МИНИСТЕРСТВО ОХРАНЫ ЗДОРОВЬЯ УКРАИНЫ

ДОНЕЦКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. ГОРЬКОГО

КАФЕДРА МЕДИЦИНСКОЙ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ

КУРСОВАЯ РАБОТА

ПО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ

на тему: **«Сроки хранения жидких лекарственных форм»**

Выполнила: Студентка 4 курса, 5 группа Полуяр Л. В. Научный руководитель: ассистент каф. медицинской и фармацевтической химии Романова Л.А.

Донецк 2006г.

**Содержание**

Введение

1. Факторы, влияющие на сроки хранения жидких лекарственных форм

1.1 Окислительно-восстановительные процессы

1.2 Микробиологические процессы

1.3 Взаимодействие с тарным стеклом

1.4 Взаимодействие ингредиентов

2. Способы увеличения сроков хранения

2.1 Применение антиоксидантов и консервантов

2.2 Оптимизация состава тарного стекла

2.3 Оптимизация сочетания ингредиентов

Список литературы

**Введение**

Создание надлежащих условий хранения, складирования и транспортировки лекарств является гарантией сохранности их качества, заложенного в процессе производства. Всякое отступление или нарушение от регламентированных условий хранения различных групп лекарств может привести к снижению их качества (изменению активности, повышению токсичности, уменьшению срока годности), что не безопасно для больного. А в некоторых случаях нарушение условий хранения может послужить даже причиной взрывов, пожара и т. п. Проблема правильного хранения лекарственных средств в последнее время приобрела особую значимость. Это объясняется изменением и расширением их номенклатуры, созданием специализированных складов и большого количества мелких, средних и крупных оптовых предприятий, которые должны иметь соответствующие нормативам помещение и оборудование для хранения лекарств, располагать квалифицированными фармацевтическими кадрами и необходимой организационно – методической и нормативной документацией.

Помещения для хранения лекарственных средств, лекарственных препаратов должны отвечать всем требованиям СНИП и нормативной документации, обеспечиваться соответствующими охранными и противопожарными средствами.

**1. Факторы, влияющие на сроки хранения жидких лекарственных форм**

Процессы, происходящие в лекарствах при хранении, можно разделить на химические, химические и биологические. Деление это условно, поскольку в большинстве случаев химические процессы происходящие в лекарстве влекут за собой изменение его физических свойств, а физические процессы влекут за собой нежелательные химические реакции. В свою очередь биологические процессы сопровождаются изменениями как химического состава, так и физических свойств лекарства.

К химическим процессам относятся окислительно – восстановительные процессы.

**1.1 Окислительно-восстановительные процессы**

Основным фактором, вызывающим окисление лекарств при хранении является кислород воздуха. Изменение окраски лекарственного вещества или его раствора, появление опалесценции – характерные признаки окисления. Среди окисляющихся веществ значительное место занимают витамины. В процессе хранения легко окисляются витамины А и С. Более стойкими являются витамины В1, В2 и D, но и они в при длительном хранении в присутствии следов различных металлов и различных ферментов окисляются. Кислота аскорбиновая и ее натриевая соль легко окисляется с образованием неактивной 2, 3 – дикетокулоновой кислоты.

Этот процесс значительно ускоряется в щелочной среде, особенно в присутствии катализаторов – следов ионов металлов, при этом растворы приобретают желтую окраску. Витамин В1 под влиянием кислорода воздуха, повышенной температуры, солнечного света, катализаторов легко окисляются и приобретают желтый цвет.

Окислению подвергаются лекарственные вещества различного химического строения: производные ароматических аминов, фенотиазина, соли алкалоидов, соли азотистых оснований, и др. в-ва.

В процессе окисления часто может происходить изменение цвета растворов, например: производные фенотиазина (аминазин, дипрозин, и др.), в растворах окисляется кислородом воздуха с образованием продуктов окисления темно-красного цвета. Растворы глюкозы при стерилизации в посуде из щелочного стекла окисляется, карамелизируется и приобретают желтую, иногда бурую окраску.

В процессе приготовления и хранения препаратов опия (морфин, апоморфин, омнопон и др.), особенно в щелочной среде подвергаются окислению с образованием неактивных или ядовитых веществ, что сопровождается изменением окраски раствора. Морфин окисляясь, переходит в ядовитый оксидиморфин. Апоморфин окисляется с образованием продуктов зеленого цвета.

## Гидролиз. Многие лекарственные вещества подвергаются гидролитическому расщеплению на активные, менее активные, неактивные, ядовитые компоненты. Скорость гидролиза зависит от температуры, присутствия катализаторов, природы растворителя. Важный фактор при гидролитическом расщеплении РН среды веществ. Известно, что гидролизу подвергаются соли слабых оснований и сильных кислот, а также соли слабых кислот и сильных оснований. Неактивные и даже ядовитые продукты образуются в результате гидролиза дикаина, новокаина, новокаиномида, атропина сульфата, скополамина гидробромида и др. веществ.

## **1.2 Микробиологические процессы**

В процессе приготовления лекарств в растворы могут попадать различные микроорганизмы, которые способны выделять различные продукты жизнедеятельности, вызывающие изменение в лекарственных препаратах, а так же оказывать вредное влияние на организм.

Лекарства чаще всего заражаются сапрофитами, широко распространенными в окружающей среде. В отличие от патогенных микроорганизмов сапрофиты содержат многочисленные ферменты, специфически катализирующие химические реакции, которые могут обусловить изменение химического состава лекарства. Ферменты способны разлагать разнообразные вещества: белки, липиды, углеводы. Дрожжевые и нитчатые грибы разрушают алкалоиды, антипирин, гликозиды, глюкозу, различные витамины. Следует отметить, что микрофлора может погибнуть, а ферменты сохранять свою активность. Поэтому, если в результате нарушения санитарных условий в процессе хранения или приготовления лекарства возникли благоприятные условия для развития микроорганизмов, то их ферментную систему невозможно инактивировать хранения препарата в холодильнике или подсушкой. Наличие микроорганизмов в лекарстве, во – первых, является потенциальной возможностью вызвать заболевание у человека, во – вторых отрицательно влияет на стабильность и терапевтические свойства лекарства, не исключая возможности образования токсичных продуктов.

Пирогенными веществами (от греч. рyr – огонь, лат. generatịo - рождение) называют продукты жизнедеятельности и распада микроорганизмов, токсины, погибшие микробные клетки.

Для определения пирогенности в Украине применяют метод, описанный в ГФУ (2.6.8. Пирогены). Современные мировые фармакопеи, такие как Британская, Европейская, США, наряду с тестом на бактерицидные эндотоксины также содержат и «тест на пирогены». Кроме официального биологического метода испытания на пирогенность за рубежем широко применяется лимулус – тест, основанный на образовании геля при взаимодействии бактериальных пирогенов с лизатом амебоцитв. В НИИФ России разработан аналогичный чувствительный, но более простой метод, основанный на способности грамотрицательных микроорганизмов образовывать гель в 3% растворе калия гидроксида.

Химический состав пирогенов очень сложный – это ВМС с большой молекулярной массой, имеют липосахоридную или липопептидную природу. При попадании в организм они вызывают аллергические реакции, повышение температуры, озноб, цианоз, удушье, вплоть до анафилактического шока. При высоком содержании пирогенных веществ в растворах для инъекций может быть даже летальный исход. Токсичность пирогенных веществ объясняется наличием в них фосфатных группировок.

Освободиться от пирогенных веществ в воде и инъекционных растворах термической стерилизацией практически невозможно, так как это термостабильные вещества. Пирогенные вещества проходят так жен через фарфоровые бактериальные фильтры. Инъекционные растворы освобождают от пирогенных веществ использованием сорбентов (уголь активированный, целлюлоза).

Микробиологические процессы вызывают изменения в лекарствах под влиянием жизнедеятельности микроорганизмов и в большинстве случаев сопровождаются нежелательными химическими превращениями и изменением их внешнего вида.

## **1.3 Взаимодействие с тарным стеклом**

Стекло представляет собой твердый раствор, полученный в результате охлаждения расплавленной смеси силикатов, оксидов металлов и некоторых солей.

Сосуды для жидких лекарственных средств подразделяют на

– одноразовые, содержащие определенное количество препарата, предназначенного для однократной инъекции;

– многоразовые, обеспечивающие возможность многократного оборота из сосуда, содержащего определенное количество препарата, без нарушения стерильности.

К ампульному стеклу предъявляются следующие требования:

Бесцветность и прозрачность – для контроля на отсутствие механических включений и возможности обнаружения признаков раствора;

Легкоплавкость – для осуществления запайки ампул; водостойкость; механическая прочность – для выдерживания нагрузок при обработке ампул в процессе производства, транспортировке и хранении; термическая стойкость – способность стекла не разрушаться при действии резких колебаний температуры; химическая стойкость, гарантирующая стабильность всех компонентов препарата.

Стабильность лекарственных средств во многом зависит от химического состава и свойств тароупаковочного стекла, поскольку с момента производства лекарства и его приема больным они могут вступать в различного рода взаимодействия. Тарное стекло должно предохранять лекарство от воздействия света, температуры, влажной среды, газов микроорганизмов, обеспечить его сохранность в течении определенного срока.

При хранении растворов для инъекций в стеклянных флаконах или ампулах происходит выщелачивание – это переход из структуры стекла преимущественно оксидов щелочных и щелочноземельных металлов, в водный раствор, благодаря своей высокой подвижности по сравнению с высоким зарядом четырехвалентного кремния. Другими словами это вымывание кремне-кислого натрия и калия из стекла, что приводит к изменению рН среды и образования так называемых блесток. Блестки чаще всего образуются в растворах, содержащих фосфаты, цитраты, тартраты и в растворах, имеющих щелочную реакцию.

Механизм взаимодействия раствора с поверхностью ампул можно представить следующим образом: на поверхности стекла всегда имеется слой, насыщенный ионами щелочных и щелочноземельных металлов. При контакте слабокислых и нейтральных растворов слой адсорбирует ионы водорода, а в раствор переходят ионы металлов, которые изменяют рН среды. Образуется гелевая пленка кремневой кислоты, толщина которой постоянно увеличивается, что затрудняет выход металлов из стекла. В связи с этим процесс выщелачивания, начавшийся быстро, постепенно затухает и прекращается примерно через 8 месяцев.

При воздействии щелочных растворов пленка не образуется, а происходит растворение поверхностного слоя стекла с разрывом связи Si – O – Si и образование группы Si – O – Na, в результате чего верхний слой стекла переходит в раствор, подвергается гидролизу и приводит к изменению рН раствора.

Под влиянием щелочности стекла соли алкалоидов и азотосодержащих оснований разлагается с уменьшением или потерей лечебного действия, или образованием токсических продуктов. Щелочность стекла может катализировать процессы окисления аскорбиновой кислоты, аминозина, эрготала, викасола и т. д. Это особенно важно учитывать в случае хранения малых доз высокоактивных лекарственных веществ, легко инактивирующихся в щелочной среде (витаминов, антибиотиков гликозидов). Кроме того, при хранении может происходить процесс выделения органических оснований из солей, ускоряется процесс окисления препаратов, содержащих фенольный гидроксил. Щелочность стекла также способствует развитию микрофлоры.

## **1.4 Взаимодействие ингредиентов**

Не все ингредиенты взаимодействуют между собой, существует такое понятие как фармацевтические несовместимости.

Фармацевтические несовместимости - такие сочетания ингредиентов, в которых в результате взаимодействия лекарственных веществ между собой и со вспомогательными веществами существенно изменяются их физико-химические свойства, а тем самым и терапевтическое действие.

В случае отпуска жидких лекарственных средств, приготовленного по несовместимой прописи, провизор отвечает так же, как и за неправильно приготовленное лекарство, если это приводит к тяжким последствиям.

Чтобы решать вопросы совместимости лекарственных веществ, провизор должен хорошо знати их химическую природу, физико-химические свойства (растворимость, рН среды, летучесть, температуру плавления и др.), возможные взаимодействия, реакционную способность и другие характеристики.

Универсального способа преодоления несовместимостей в жидких лекарственных средствах не существует. В каждом конкретном случае фармацевт должен сам изыскать способы и средства для решения задачи, исходя из знания физико-химических свойств компонентов жидкой лекарственной формы.

**Классификация несовместимостей.** Несовместимости жидких лекарственных средств можно разделить на два вида: взаимодействия, проявляющиеся до приема лекарств (фармацевтические несовместимости) и взаимодействия, проявляющиеся после приема лекарства (фармакологические несовместимости).

Фармацевтические несовместимости разделяют на физико-химические и химические.

1. Физико-химические несовместимости – это несовместимости, при которых происходит изменение только физического состояния жидкого лекарственного средства.

Причинами могут быть: влияние света, температуры, нерастворимость лекарственных веществ или ухудшение условий растворимости, несмешиваемость ингредиентов.

2. Химические несовместимости - это несовместимости, которые сопровождаются непредвиденными химическими реакциями одновременно прописанных лекарственных средств.

В основе этого вида несовместимостей лежат различного вида интенсивности химические реакции, в результате которых образуются вещества неактивные, малоактивные, а часто ядовитые.

Классифицировать химические несовместимости можно двояко:

По визуальным признакам, протекающих реакций: образование осадка, изменение цвета, запаха и выделения газов, изменения, протекающие без видимых внешних проявлений.

По типу химических реакций: окислительно-восстановительные, обмена, гидролиза, вытеснения, нейтрализации.

**2. Способы увеличения сроков хранения**

### **2.1 Применение антиоксидантов и консервантов**

Стабилизация химическими методами осуществляется добавлением в растворы химических веществ – антиоксидантов и консервантов.

Антиоксиданты – это вспомогательные вещества, препятствующие окислению. Их можно разделить на прямые и косвенные.

К прямым антиоксидантам относятся сильные восстановители, обладающие более высокой способностью к окислению, чем стабилизируемые ими лекарственные вещества: ронгалит, натрия сульфит, натрия метабисульфит, кислота аскорбиновая, тиомочевина, цистеин, метионин.

Натрия сульфитом стабилизируются растворы стрептоцида растворимого 5 и 10 % (2,0 г на литр раствора).

Натрия метабисульфит добавляется к раствору натрия салицилата 10% (1,0 на 1 литр раствора), и к раствору аскорбиновой кислоты 5% (2,0 на 1 литр раствора).

Механизм стабилизации заключается в том, что антиоксиданты легче окисляются, чем действующие вещества и кислород, растворенный в жидкой лекарственной форме расходуется на окисление стабилизатора, тем самым защищая препарат от окисления.

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

Установлено, что изменение цвета растворов салицилатов обусловлено окислением фенольного гидроксила в присутствии ионов марганца. Ионы тяжелых металлов, участвуя в цепной реакции окисления-восстановления, способны отрывать электроны от присутствующих вместе с ними в растворах различных ионов, переводя последние в радикалы:

+2 - + .

Cu + RСОО = Cu + RСОО

+2 .

Cu + РООН = Р

Образовавшийся радикал может реагировать с кислородом с образованием пероксидного радикала, который дальше будет учавствовать в цепной реакции.

Именно цепным характером объясняется то, что каталитическое действие ионов тяжелых металлов проявляется при наличии их в ничтожно малых количествах.

Косвенные антиоксиданты являются комплексообразователями. К ним относятся: многоосновные карбоновые кислоты, оксикислоты (лимонная, салициловая, виннокаменная и др.), динатриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты (трилон Б) и кальциевая соль трилона Б (тетацин), унитиол, а так же аминокислоты, тиомочивина и др.

Примерами стабилизации унитолом служат растворы тиамина бромида 3 и 6% и тиамина хлорида 2,5 и 5%, для повышения устойчивости которых используется добавка унитола 0,2%. Трилоном Б стабилизируются растворы салюзида растворимого5% и кислоты липоевой 0,5 (в концентрации 0,005%).

Для стабилизации легкоокисляющихся веществ предложено использовать высокомолекулярные вещества(полиглюкин, полиэтиленгликоль, пропиленгликоль и др.), в среде которых замедляются окислительные и другие реакции. Объясняется это проникновением низкомолекулярных веществ внутрь молекул высокополимера, что обуславливает уменьшение их реакционной способности.

Консерванты. Химические вещества, предохраняющие лекарственные препараты от микробной порчи в процессе их использования.

К консервантам предъявляются такие требования: фармакологическая индифферентность в используемой концентрации (отсутствие общетоксического и местнораздражающего действия); широкий антимикробный спектр, отсутствие химического взаимодействия с лекарственными веществами и другими компонентами лекарств; устойчивость при хранении; поддержание стерильности лекарственных форм в течении всего времени их применения, то есть надежная антимикробная активность.

Консервирующие вещества применяются только в крайне необходимых случаях, когда нельзя использовать стерилизацию или другие приемы для сохранения стерильности из-за сложной физико-химической структуры лекарственных препаратов или из-за невозможности создания упаковок с одноразовыми дозами. Консерванты так же применяют для сохранения стерильности при многократном использовании. Консервирующие вещества разлагаются при нагревании.

Консерванты классифицируют следующим образом:

– неорганические соединения;

– металлоорганические соединения;

– органические соединения: спирты, кислоты, эфиры, соли четвертичных аммониевых солей.

Неорганические соединения (препараты серебра, серебряная вода и др.) – это в основном соли тяжелых металлов, которые вызывают гибель микроорганизмов при небольших разведениях. Применяют для глазных капель и обеззараживания питьевой воды.

Металлоорганические – органические соединения ртути, обладающие большой антимикробной активностью и в малых дозах не токсичны для человека. К таким веществам относятся: мертиолат 0,001 – 0,002% (для глазных капель и инъекционных растворов); метафен 1:2500 (для глазных капель); фенилртутные соли 0,001 – 0,002% (для глазных капель и инъекционных растворов).

Органические соединения

1. Спирты.

Этиловый спирт используется для консервирования галеновых препаратов в концентрации 20%; фенилэтиловый спирт для консервирования глазных капель в концентрации 0,3%; бензиловый спирт – в концентрации 0,5% используется для консервирования 15% инъекционного раствора нембутала, в концентрации 0,9% для глазных капель со стероидными препаратами.

2.Фенолы.

Раствор фенола (0,25; 0,3; 0,5%) используется для консервирования парэнтеральных растворов (инсулиновых препаратов, вакцин, сывороток), как консервант фармацевтических препаратов не применяется (обладает высокой токсичностью, вызывает аллергические реакции); хлоркрезол (0,05% - для капель, 0,1% - для инъекционных растворов) – в 10 – 15 раз активнее фенола в отношении грибов и бактерий, менее токсичен; бензойная кислота – в концентрации 0,1 – 0,2 % используется для сахарных сиропов, рыбьего жира, эмульсий и др.; сорбиновая кислота – в концентрации 0,1 используется для консервирования растворов, 0,2% для консервирования эмульсий, 0,7% для консервирования сиропов, менее токсична, чем остальные консерванты.

3.Сложные эфиры.

Сложные эфиры параоксибензойной кислоты – метиловый (нипагин), пропиловый (нипазон) и бутиловый (бутабен) эфиры. Метиловый применяется для консервирования водных растворов, бутиловый – масляных.

Пропиловый эфир ценен тем, что растворим в воде и масляных растворах, имеет большую активность при меньшей токсичности.

4.Соли четвертичных аммониевых соединений – это синтетические вещества с высокой поверхностной активностью и бактерицидным действием. Из этой группы веществ широко применяются бензалкония хлорид, который представляет собой смесь хлоридов алкилдиметилбензиламмония. В концентрации 1: 10000 для консервации глазных капель и капель для носа. Этот консервант совместим со многими лекарственными веществами, за исключением серебра нитрата, сульфатиазола натрия, кислоты борной. Он обладает значительной бактериостатической и фунгистатической активностью. Из других производных четвертичных аммониевых соединений используют безетония хлорид в концентрации 1: 4000 для консервирования глазных капель, в концентрации 1:10000 и 1:20000 для инъекционных растворов.

Соединением этой группы, представляющий значительный интерес, является додецилдиметилбезиламмония хлорид. По безвредности, антимикробной активности и стабильности ДМДБАХ значительно превосходит бензалкония хлорид. При консервировании глазных капель ДМДБАХ выдерживает стерилизацию 100 и 120 градусов и сохраняет активность более полутора лет.

**2.2 Оптимизация состава тарного стекла**

В состав стекла входят различные оксиды: SiO2, Na2O, CaO, MgO, B2O3, Al2O3 и другие. Среди видов неорганических стекол (боросиликатные, боратные и др.) большая роль в практике принадлежит стеклам, сплавленным на основе кремнезема – силикатного стекла. Вводя его в состав определенные оксиды, получают стекла с заранее заданными химико-физическими свойствами. Наиболее простой состав имеет стекло, полученное расплавлением кварцевого песка (состоящего из 95 – 98% кремния диоксида) до образование стекловидной массы, используемой для изготовления кварцевой посуды, обладающей большой термической и химической стойкостью.

Однако, изготовить и запаять ампулу из кварцевого стекла невозможно ввиду его высокой температуры плавления (1550 – 1800 градусов). Поэтому для понижения температуры плавления в состав стекла добавляют оксиды металлов, введения которых уменьшают его химическую устойчивость. Для повышения химической устойчивости в состав стекла вводят оксиды бора и алюминия. Немного увеличивает термическую устойчивость добавление в его состав магния оксида. Регулирование содержания бора, алюминия и оксидов магния повышает ударную плотность и снижает хрупкость стекла.

Изменяя состав компонентов и их концентрацию, можно получить стекло с заданными свойствами.

Химическую стойкость внутренней поверхности ампул можно повысить, изменив ее поверхностную структуру. При воздействии на стекло водяным паром или двуокисью серы и водяным паром при повышенной температуре на стекле образуется слой сульфата натрия, а ионы натрия в стекле частично заменяются водородными ионами. Обогащенный Н – ионами слой, имеет повышенную механическую прочность и затрудняет дальнейшую диффузию щелочных металлов. Однако такие слои имеют небольшую толщину и при длительном хранении препарата в ампуле процесс выделения щелочи может возобновиться.

Наиболее часто способ обработки поверхности ампул силиконами. Силиконы – кремнийорганические соединения, имеющие строение:

Характерная особенность силикатов – их химическая нейтральность и физиологическая безвредность.

Силиконы способны покрывать стекло пленкой, в следствие чего оборотная поверхность становится гидрофобной, прочность изделия повышается. Но наряду с положительными силиконирования стеклянных изделий, имеются и отрицательные. Силиконовая пленка несколько понижает миграцию щелочи из стекла, но не обеспечивает достаточной защиты стекла от коррозии. При запайке стекла возможно разрушение пленки силикона, что может привести к образованию в инъекционном растворе взвеси.

**2.3 Оптимизация сочетания ингредиентов**

Как уже говорилось выше, универсального способа преодоления несовместимостей в жидких лекарственных средствах не существует.

Для оптимизации сочетания ингредиентов используются такие мероприятия: изменение состава и количества растворителя, добавление или исключение ингредиентов, которые существенно не изменяют терапевтического действия препарата, замена одних лекарственных средств другими, замена лекарственной формы.

Изменение состава и количества растворителя. В литературе имеются рекомендации по оптимизации сочетания ингредиентов путем замены следующих лекарственных средств: калия бромид – натрия бромидом, кодеин – кодеина фосфатом (1,0 – 1,33 г), кофеин-бензоат натрия – кофеином (1,0 – 0,4 г), натрия тетробарат – борной кислотой (1,0 – 0,65 г), жидким фенол – фенолом кристаллическим, эуфиллин – теофиллином (1,0 – 0,8 г).

В некоторых случаях лекарственные вещества могут быть нерастворимы или малорастворимы в прописанных растворителях. Путем замены растворителя можно регулировать их растворимость.

Замена лекарственной формы. Этот способ при условии терапевтической эквивалентности заменяемых форм весьма эффективен. Имеются примеры преодоления несовместимостей путем замены микстур порошками, капель микстурами, порошков микстурами.

Выделение одного из компонентов препарата. При реализации этого способа возникают некоторые трудности, так как ядовитые, наркотические и сильнодействующие средства запрещается отпускать не в составе приготовленного препарата.

Как видно, во многих случаях все же удается прописи, содержащие несовместимые сочетания, сделать рациональными, используя соответствующие технологические приемы.

**Список литературы**

1. Технология лекарств// под редакцией акад. АН ТК Украины

А.И. Тиханова, Харьков, издательство НФАУ «Золотые страницы» 2002.

2. Промышленная технология лекарств// в 2 т., под ред В.И. Чуешова, Харьков, изд-во НФАУ, МТК – Книга,2002.

3.Тексты лекций по фармацевтической химии «Лекарственные вещества природного происхождения». - Харьков, 2002.

4. Тексты лекций по фармацевтической химии «Лекарственные вещества Гетероциклической структуры». - Харьков, 2000.