

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ТЕХНОЛОГИИ ЛЕКАРСТВ

СТАБИЛИЗАЦИЯ РАСТВОРОВ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ

ЛЕКЦИЯ ДЛЯ СТУДЕНТОВ

СПЕЦИАЛЬНОСТЕЙ «ФАРМАЦИЯ» И «КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАЦИЯ»

Доцент кафедры технологии лекарств НФаУ,
кандидат фармацевтических наук
Орловецкая Нинель Фатеховна

ПЛАН ЛЕКЦИИ

Введение

1. Стабильность и ее виды
2. Методы стабилизации
3. Стабилизаторы
4. Стабилизация растворов лекарственных веществ,
подвергающихся гидролизу
5. Стабилизация растворов легкоокисляющихся веществ
6. Характеристика антиоксидантов
7. Стабилизация растворов легкоокисляющихся веществ
8. Характеристика консервантов
9. Вопросы для самоконтроля

ЛИТЕРАТУРА

ВВЕДЕНИЕ

Инъекционные растворы с каждым годом находят все более широкое применение в медицине. К лекарственным формам для инъекций Государственная фармакопея Украины предъявляет ряд требований, одним из которых является стабильность. Стабильность лекарственных препаратов имеет особое значение, так как она во многом определяет экономику и рентабельность заводского и аптечного производства. Кроме того, стабильность при хранении является важнейшим условием успеха лечения и главной характеристикой качества лекарственных препаратов. Однако процесс их стабилизации изучен недостаточно. Поэтому в настоящее время проблема стабильности лекарственных форм для инъекций в условиях расширения их ассортимента и увеличения выпуска является крайне актуальной.

В процессе приготовления и хранения растворов многие лекарственные вещества разрушаются с образованием неактивных и токсических продуктов под влиянием многих факторов. Например, в процессе стерилизации инъекционных растворов и последующем их хранении возможно изменение некоторых лекарственных веществ. Решение проблемы стабильности может быть достигнуто изучением характера реакций, протекающих в лекарственных формах, с применением для этих целей физико-химических методов исследования.

Получение стойких растворов предусматривает максимальное устранение факторов, способствующих разложению лекарственных веществ, что достигается путем применения вспомогательных веществ – стабилизаторов, а также использования комплекса технологических приемов в процессе приготовления лекарственных форм. Рациональный подбор стабилизатора позволит приготовить высококачественную и терапевтически эффективную лекарственную форму. Изучением вопросов стабилизации инъекционных лекарственных форм и объясняется практическая необходимость изучения данной темы.

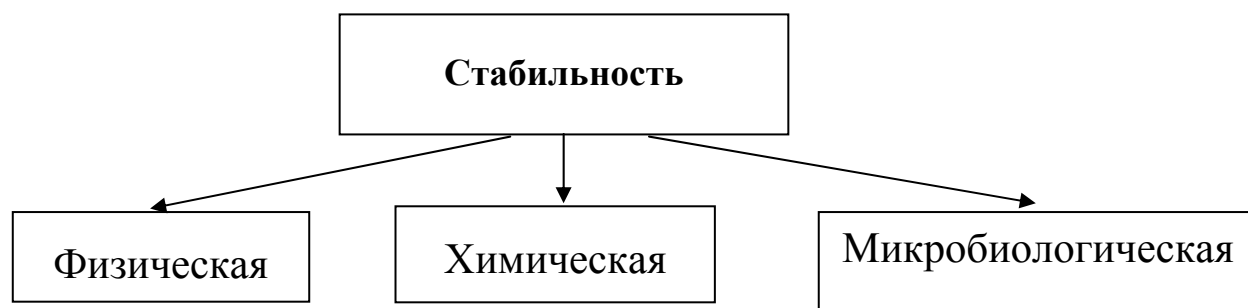
1. СТАБИЛЬНОСТЬ И ЕЕ ВИДЫ

Стабильность – это способность препаратов сохранять физико-химические свойства и фармакологическую активность в течение определенного срока хранения, предусмотренного требованиями нормативной документации.

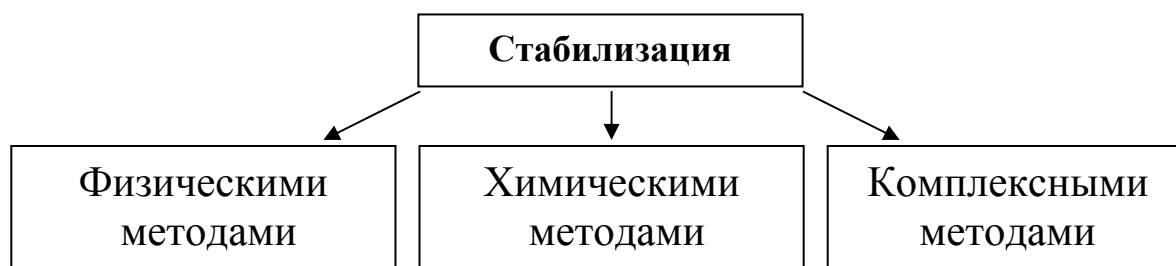
Изучение вопросов стабилизации – важная технологическая задача, так как 90% лекарственных веществ требует применения стабилизаторов или особых условий приготовления.

Стабильность лекарственных препаратов зависит от:

- температуры хранения;
- освещенности;
- состава окружающей среды;
- способа приготовления;
- вспомогательных веществ;
- вида лекарственной формы (особенно агрегатного состояния);
- упаковки.



Основной принцип стабилизации препаратов предусматривает максимальное устранение факторов, способствующих изменению свойств лекарственных веществ.



2. МЕТОДЫ СТАБИЛИЗАЦИИ

ФИЗИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ СТАБИЛИЗАЦИИ

Физические процессы, происходящие в лекарственных препаратах:

- укрупнение частиц дисперсной фазы;
- расслаивание;
- изменение консистенции;
- испарение;
- сублимация.

Методы физической стабилизации



2. МЕТОДЫ СТАБИЛИЗАЦИИ

ХИМИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ СТАБИЛИЗАЦИИ

Химическая стабильность растворов зависит от:

- *качества растворителей и лекарственных веществ;*
- *класса и марки стекла флаконов;*
- *наличия кислорода в воде и растворах;*
- *pH растворов;*
- *температуры и времени стерилизации;*
- *наличия ионов тяжелых металлов;*
- *условий хранения препаратов.*

Химические процессы, протекающие в лекарственных препаратах:

- *гидролиз;*
- *омыление;*
- *реакция окисления-восстановления;*
- *декарбоксилирование;*
- *изомеризация;*
- *рацемизация;*
- *полимеризация;*
- *фотохимическая деструкция.*

Химические методы предусматривают повышение стабильности лекарственных веществ и препаратов в целом путем добавления веществ – стабилизаторов.

Выбор стабилизатора зависит от:

- *природы лекарственных веществ;*
- *характера процессов, происходящих в растворе.*

3. СТАБИЛИЗАТОРЫ

Стабилизаторы – это вещества, повышающие химическую устойчивость лекарственных веществ в растворах для инъекций.

Требования, предъявляемые к стабилизаторам:

- должны быть безопасными для больного как в чистом виде, так и в сочетании с компонентами лекарственного препарата (фармакологическая индифферентность);
- должны быть разрешены к применению в медицинской практике;
- должны быть эффективными в применяемых концентрациях (выполнять свое функциональное назначение);
- химическая чистота;
- доступность.

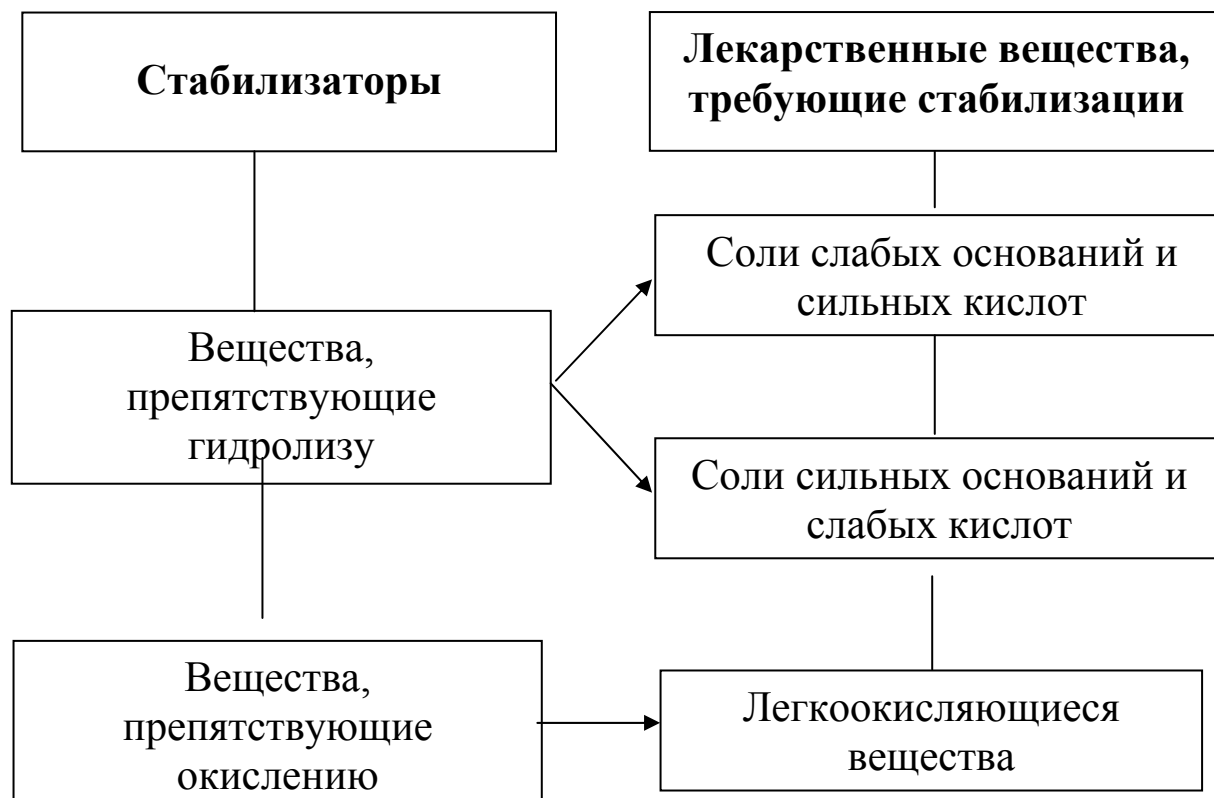
Механизм действия стабилизаторов

- перевод нерастворимых активных веществ в растворимые соль или комплексные соединения;
- создание определенного значения рН среды;
- подбор соответствующих систем растворителей;
- предупреждение окислительно-восстановительных процессов.

3. СТАБИЛИЗАТОРЫ

КЛАССИФИКАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ И СТАБИЛИЗАТОРОВ

(А.С. Прозоровский, Н.А. Кудакова)

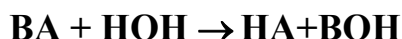


Наименование стабилизатора и его количество, указанное в нормативно-технической документации, а также действующих приказах МЗ и инструкциях, отмечаются на обратной стороне рецепта и в лицевой стороне ППК

4. СТАБИЛИЗАЦИЯ РАСТВОРОВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ, ПОДВЕРГАЮЩИХСЯ ГИДРОЛИЗУ

Гидролиз – реакция ионного обмена между различными веществами (соли, эфиры и др.) и водой

СХЕМА ПРОЦЕССА ГИДРОЛИЗА



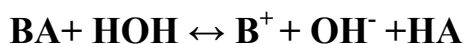
где: ВА – гидролизующееся вещество;

НА и ВОН – продукты гидролиза.

Факторы, влияющие на степень гидролиза:

- химическая природа соли,
- температура;
- концентрация соли.

СХЕМА ГИДРОЛИЗА СОЛИ СИЛЬНОГО ОСНОВАНИЯ И СЛАБОЙ КИСЛОТЫ



где: ВА – гидролизующееся вещество;

НА – слабодиссоциируемая кислота.

Растворы солей сильных оснований и слабых кислот

При добавлении натрия гидрокарбоната или раствора натрия гидроксида 0,1 М

Растворы:

- натрия тиосульфата;
- кофеин-бензоата натрия;
- натрия нитрита

4. СТАБИЛИЗАЦИЯ РАСТВОРОВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ, ПОДВЕРГАЮЩИХСЯ ГИДРОЛИЗУ

Rp.: Sol. Coffeini-Natrii benzoatis 10% 50 ml

Sterilisa!

D. S. По 2 мл 2 раза в день для внутримышечных инъекций.

Растворы кофеин-бензоата натрия стабилизируют 0,1 М раствором натрия гидроксида в количестве 4 мл на 1 л раствора, независимо от концентрации кофеин-бензоата натрия для создания рН – 6,8 – 8,5 (ГФ X)

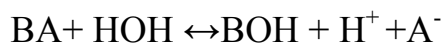
Данный лекарственный препарат – раствор сильнодействующего вещества – соли сильного основания и слабой кислоты для инъекций, требующий стабилизации. В мерную колбу помещают 10,0 кофеин-бензоата натрия, растворяют в части воды для инъекций, добавляют 8 капель 0,1М раствора натрия гидроксида и доводят водой для инъекций до объема 50 мл. После качественного и количественного анализа раствор фильтруют во флакон для отпуска, проверяют на наличие механических включений, герметически укупоривают под обкатку и стерилизуют. Проводят вторичный контроль качества и оформляют к отпуску номером рецепта, этикетками „Для инъекций”, „Стерильно”.

ППК (О.с.)		ППК (Л.с.)	
		Дата	№ рец.
Кофеина бензоат – натрия	10,0:2=5,0	Coffeini-Natrii benzoatis	5,0
Раствора натрия гидроксида 0,1М		Sol. Natrii hydroxydi 0,1 M	gtts IV
1000мл – 4 мл			(1мл – 20 кап.)
50мл - X	X=0,2мл	<u>Aquae pro injectionibus</u>	<u>ad 50 ml</u>
1мл – 20 капель			V _{общ} =50 ml
0,2мл -X	X=4 капель		Sterilis
		Приготовил	
Воды для инъекций до 50 мл		Проверил	

4. СТАБИЛИЗАЦИЯ РАСТВОРОВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ, ПОДВЕРГАЮЩИХСЯ ГИДРОЛИЗУ

СХЕМА ГИДРОЛИЗА СОЛИ СЛАБОГО ОСНОВАНИЯ И СИЛЬНОЙ КИСЛОТЫ

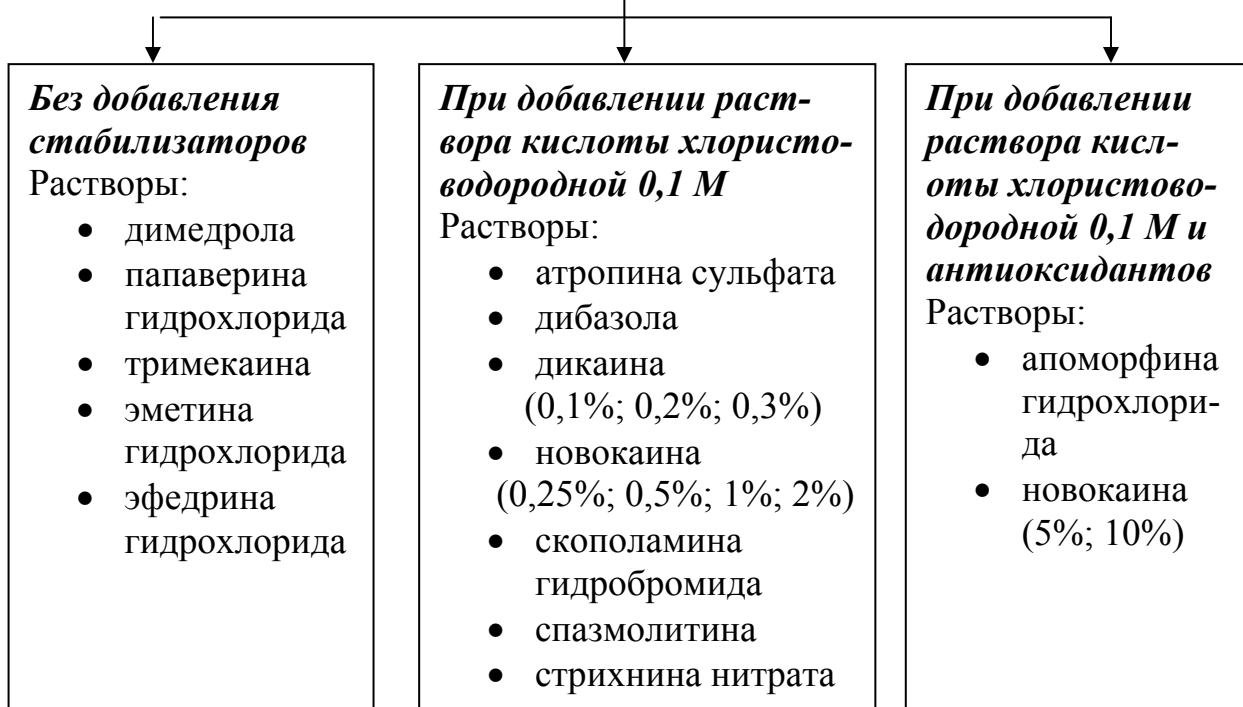
Схема гидролиза



где: BA – гидролизующееся вещество;

BON – слабодиссоциируемое основание.

Растворы солей слабых оснований и сильных кислот стабильны



4. СТАБИЛИЗАЦИЯ РАСТВОРОВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ, ПОДВЕРГАЮЩИХСЯ ГИДРОЛИЗУ

Rp.: Sol. Novocaini 0,5% 200 ml

Sterilisa!

D. S. Для инфильтрационной анестезии.

Растворы новокаина стабилизируют 0,1 М раствором кислоты хлористоводородной для создания pH 3,8– 4,5 (ГФ X), количество которой зависит от концентрации новокаина в растворе

Количество 0,1 М раствора кислоты хлористоводородной на 1 л раствора новокаина для инъекций

Содержание новокаина, %	Объем кислоты хлористоводородной, мл
0,25	3
0,5	4
1	9
2	12

Данный лекарственный препарат – раствор сильнодействующего вещества – соли слабого основания и сильной кислоты для инъекций, требующий стабилизации.

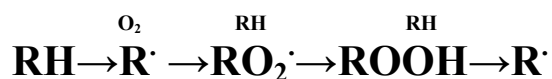
ППК (О.с.)		ППК (Л.с.)	
Новокаин	$0,5 \cdot 2 = 1,0$	Дата	№ рец.
Раствора кислоты хлористоводородной 0,1М:		Novocaini	1,0
1000 мл – 4 мл		Sol. Acidi hydrochlorici 0,1 M gttсXVI	(1мл – 20 кап.)
200 мл - X	X=0,8 мл	<u>Aquae pro injectionibus ad 200 ml</u>	$V_{\text{общ}} = 200 \text{ ml}$
1мл – 20 капель			Sterilis
0,8 мл -X	X=16 капель	Приготовил	
Воды для инъекций до 200 мл		Проверил	

5. СТАБИЛИЗАЦИЯ РАСТВОРОВ ЛЕГКООКИСЛЯЮЩИХСЯ ВЕЩЕСТВ

Окисление лекарственных веществ в процессе приготовления инъекционных растворов происходит в присутствии кислорода, содержащегося в воде и над раствором. Процесс окисления значительно усиливается под влиянием сенсibiliзирующих факторов:

- свет;
- тепло;
- значение pH среды и др.

Схема процесса окисления



где: RH – окисляемое вещество;
R[·] – алкильный радикал;
RO₂[·] – перекисный радикал;
ROOH – гидроперекись.

Стабилизация растворов легкоокисляющихся веществ осуществляется путем:

- введения антиоксидантов;
- введения комплексонов для связывания ионов тяжелых металлов;
- создание оптимальных границ pH;
- уменьшение содержания кислорода в растворителе и над раствором (насыщение CO₂, заполнение в токе инертного газа);
- использование светонепроницаемой тары для уменьшения иницирующего влияния света.

5. ХАРАКТЕРИСТИКА АНТИОКСИДАНТОВ

Для стабилизации растворов легкоокисляющихся веществ в фармацевтической практике применяют вспомогательные вещества, препятствующие окислению – **антиоксиданты**.

Требования, предъявляемые к антиоксидантам:

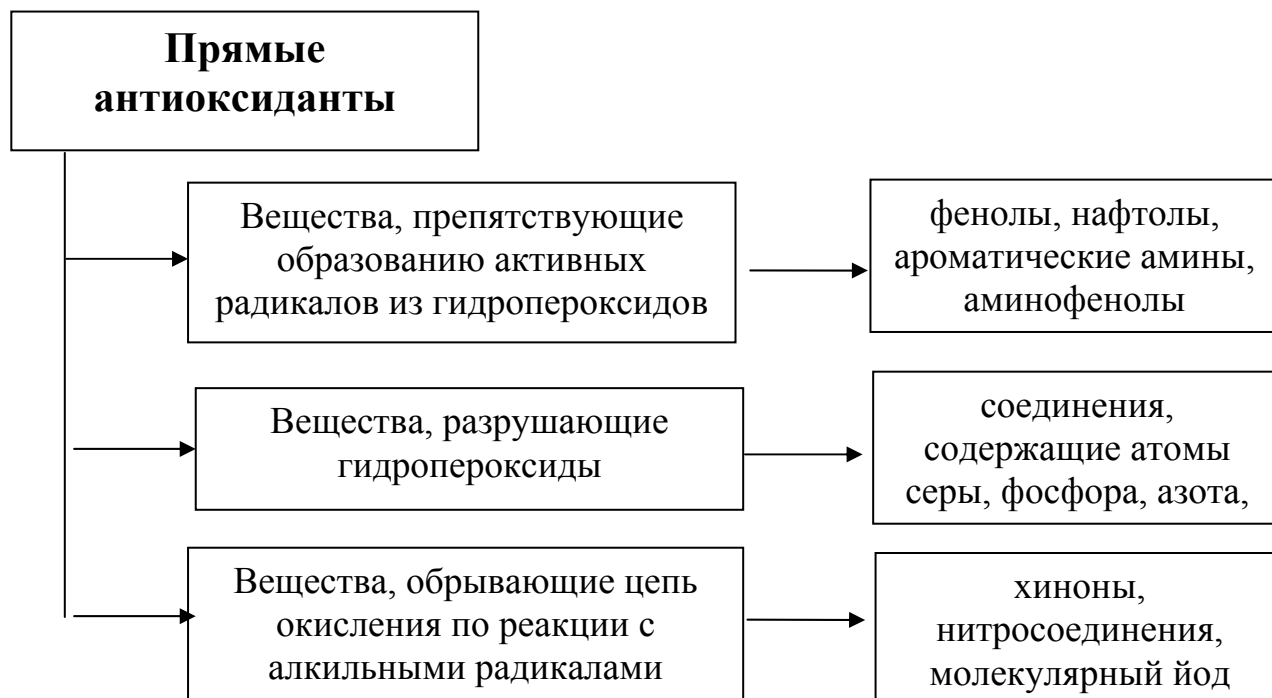
- безвредность в применяемых дозах как самих антиоксидантов, так и продуктов их метаболизма и образующихся ингредиентов (отсутствие раздражающего и аллергизирующего действия);
- эффективность при минимальных концентрациях;
- хорошая растворимость в дисперсионной среде.

Классификация антиоксидантов



5. ХАРАКТЕРИСТИКА АНТИОКСИДАНТОВ

К прямым антиоксидантам относятся сильные восстановители, обладающие более высокой способностью к окислению, чем стабилизируемые ими лекарственные вещества



К косвенным антиоксидантам относятся вещества, которые связывают в практически недиссоциируемые соединения катионы металлов, попадающие в растворы лекарственных веществ как примеси из лекарственных препаратов и являющиеся катализаторами окислительных процессов.



5. ХАРАКТЕРИСТИКА АНТИОКСИДАНТОВ

ПРИМЕНЕНИЕ АНТИОКСИДАНТОВ В РАСТВОРАХ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ

Стабилизатор	Стабилизируемое лекарственное вещество
Прямые антиоксиданты: Анальгин Натрия сульфит	Апоморфина гидрохлорид Кислота аскорбиновая Натрия п-аминосалицилат Стрептоцид растворимый (0,5%, 5%, 10%) Этазол-натрий
Натрия метабисульфит	Викасол Кислота аскорбиновая Натрия салицилат
Натрия бисульфит	Новокаинамид
Натрия тиосульфат	Викасол Дикаин (1%, 2%) Новокаин (5%, 10%) Стрептоцид растворимый (5%, 10%)
Унитиол	Тиамин бромид (3%, 6%) Тиамин хлорид (2,5 %, 5%)
Цистеин	Апоморфина гидрохлорид
Косвенные антиоксиданты («отрицательные катализаторы»): Трилон Б (динатриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты)	Натрия гидрокарбонат (3%,4%,5%,7%)

5. СТАБИЛИЗАЦИЯ РАСТВОРОВ ЛЕГКООКИСЛЯЮЩИХСЯ ВЕЩЕСТВ

Rp.: Sol. Acidi ascorbinici 5% 100 ml

Sterilisa!

D. S. Для внутривенных инъекций.

Данный лекарственный препарат – раствор легкоокисляющегося вещества для инъекций, требующий стабилизации. **pH – 6,0 –7,0 (ГФ X).**

ППК (О.с.)		ППК (Л.с.)	
Кислоты аскорбиновой	5,0	Дата	№ рец
Натрия метабисульфита	0,1	Natrii methabisulfitis	0,1
(или натрия сульфита 0,1)		(seu Natrii sulfitis 0,2)	
Натрия гидрокарбоната	2,38	Acidi ascorbinici	5,0
Воды для инъекций до 100 мл		Natrii hydrocarbonatis	2,38
или		<u>Aquae pro injectionibus ad 100 ml</u>	
$100-(5,0 \cdot 0,61 + 2,38 \cdot 0,3) = 96,24 \text{ мл}$		$V_{\text{общ}} = 100 \text{ ml}$	
		Sterilis	
		Приготовил	
		Проверил	

В мерную колбу помещают 0,2 натрия метабисульфита (или 0,1 натрия сульфита), растворяют в большом объеме воды для инъекций для связывания свободного кислорода, последовательно добавляют 5,0 кислоты аскорбиновой и 2,38 натрия гидрокарбоната и доводят водой для инъекций до объема 100 мл. После качественного и количественного анализа раствор фильтруют во флакон для отпуска, проверяют на наличие механических включений, герметически укупоривают под обкатку и стерилизуют при 120°C в течение 8 мин. Проводят вторичный контроль качества и оформляют к отпуску номером рецепта, этикетками „Для инъекций”, „Стерильно”.

5. СТАБИЛИЗАЦИЯ РАСТВОРОВ ЛЕГКООКИСЛЯЮЩИХСЯ ВЕЩЕСТВ

Rp.: Sol. Natrii hydrocarbonatis 5% 100 ml

Sterilisa!

D. S. Для внутривенных инъекций.

Данный лекарственный препарат – раствор для инъекций. (*pH 8,1 – 8,9*).

ППК (О.с.)

ППК (Л.с.)

Натрия гидрокарбоната	5,0	Дата	№ рец
Воды для инъекций	до 100 мл	Natrii hydrocarbonatis	5,0
или		<u>Aquae pro injectionibus ad 100 ml</u>	
$V_{(H_2O)} = 100 - 5,0 - 0,3 = 98,5$ мл		$V_{общ} = 100$ ml	
		Sterilis	
		Приготовил	
		Проверил	

Если натрия гидрокарбонат содержит солей кальция более 0,05%, его растворы стабилизируют добавлением трилона Б

Количество трилона Б на 1 л раствора натрия гидрокарбоната для инъекций

Содержание натрия гидрокарбоната, %	Количество трилона Б, г
3	0,02
4	0,03
5	0,04
7	0,05

Особенности технологии растворов натрия гидрокарбоната для инъекций:

- субстанция марки «х.ч.» или «ч.д.а.», а также «годен для инъекций» (содержание ионов кальция и магния не более 0,05%);
- растворение производят при температуре 15-20° С без интенсивного перемешивания;
- наполняют флаконы на 2/3 объема;
- стерилизуют флаконы в перевернутом виде или в горизонтальном положении;
- используют препарат через 2-3 часа после полного охлаждения и перемешивания (для растворения углекислоты, находящейся над раствором).

5. СТАБИЛИЗАЦИЯ РАСТВОРОВ ЛЕГКООКИСЛЯЮЩИХСЯ ВЕЩЕСТВ

Стабилизацию растворов глюкозы осуществляют путем добавления раствора, состоящего из натрия хлорида, кислоты хлористоводородной и воды очищенной (жидкость Вейбеля) до **pH 3,0 – 4,0**.

Состав жидкости Вейбеля	
Для объемов более 1 л (на 1 л раствора)	Для объемов менее 1 л (5 % от объема раствора глюкозы)
Натрия хлорида 0,26 Кислоты хлористоводородной 0,1 М 5 мл	Натрия хлорида 5,2 Кислоты хлористоводородной 8,3 % 4,4 мл Воды для инъекций до 1 л

Rp.: Sol. Glucosi 10% 100 ml

Sterilisa!

D. S. Для внутривенных инъекций.

Данный лекарственный препарат – раствор для инъекций, требующий стабилизации, содержащий глюкозу – гигроскопическое вещество.

ППК(О.с.)

Глюкозы (влажность 9%)

$$X = \frac{a \times 100}{100 - b} = \frac{10 \times 100}{100 - 9} = 11,0$$

Жидкости Вейбеля
100мл – 100%
X – 5%

Воды для инъекций до 100 мл
или
100 – 11,0·0,69 – 5мл=92,4 мл

ППК (Л.с.)

Дата	№ рец
Glucosi	11,0 (вл. 9%)
Liquoris Wejbeli	5 ml
<u>Aquae pro injectionibus ad 100 ml</u>	
V _{общ} =100 ml	
Sterilis	
Приготовил	
Проверил	

Роль натрия хлорида:

- образуется комплекс по альдегидной группе;
- сдвигает равновесие в сторону образования циклической формы глюкозы.

6. ХАРАКТЕРИСТИКА КОНСЕРВАНТОВ

Микробиологическая нестабильность – изменения в лекарственных препаратах окислительного, гидролитического и другого характера под воздействием микроорганизмов и продуктов их жизнедеятельности (токсинов или ферментов).

Предотвратить микробиологическую нестабильность растворов для инъекций возможно путем добавления к ним различных химических веществ антибактериального действия – противомикробных стабилизаторов (консервантов).

Консерванты – вспомогательные вещества, применяемые для предотвращения контаминации и размножения микроорганизмов в лекарственных препаратах.

Выбор консерванта определяется:

- составом лекарственного препарата;
- рН среды;
- режимом применения препарата.

Лекарственные средства для внутривидовых, внутривидовых или других инъекций, имеющих доступ к спинномозговой жидкости, а также при разовой дозе, превышающей 15 мл, не должны содержать консервантов.

6. ХАРАКТЕРИСТИКА КОНСЕРВАНТОВ

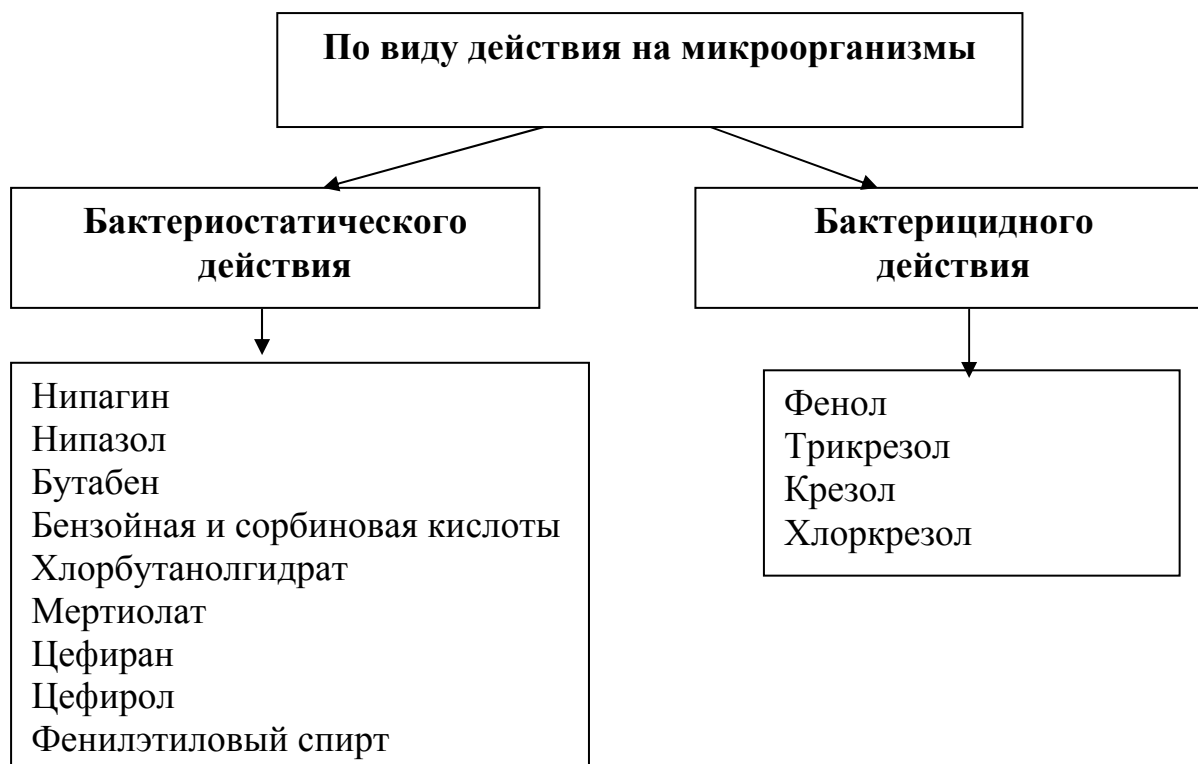
Требования, предъявляемые к консервантам:

- фармакологическая индифферентность в используемой концентрации (отсутствие общетоксического, алергизирующего и местнораздражающего действия);
- широкий спектр антимикробного действия при низких концентрациях;
- хорошая растворимость в дисперсионной среде;
- химическая индифферентность (отсутствие химического взаимодействия с лекарственными и вспомогательными веществами, упаковочным материалом);
- стабильность в широком интервале рН и температуры в течение срока годности лекарственного препарата;
- отсутствие влияния на органолептические свойства лекарственных препаратов;
- поддержание стерильности лекарственных форм в течение всего времени их применения (надежная антимикробная активность);
- отсутствие способности к образованию устойчивых форм микроорганизмов.

Консервирование не исключает строгого соблюдения санитарных правил производственного процесса, которые должны способствовать максимальному снижению микробной контаминации лекарственных препаратов

6. ХАРАКТЕРИСТИКА КОНСЕРВАНТОВ

КЛАССИФИКАЦИЯ КОНСЕРВАНТОВ



6. ХАРАКТЕРИСТИКА КОНСЕРВАНТОВ

Применение консервантов в технологии стерильных и асептически изготавливаемых инъекционных растворов

Наименование консервантов	Концентрация
<i>Неорганические соединения</i>	
Серебряная вода	1-10 мг/л
<i>Металлоорганические соединения</i>	
Мертиолат	0,005% 0,02% 0,01%
Фенилртути ацетат	до 0,02%
Фенилртути нитрат	0,001 – 0,002% 0,004%
<i>Органические соединения</i>	
Спирты:	
– фенилэтиловый	0,3 – 0,5%
– бензиловый	1-2%
– хлорбутанолгидрат	0,5%
Фенол и его производные:	
– фенол	0,25-0,3(0,5)%
– хлоркрезол	0,05% 0,1%
– сложные эфиры п-гидрокси-бензойной кислоты (нипагин, нипазол, бутабен)	до 0,5%
3.3. Органические кислоты:	
– сорбиновая кислота	0,1-0,2%
3.4. Соли четвертичных аммониевых соединений:	
– бензалкония хлорид	0,01%
– диметилдодецилбензиламмония хлорид (ДМДБАХ)	0,01%

Комплексные методы стабилизации

Стабилизация растворов для инъекций комплексными методами осуществляется введением нескольких стабилизаторов различного типа:

- несколько прямых антиоксидантов;
- прямой и косвенный антиоксидант;
- антиоксидант и вещество, обеспечивающее рН среды;
- антиоксидант и консервант.

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. Укажите виды нестабильности и причины вызывающие изменения в инъекционных растворах.
2. Перечислите физические процессы, происходящие в инъекционных растворах и методы физической стабилизации.
3. Перечислите химические процессы, происходящие в растворах для инъекций, от чего они зависят.
4. Перечислите требования, предъявляемые к стабилизаторам и их классификация.
5. Перечислите особенности технологии растворов натрия гидрокарбоната для инъекций.
6. Укажите особенности стабилизации глюкозы.
7. Перечислите требования, предъявляемые к консервантам и их классификация.

ЛИТЕРАТУРА

1. Технология и стандартизация лекарств. Сб. науч. трудов. / Под ред. Георгиевского В.П. и Конева Ф.А. – Х.: «Ригер», 1996, – С. 606-698.
2. Державна фармакопея України / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр” – 1-е вид. – Х.: РІРЕГ, 2001. – 556 с.
3. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. – М.: АстраФарм-Сервис, 1997. – 1166 с.
4. Зарубежные лекарственные препараты, зарегистрированные в Российской Федерации // Remedium, 1997. – № 1. – 1004с.
5. МУ 42-51-1-93 – МУ 42-51-26-93. Организация и контроль производства лекарственных средств. Стерильные лекарственные средства. – М., 1993. – 74с.
6. Препарати для ін’єкцій та технологія їх виробництва / Ф.А.Конєв, В.М.Сухінін, Б.І.Вакушин, М.М.Тимченко // Фармаком. – 1994. – № 4. – С. 15-17.
7. Современные аспекты технологии и контроля качества стерильных растворов в аптеках / Под ред. М.А.Алюшина. – М.: Всесоюз. Центр науч.-фармац. информ. ВО Союзфармация, 1991. – 134с.
8. Тихонов О.І., Ярних Т.Г. Аптечна технологія ліків. – Х.: РВП «Оригінал», 1995. – 600с.
9. Хмелевська С.С., Павличко С.С. Технологія виробництва лікарських засобів відповідно до правил GMP // Медицина України. – 1996. – № 4. – С. 46-48.
10. Journal of Parenteral Science & Technology. Vol. 44, No. 3 / May-June, 1990. – P. 145-149.