до 150 МПа, что вполне приемлемо с технологических позиций.

Таким образом, получение прочных и хорошо распадающихся таблеток (удовлетворяющих биофармацевтическим требованиям) на основе ряда ТИРС возможно без дополнительных связывающих веществ.

Эффекты связывающих веществ

Как было показано ранее, таблетки, по-

лученные прямым прессованием ТИРС, не всегда удовлетворяют фармацевтическим требованиям по критерию прочности, и в этих случаях необходимо применять связывающие вещества. С их помощью прочность таблеток можно повысить в разы, однако технологическое значение и приемлемость такого эффекта должны быть оценены с биофармацевтических позиций и, прежде всего, распадаемости [1].

Влияние раствора крахмала в качестве связывающего вещества на распадаемость растительных таблеток, полученных при различных давлениях прессования, представлено на рисунке 3.

Полученные результаты свидетельствуют, что раствор крахмала как связывающий агент неоднозначно влияет на распадаемость таблеток из различных растительных порошков. Это наглядно иллюстрируют данные, представленные на рисунке 3б. Использование раствора крахмала резко увеличивает (до 4-5 раз) время распадаемости таблеток на основе порошков коры дуба, но в значительно меньшей степени (в 1,5-2,5 раза) повышает время распадаемости таблеток из порошков корневищ с корнями синюхи. В то же время раствор крахмала мало влияет на распадаемость

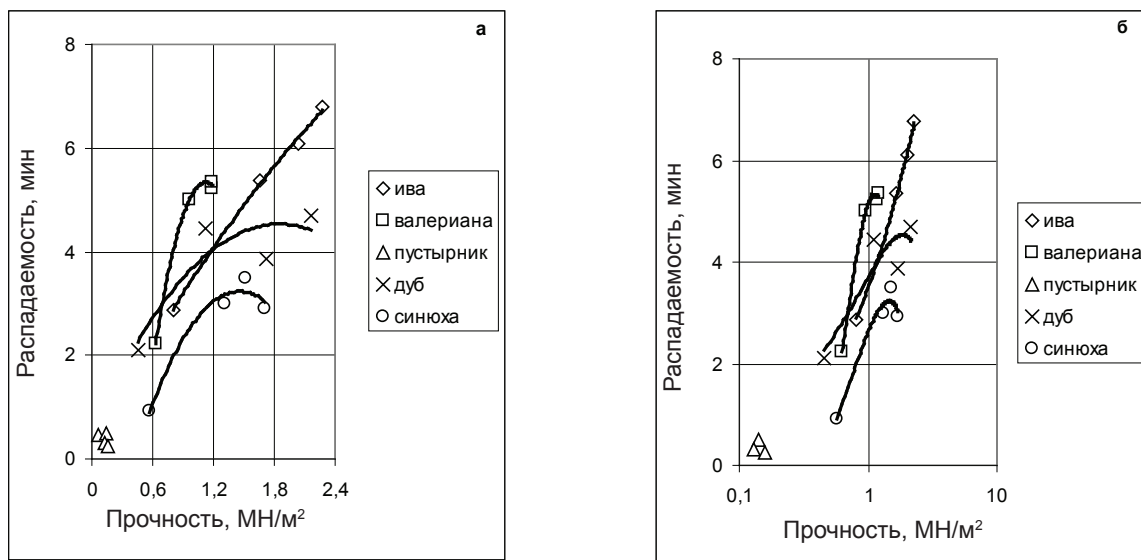


Рисунок 2 - Зависимость распадаемости растительных таблеток, полученных в условиях прямого прессования, от предельной прочности прессовок, оцениваемой при сжатии таблеток «на ребро». На рисунке (а) ось абсцисс представлена линейной шкалой, на рисунке (б) – логарифмической.

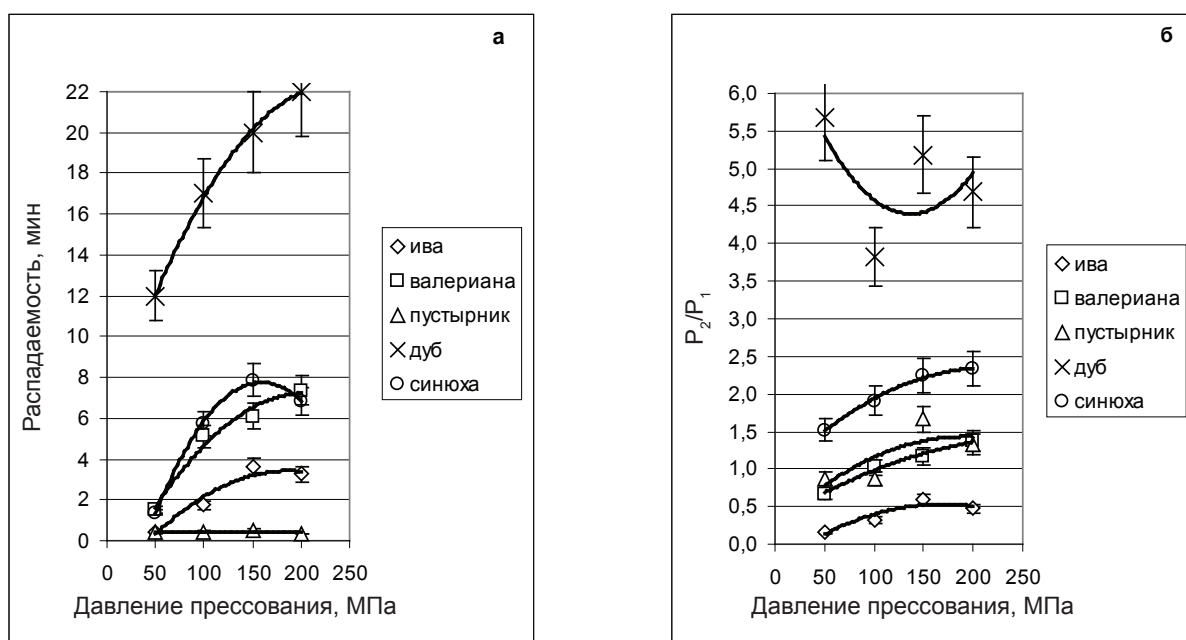


Рисунок 3 - Зависимость распадаемости растительных таблеток от давления прессования при использовании в качестве связывающего вещества 6% раствора крахмала (а) и эффект связывающего вещества, выраженный показателем относительного изменения распадаемости в сравнении с ее значением при прямом прессовании (P_2/P_1). Показаны средние значения показателей, их 10% интервалы рассеяния и полиномиальные линии тренда. P_1 – распадаемость таблеток при прямом прессовании, P_2 – то же при таблетировании с применением раствора крахмала.

таблеток на основе корневищ с корнями валерианы и даже несколько повышает распадаемость таблеток из порошков коры ивы.

Распадаемость сжатых давлением порошков травы пустырника, которые и в данных условиях не прессуются с получением

таблеток удовлетворительной прочности, остается такой же, как и при прямом прессовании.

Влияние раствора крахмала на вид зависимости времени распадаемости растительных таблеток от давления прессования представле-

но на рисунке 4. В сущности, он не изменяется, сохраняя линейный характер в полулогарифмических координатах в диапазоне давлений до 150 МПа, как и при прямом прессовании (рис. 1).

Вероятно, раствор крахмала качественно не изменяет характер физико-химических явлений, определяющих распадаемость спрессованных растительных субстанций, хотя и способен в некоторых случаях (например, при таблетировании порошков коры дуба) потенцировать когезию порошковых частиц. Об этом, в частности, свидетельствует резкий отрыв семейства точек, характеризующих распадаемость таблеток коры дуба, от аналогичных совокупностей точек для других объектов (рис. 4).

На рисунке 5 представлены результаты сопоставления распадаемости и прочности порошковых растительных таблеток, получаемых с использованием 6% раствора крахмала как связывающего вещества.

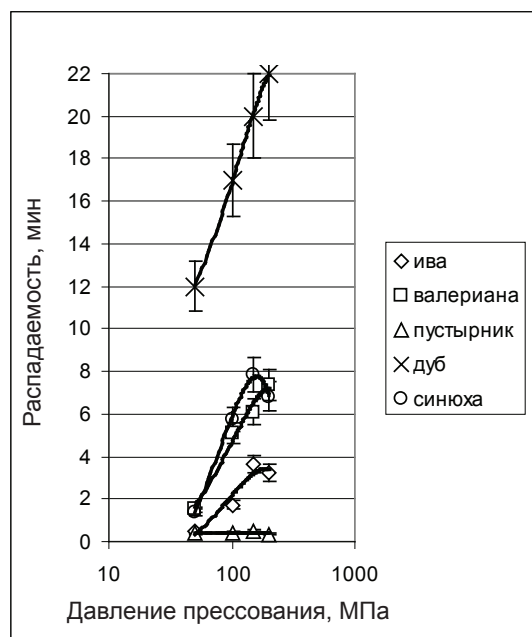


Рисунок 4 - Зависимость времени распадаемости растительных таблеток, полученных с использованием 6% раствора крахмала в качестве связывающего, от логарифма давления прессования. Показаны средние значения показателей, их 10% интервалы рассеяния и полиномиальные линии тренда.

Трава пустырника в данных условиях не прессуется и общей закономерности не подчиняется.

Видно, что распадаемость и прочность таблеток, прессуемых из порошков, увлажненных раствором крахмала, связаны полиномиальной зависимостью, близкой к логнормальной на начальном отрезке, как и в случае прессования без применения связывающих веществ. При этом практически важно, что в пределах достаточно высоких значений прочности (от 1 до 3,5 МН/м²) таблетки на основе порошков корневищ с корнями валерианы, синюхи и коры ивы, полученные при давлениях прессования 50...150 МПа, обладают высокой распадаемостью.

Связь между степенью изменения распадаемости и степенью изменения прочности таблеток под влиянием раствора крахмала проиллюстрирована на рисунке 6.

Видно, что эти относительные характеристики демонстрируют сложный паттерн взаимодействий как прямой, так и обратной направленности. Прирост прочности таблеток под влиянием связывающего вещества не всегда в той же степени ведет к снижению их распадаемости, как это можно было бы ожидать исходя из логических предпосылок. Представленные на рисунке примеры свидетельствуют о возможности не только прямых, но и обратных тенденций. Последнее является особенно интересным и может быть технологически выгодным, поскольку обеспечивает совмещение высокой прочности с высокой распадаемостью таблеток.

Результаты проведенных исследований позволяют заключить, что применение 6% раствора крахмала в качестве связывающего вещества является технологически выгодной альтернативой прямому прессованию некоторых ТИРС. Использование раствора крахмала в этих случаях обеспечивает возможность получения при относительно низких давлениях прессования прочных таблеток с хорошей распадаемостью.

Исключением из этого правила являются тонко измельченный порошок коры дуба, увлажнение которого раствором крахмала ведет к неприемлемо высокому снижению распадаемости, и порошок травы пустырника, таблетки которого нельзя получить с использованием раствора крахмала в качестве связывающего вещества.

Влияние спиртового раствора ПВП в качестве связывающего вещества на распадае-

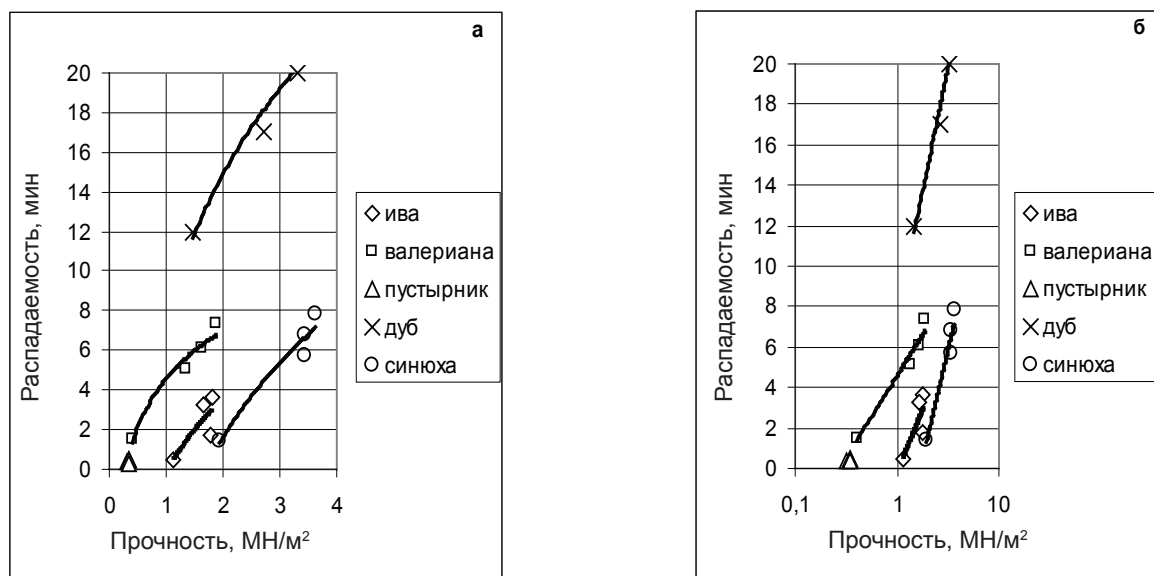


Рисунок 5 - Зависимость распадаемости растительных таблеток, полученных в условиях прессования с использованием 6% раствора крахмала, от предельной прочности прессовок, оцениваемой при сжатии «на ребро». Показаны логарифмические линии тренда. На рисунке (а) ось абсцисс представлена линейной шкалой, на рисунке (б) – логарифмической.

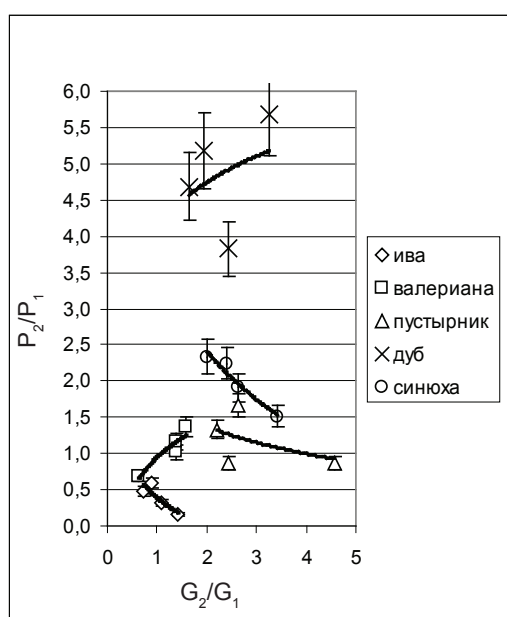


Рисунок 6 - Зависимость относительных изменений распадаемости (P_2/P_1) от относительных изменений прочности растительных таблеток (G_2/G_1) при различных давлениях прессования с использованием 6% раствора крахмала в качестве связывающего вещества. Изменения показателей под влиянием связывающего вещества рассчитаны относительно их значений, полученных в условиях прямого прессования. Кривыми показаны логарифмические линии тренда, которые отражают разнонаправленность представленных функциональных зависимостей.

мость таблеток из ТИРС проиллюстрировано на рисунке 7.

Как видно из представленных данных, применение спиртового раствора ПВП в большинстве случаев приводит к снижению распадаемости растительных таблеток прямо пропорционально логарифму давления прессования. Время распадаемости таблеток при этом, как правило, возрастает до значений, превышающих 6-8 минут, оптимальных с позиций биофармацевтических требований. Исключением являются таблетки из порошковых субстанций травы пустырника, распадаемость которых попадает в приемлемый 3-6-минутный диапазон.

Как и в случае применения раствора крахмала, эффект спиртового раствора ПВП в зависимости от давления прессования неравнозначен для различных растительных субстанций, что наглядно отражают колебания наклона логарифмических линий тренда, представленных на рисунке 7б.

Характерно, что влияние спиртового раствора ПВП на распадаемость, выраженное в относительных величинах в сравнении с эффектом прямого прессования, исключительно сильно проявляется в случае порошковых субстанций травы пустырника, которые не поддаются прессованию с раствором крахмала или без всяких связывающих веществ.

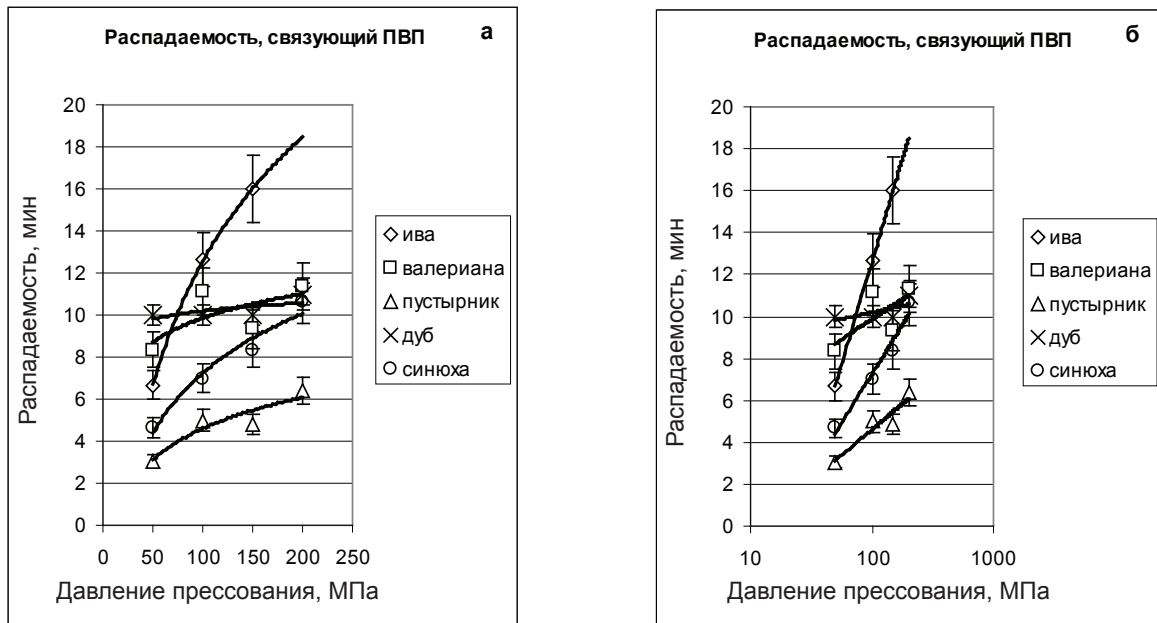


Рисунок 7 - Зависимость распадаемости растительных таблеток от давления прессования при использовании в качестве связывающего вещества спиртового раствора ПВП.

На рисунке (а), представленном в нормальных координатах, показаны средние значения распадаемости, их 10% интервалы рассеяния и логарифмические линии тренда, на рисунке (б) – то же в логнормальных координатах, где шкала абсцисс дана в логарифмическом масштабе.

Эта особенность травы пустырника наглядно проиллюстрирована на рисунке 8. В то время как распадаемость таблеток из других субстанций под влиянием спиртового раствора ПВП изменяется от 2 до 4 раз, время распадаемости таблеток из порошков травы пустырника возрастает до 10-25 раз (рис. 8).

Указанная «анормальность» эффекта спиртового раствора ПВП, проявившаяся в отношении порошка травы пустырника, как и описанный выше экстремальный эффект раствора крахмала в отношении порошков коры дуба, – свидетельство важной роли индивидуальных структурных и химических особенностей ТИРС, их неповторимой природы.

Взаимосвязь параметров распадаемости и прочности таблеток, полученных с использованием спиртового раствора ПВП в качестве связывающего вещества, показана на рисунке 9.

Видно, что распадаемость и прочность таблеток, прессуемых с использованием спиртового раствора ПВП, связаны в основном зависимостью, которая характеризуется высокой крутизной прироста времени распадаемости при относительно небольшом приросте показателей прочности. Иными словами, рас-

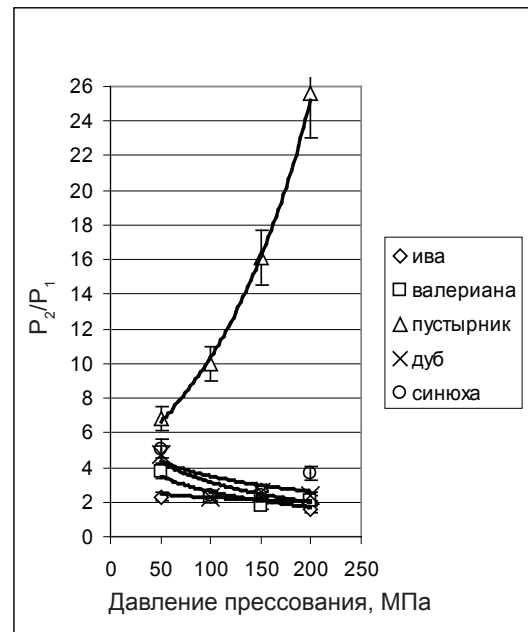


Рисунок 8 - Эффект спиртового раствора ПВП в качестве связывающего вещества, выраженный показателем относительного изменения распадаемости растительных таблеток в сравнении с ее значением при прямом прессовании (P_2/P_1). Показаны средние значения показателей, их 10% интервалы рассеяния и логарифмические (экспоненциальная для пустырника) линии тренда.

падаемость – крайне чувствительная функция прочности в данной группе растительных субстанций (исключение – порошки коры дуба, распадаемость прессовок которых практически не изменяется с девиацией прочности). Поэтому реальным фактором управления распадаемостью растительных таблеток, прессуемых с использованием спиртового раствора ПВП, являются не показатели прочности, а давление прессования.

Систематическое исследование применения спиртового раствора ПВП в качестве связывающего вещества свидетельствует о весьма значительной специфике его эффектов на распадаемость таблеток из растительных субстанций. Как правило, спиртовой раствор ПВП значительно снижает распадаемость этих таблеток – до 8-15 минут и более, что не отвечает стандартным биофармацевтическим требованиям.

Однако в тех случаях, когда ТИРС трудно прессуются, в том числе с использованием раствора крахмала, применение спиртового раствора ПВП может являться эффективным, обеспечивая получение прочных таблеток с приемлемой распадаемостью. Подобный случай продемонстрирован выше на примере порошков травы пустырника.

Результаты проведенных исследований показывают, что распадаемость таблетированных лекарственных форм на основе ТИРС – управляемый параметр, который можно регулировать, изменяя давление прессования и

применя стандартные связывающие вещества – 6% раствор крахмала или спиртовой раствор ПВП.

Закономерности, связывающие распадаемость с технологическими условиями таблетирования, ранее были разносторонне освещены и могут быть использованы в фармацевтической практике [1].

Рекомендации по технологическим усло-

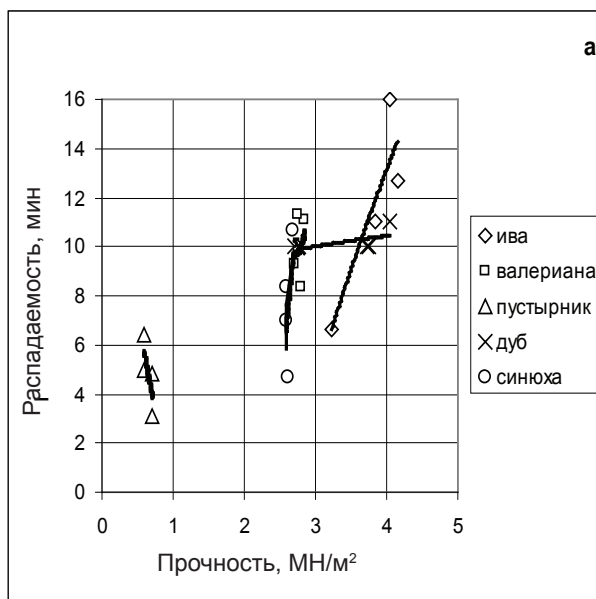


Рисунок 9 - Зависимость распадаемости растительных таблеток, полученных в условиях прессования с использованием спиртового раствора ПВП, от предельной прочности прессовок. Показаны логарифмические линии тренда.

Таблица 1 - Условия таблетирования, обеспечивающие биофармацевтическую приемлемую распадаемость таблеток на основе тонко измельченных растительных субстанций

ТИРС	Условия прессования	Давление прессования	Время распадаемости, мин	Прочность
Кора ивы	Прямое Крахмальн. гель ПВП	50...150	3...6	0,8...2
		50...150	0,5...4	1...2
		50	6...7	3...3,2
Корневища с корнями валерианы	Прямое Крахмальн. гель ПВП	50...150	2...5	0,6...1,1
		100...150	5...6	1,3...1,7
		50	8...9	2,5...3
Трава пустырника	ПВП	50...150	3...5	0,6...0,7
Кора дуба	Прямое Крахмальн. гель ПВП	100...200	4...5	1...2
		50	10...12	1,2...1,5
		50...100	10...11	2,7...3,7
Корневища с корнями синюхи	Прямое Крахмальн. гель ПВП	50...200	1...3	0,6...1,7
		50...100	2...6	2...3,5
		50...100	5...7	2,5...3

виям таблетирования, обеспечивающим надлежащую распадаемость таблеток из испытанных растительных субстанций, суммированы в таблице 1.

Заключение

Распадаемость таблеток, полученных на основе растительных субстанций без применения связывающих веществ, является полиномиальной функцией давления прессования: снижается прямо пропорционально логарифму давления в начальном диапазоне (100-150 МПа), затем выходит на плато или инвертируется. Исключение – трава пустырника, порошки которой не прессуются без добавления связывающих агентов.

Зависимость между распадаемостью и прочностью растительных таблеток, полученных без связывающих веществ в диапазоне давлений 50...200 МПа, описывается затухающей полиномиальной функцией с начальным логнормальным отрезком. Крутизна этой зависимости индивидуальна для каждого вида лекарственного растительного сырья (ЛРС), что является отражением различий микроскопического строения и химического состава ТИРС.

Установлено, что получение прочных и хорошо распадающихся таблеток (удовлетворяющих биофармацевтическим требованиям) на основе ряда ТИРС возможно без дополнительных связывающих веществ. Например, таблетки на основе порошков коры ивы, дуба, корневищ с корнями валерианы и синюхи, обладающие высокой распадаемостью (2...6 минут) и достаточной прочностью (0,8...2,4 МН/м²), получают без применения связывающих веществ при давлениях 50...150 МПа. В других случаях связывающие вещества являются необходимыми.

Эффективность влияния раствора крахмала в качестве связывающего вещества на распадаемость растительных таблеток неоднозначна и зависит от вида ЛРС. Раствор крахмала резко увеличивает (до 4-5 раз) время распадаемости таблеток на основе порошков коры дуба, в меньшей степени (в 1,5-2,5 раза) повышает время распадаемости таблеток из порошков корневищ с корнями синюхи и мало влияет на распадаемость таблеток на основе корневищ с корнями валерианы, коры ивы и

травы пустырника. В тех случаях, когда раствор крахмала эффективен, распадаемость и давление прессования связаны обратной логнормальной зависимостью в диапазоне до 150 МПа, как и при прямом прессовании.

Распадаемость и прочность таблеток, прессуемых с использованием раствора крахмала, характеризуются полиномиальной зависимостью, близкой к логнормальной на начальном отрезке. При этом в пределах достаточно высоких значений прочности (1...3,5 МН/м²) таблетки на основе порошков корневищ с корнями валерианы, синюхи и коры ивы, полученные при давлениях прессования 50...150 МПа, обладают высокой распадаемостью.

Применение 6% раствора крахмала в качестве связывающего вещества является технологически выгодной альтернативой прямому прессованию некоторых ТИРС. Использование раствора крахмала в этих случаях обеспечивает возможность получения при относительно низких давлениях прессования прочных таблеток с хорошей распадаемостью.

Использование спиртового раствора ПВП в качестве связывающего вещества во всех случаях приводит к снижению распадаемости растительных таблеток примерно прямо пропорционально логарифму давления прессования. Как правило, время распадаемости таблеток возрастает до 8-15 минут и более (например, коры дуба), что не отвечает стандартным биофармацевтическим требованиям. Исключением являются таблетки из порошковых субстанций травы пустырника, распадаемость которых при использовании спиртового раствора ПВП в качестве связывающего вещества попадает в приемлемый 3-6-минутный диапазон. Экстремальные эффекты спиртового раствора ПВП в отношении порошков коры дуба и травы пустырника – свидетельство уникальной природы этих ТИРС.

Распадаемость таблеток, прессуемых с использованием спиртового раствора ПВП, как правило, исключительно сильно меняется даже при незначительных перепадах прочности. Поэтому управлять распадаемостью таблеток в данном случае необходимо путем точного подбора давления прессования.

Применение спиртового раствора ПВП может являться эффективным технологиче-

ским приемом, обеспечивающим получение прочных таблеток с приемлемой распадаемостью, когда ТИРС трудно прессуются без добавления связывающих веществ или с использованием раствора крахмала, например, при таблетировании порошков травы пустырника.

Таким образом, распадаемость и прочность таблетированных растительных материалов – управляемые параметры, которые можно регулировать, изменяя давление прессования и применяя стандартные связывающие вещества – 6% раствор крахмала или спиртовой раствор ПВП. Вместе с тем, ТИРС обладают приемлемыми технологическими характеристиками, позволяющими создавать на их основе твердые лекарственные формы, удовлетворяющие по параметрам распадаемо-

сти и прочности номинальным фармацевтическим требованиям.

Литература

1. Хишова, О. М. Прессование и прочность таблеток на основе тонко измельченных растительных субстанций / О. М. Хишова // Вестник ВГМУ. – 2014. – Т. 13, № 4. – С. 155-161.
2. Белоусов, В. А. Основы дозирования и таблетирования лекарственных порошков / В. А. Белоусов, М. Б. Вальтер. – М. : Медицина, 1980. – 210 с.
3. Государственная фармакопея Республики Беларусь : разработана на основе Европ. Фармакопеи. В 2 т. Т. 1. Общие методы контроля лекарственных средств / Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении ; под общ. ред. А. А. Шерякова. – Молодечно : Победа, 2012. – С. 417-418.

Поступила 02.02.2015 г.

Принята в печать 03.04.2015 г.

Сведения об авторах:

Хишова О.М. – д.ф.н., доцент, заведующая кафедрой промышленной технологии с курсом ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра промышленной технологии с курсом ФПК и ПК. Тел.моб.: + 375 (29) 710-99-30 – Хишова Ольга Михайловна.