МИНИСТЕРСТВО ОХРАНЫ ЗДОРОВЬЯ УКРАИНЫ

НАЦИОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кафедра аптечной технологии лекарств

КУРСОВАЯ РАБОТА

Аэрозоли

Харьков - 2009 г

Введение

Производство лекарственных препаратов принадлежит к наиболее приоритетным и социально значимым направлениям развития экономики Украины.

Потенциал химико-фармацевтической промышленности Украины является существенным фактором развития украинской медицинской и микробиоло-гической науки и промышленности. Помимо социального значения фармацевтических препаратов, их развитие стимулируется существенными экономическими преимуществами, которые основываются на высокой наукоемкости фармацевтического производства, а именно:

- освоение нового оригинального препарата делает производителя практически недостижимым для своего конкурента;

- экология фармацевтических производств менее обременительна по сравнению с другими химическими предприятиями, особенно традиционных отраслей;

- технологические процессы позволяют обеспечивать высокий уровень аппаратурного оформления, автоматизации и производительности труда в производстве фармацевтических препаратов.

Особенно важна эта проблема для Украины, которая идет непростым путем интеграции в мировое сообщество.

К основным задачам фармацевтической технологии относятся: разаботка технологических основ и методов производства новых лекарственных субстанций и препаратов, совершенствование существующих лекарственных препаратов; поиск, изучение и использование в производстве лекарств новых вспомогательных веществ; изучение стабильности и установление сроков годности лекарственных веществ, препаратов, полуфабрикатов; изучение эффективности технологического процесса.

Научные разработки ученых-фармацевтов Украины осуществляются на уровне лучших мировых стандартов, и это является залогом большого будущего отечественной фармацевтической отрасли.

Перед фармацевтической промышленностью Украины стоят следующие задачи:

* разработка и внедрение новых технологических процессов для производства новых лекарственных препаратов, новых лекарственных форм;

- создание в Украине производства тех необходимых лекарственных веществ, субстанций, без которых не может быть обеспечен на должном уровне выпуск жизненно важных медикаментов;

- осуществление технологического перевооружения производств на предприятиях, выпускающих готовые лекарственные формы, внедрение прогрессивного оборудования с целью механизации и автоматизации производственных процессов, создание современных условий производства согласно требованиям GMP.

Данная курсовая работа посвящена изучению аэрозолей, их видов, составу, технологии производства, возможности применения аэрозолей в различных областях народного хозяйства и в особенности – использования в современной медицинской практике, при создании жизненно важных лекарственных препаратов.

1. Определение и классификация аэрозолей

Аэрозоли - дисперсные системы, в которых дисперсионной средой является воздух, а дисперсной фазой - мельчайшие частицы твердого или жидкого вещества. Аэрозоли широко распространены в природе, к ним относятся: туманы, облака, почвенная и вулканическая пыль, взвешенная в воздухе, и т. д. Аэрозоли образуются также в результате производственной деятельности человека при измельчении горных и рудных пород, добыче каменного и бурого угля, сверлении, шлифовке различных материалов, неполном сгорании топлива в силовых установках, при сельскохозяйственных работах, переработке сельскохозяйственной продукции и др. Пыльца многих растений распространяется ветром в виде аэрозоля. Так же распространяются многие семена и особенно споры.

В зависимости от размеров частиц дисперсной фазы в аэрозолях различают пыль (величина частиц более 10 мкм), облака (10-0,1 мкм), дымы (0,1-0,001 мкм). Чем мельче частицы дисперсной фазы аэрозоля и чем больше их количество в единице объема, тем быстрее идет коагуляция этих частиц с последующим осаждением. Размер частиц аэрозоля определяет и их способность проникать в дыхательные пути. Взвешенные в воздухе микроорганизмы в присутствии мельчайших капелек жидкости сохраняют свою жизнеспособность в течение длительного времени. Частицы размером до 5 мкм способны проникать в альвеолы и задерживаться в них, частицы размером до 10 мкм и более задерживаются в верхних дыхательных путях и бронхах. Поэтому через «воздушную микрофлору» передаются многие инфекционные заболевания (грипп, коклюш, туберкулез и др.).

По химическому происхождению различают органические и неорганические, по токсичности - токсичные и нетоксичные аэрозоли. Для оценки опасности и вредности для здоровья человека наряду со степенью дисперсности аэрозолей основным показателем служит весовая концентрация (число миллиграммов распыленного вещества в 1 м3 воздуха).

Также различают биологические аэрозоли — аэрозоли, частицы которых несут на себе жизнеспособные микроорганизмы или токсины; радиоактивные аэрозоли — естественные или искусственные аэрозоли с радиоактивной дисперсной фазой.

В результате испарения и высыхания жидкости и попадания с пылью в воздух экскрементов больных животных и человека, а также при выделении в воздух больными при кашле и чиханье возбудителей некоторых инфекционных болезней образуются биологические аэрозоли. В организм человека они попадают в основном через органы дыхания. В определенных условиях при попадании в организм аэрозоли способны вызывать профессиональные и аллергические заболевания: пневмокониозы, пневмомикозы, бронхиты, бронхоальвеолиты, бронхиальную астму и др. Аэрозоли уменьшают прозрачность атмосферы, угнетают рост растений, являются причиной смога в промышленных районах, загрязняют окружающую среду, способствуют порче зданий и оборудования. Токсичные аэрозоли вызывают острые и хронические отравления. В воздухе производственных помещений и рабочей зоны и в воздухе населенных мест концентрация опасных для здоровья веществ в виде аэрозолей регламентируется предельно допустимыми концентрациями.

Радиоактивные аэрозоли, частицы которых содержат радиоактивные изотопы, характеризуются, кроме обычных для аэрозолей показателей, величиной радиоактивности в частице, распределением радиоактивности по объему аэрозоля и др. Концентрация радиоактивных аэрозолей выражается в виде количества радиоактивности на единицу объема воздуха. Основная опасность радиоактивных аэрозолей заключается в попадании их в организм человека, где они либо откладываются в тканях легких, либо поступают в кровоток и распределяются в различных органах и тканях. В производственных условиях концентрация радиоактивных аэрозолей регламентируется "Нормами радиационной безопасности" (НРБ).

Важное значение имеют медицинские и фармацевтические аэрозоли. Медицинские аэрозоли – это аэрозольные препараты, используемые для применения терапевтически активных компонентов в виде измельченных частиц или туманоподобных жидкостей для лечения органов дыхания и быстрого общего действия или для местного действия в органах дыхания.

Фармацевтические аэрозоли – это аэрозольные препараты, содержащие терапевтически активные компоненты для местного применения. К этой группе относятся аэрозоли, предназначенные для введения, например, в глаза, ухо, горло, нос и пр.

аэрозоль пропеллент медицинский

2. История использования аэрозолей

Особенность лекарственных аэрозолей заключается в том, что они использовались в медицине разных народов очень давно, но свое современное наименование получили только в ХХ веке. Вдыхание лекарственных аэрозолей является одним из древнейших методов лечения. Аэрозоли в виде пара, образующегося при нагревании бальзамических веществ и настоев из ароматических растений, или дыма при сжигании этих веществ и растений (окуривание), использовались в народной медицине многих стран.

К числу твердых летучих веществ, используемых в аэрозольной форме, можно отнести нюхательные соли, которые были популярны еще в первой половине XIX века. Основой нюхательных солей был аммония карбонат, который легко разлагался на аммиак и углекислоту. Аммония карбонат пропитывался душистыми веществами, иногда увлажнялся нашатырным спиртом и выпускался в герметически закрытых склянках.

Также летучими жидкими лекарственными веществами пропитывалась вата или другой материал с большой поверхностью; изготовленные таким образом препараты отпускались в виде нюхательных ват. Для использования их применялись карманные ингаляторы.

Первые аэрозольные упаковки появились в 30-х годах в Европе, когда Ротхейм (Норвегия) начал упаковывать в баллончики под давлением краски в смеси с пропаном и бутаном. Такие упаковки в настоящее время представляют музейную редкость. Последующие попытки были осуществлены в 1937 г. Иддингсом, применившим для заполнения баллонов низкотемпературный метод. Среди пропеллентов, которые он использовал, впервые упоминается фреон-12.

Во время второй мировой войны инициативу в области разработки аэрозольных упаковок захватили США. В США аэрозольная упаковка была создана в 1941 г. Она представляла собой средство для уничтожения насекомых.

Интенсивное развитие науки и техники способствовали развитию промышленности медицинских и фармацевтических аэрозолей.

В промышленном масштабе производство аэрозольных упаковок началось сразу после второй мировой войны и успешно развивается в настоящее время во всех странах.

Первая медицинская аэрозольная упаковка, выпущенная в 1955 г. в США, была предназначена для ингаляции.

В СССР промышленное производство фармацевтических аэрозолей было организовано в 1969 г., когда на Опытном заводе ХНИХФИ был выпущен аэрозольный ингаляционный препарат «Ингалипт» для лечения острых и хронических заболеваний полости рта и носоглотки.

3. Области применения аэрозолей

Чем тоньше вещество распылено, тем более значительную активную поверхность оно приобретает. Незначительное количество вещества, распыленное в виде тумана, занимает довольно большой объем. Подобные свойства присущи только аэрозольным системам, в этом их основное преимущество перед другими состояниями вещества и на этом основано их широкое применение в самых различных сферах народного хозяйства.

Аэрозольная форма позволяет в бытовых и промышленных условиях быстро и без лишних затрат труда распылять жидкие и порошкообразные вещества в виде частиц заданного размера.

Использование аэрозолей в целях охлаждения и увлажнения воздуха на фермах, складах, теплицах, позволяет поддерживать комфортные условия для пребывания животных, хранения продукции, роста растений.

Важную роль играют аэрозоли в защите сельскохозяйственных и лесных культур от вредителей, а также в защите животных и птиц от паразитов и болезней.

Аэрозольный способ применения экономически очень выгоден, так как он сокращает удельный расход вещества (в 5-10 раз), повышает эффект его действия и сокращает затраты труда на обработку.

Аэрозоли успешно применяются для изготовления парфюмерно-косметической продукции (дезодоранты, средства по уходу за волосами, муссы, пены, гели, духи, туалетная вода, одеколоны и пр.), продукции бытовой химии (освежители воздуха, полироли, чистящие средства, средства по уходу за мебелью, обувью, антистатики и др.), средства дезинфекции и дезинсекции. Аэрозоли применяют для борьбы с вредителями растений, сорняками, переносчиками болезней человека и животных. К этим сферам использования можно добавить и другие типы продукции в виде аэрозолей, в частности, лаки, краски в аэрозольной упаковке, автомобильные масла, клеи, монтажные пены, антикоррозионные составы, защитные пленки, составы, очищающие механизмы от масла и пр. В ряде стран в аэрозольных упаковках выпускают пищевые продукты: кремы, сбитые сливки, приправки для салатов, майонез, томатный соус, сливочное масло и др.

Однако наиболее значимым применением аэрозолей можно считать использование их в медицине. Многие биологически активные вещества вводят в виде аэрозолей в дыхательные пути больных, в различные полости организма или наносят на пораженные участки поверхности тела.

1. Аэрозольная упаковка

Общая схема устройства аэрозольной упаковки и ее составные части представлены на рисунках 1 и 2.

На рис. 1 показана общая схема аэрозольной упаковки, которая состоит из металлического (алюминиевого или жестяного), пластмассового или стеклянного баллона (контейнера), клапанного устройства 2 с распылительной головкой 3 и сифонной трубкой 4. Поверх распылительной головки обычно надевается защитный колпачок, который предохраняет ее от случайного нажима.

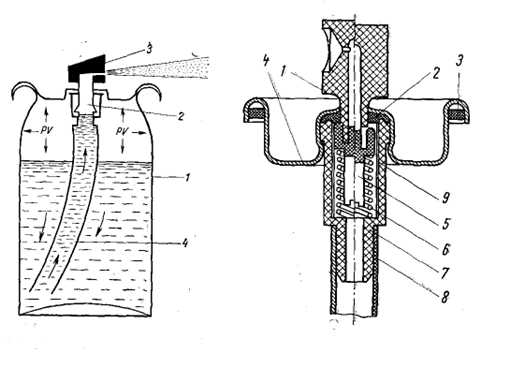


Рис. 1 Рис. 2

На рис. 2 представлена общая схема стандартного клапанного устройства. При нажатии головки шток 5 перемещается вниз, образуя затор между кольцевым выступом 9 и ниппелем 2. Смесь под давлением по сифонной трубке 8, надетой на капроновый карман 7, через кольцевой паз и зазор поступает в головку. Пружина 6 служит для возвращения головки в первоначальное положение. Корпус клапана 4 герметически крепится к баллону с помощью резиновой прокладки 3. При выходе продукта из сопла происходит его механическое распыление.

Имеется очень много конструкций клапанных устройств в зависимости от назначения: клапаны для жидких продуктов, пен, вязких продуктов, порошков и суспензий, дозирующие клапаны и клапаны специального назначения.

Ко всем элементам аэрозольной упаковки предъявляются достаточно жесткие требования, т.к. они должны выдерживать давление 5-6 атм. Рабочее давление в баллоне 2-3 атм.

Наиболее распространенным материалом для изготовления аэрозольных баллонов является металл: белая жесть, черная жесть, алюминий. Металлические баллоны могут состоять из трех, двух и одной детали (моноблок).

Трехдетальный баллон из белой жести появился одним из первых и в настоящее время наиболее распространен. В США баллоны такого типа были выпущены в 40-х годах. Подобный баллон изготавливается по следующей схеме. На листы жести наносится лакокрасочное покрытие, затем лист на специальном станке скручивается в цилиндр необходимого диаметра и сваривается по шву. Дно и крышка изготавливаются отдельно (штамповкой) и прикатываются (привальцовываются ) к корпусу, образуя двойной шов, состоящий из пяти слоев жести.

На современном этапе развития производства баллонов для аэрозольной упаковки появились моноблочные баллоны из алюминия. Благодаря отсутствию швов, они отличаются высокой надежностью в отношении герметичности и прочности. Цилиндрические корпуса таких баллонов изготавливают из плоской заготовки с помощью мощных прессов ударного выдавливания.

Распространению алюминиевых баллонов способствовали: простая технология изготовления, возможность придания им различной формы и наружного оформления, в том числе возможность анодирования.

Аэрозольные упаковки удобны в применении, обеспечивают быстрый эффект при малых затратах веществ. Герметичность аэрозольной упаковки гарантирует защиту содержимого от высыхания, действия влаги, загрязнения микроорганизмами.

5. Пропелленты

Пропеллент – газообразующий компонент аэрозоля, на потенциальной энергии которого основан принцип вытеснения содержимого баллона и его диспергирования. Он должен отвечать следующим требованиям:

* быть негорючим и невзрывоопасным;
* быть биологически безвредным;
* не оказывать раздражающего действия на кожу и слизистые оболочки;
* обладать химической совместимостью с лекарственными веществами;
* быть химически стойким и не подвергаться гидролизу;
* быть химически индифферентным к упаковке - аэрозольному баллону;
* не иметь запаха, вкуса и цвета;
* легко превращаться в жидкость при небольшом избыточном давлении (если его предполагается использовать в сжиженном виде).

5.1 Классификация пропеллентов

Пропелленты классифицируют по химической природе и агрегатному состоянию при температуре 20°С и атмосферном давлении:

1. Сжиженные газы.

Фреоны (хладоны) - фторхлорпроизводные метана, этана, пропана, которые при небольшом избыточном давлении и невысокой температуре окружающей среды из газообразного состояния переходят в жидкое. Применение хладонов удобно тем, что внутреннее давление в баллоне остается постоянным до тех пор, пока в нем находится хотя бы капля сжиженного газа. По мере расходования препарата из аэрозольной упаковки они переходят в газообразную фазу и поддерживают стабильное внутреннее давление, а также участвуют в диспергировании препаратов.

Длительное и чрезвычайно широкое применение фреонов привело к значительным экологическим проблемам – возникновению озоновых дыр и «парниковому» эффекту, ведущим к повышению солнечной инсоляции, нарушению регуляции морских экосистем, увеличению риска развития рака кожи, катаракты, снижению иммунной защиты. В целях предотвращения экологической катастрофы международным сообществом было выработано соглашение (Венская Конвенция 1985 г.), а в 1987 г. был принят Монреальский протокол (Montreal Protocol on Substance that deplete the Ozone Layer), призывающий ограничить производство и использование фреона. Согласно Монреальскому протоколу в развитых странах производство и потребление фреонов должно было прекратиться с 1 января 1996 г. Временное исключение было сделано для жизненно важных препаратов, необходимых для поддержания здоровья и безопасности общества, при отсутствии технически и экономически доступных альтернатив, приемлемых с позиций охраны окружающей среды и здоровья.

Насыщенные углеводороды парафинового ряда (пропан, бутан, изобутан) значительно дешевле хладонов, неполярны, растворяются в спиртах, хлороформе, не гидролизуются в воде, легче её, малотоксичны, но горючи и огнеопасны.

Углеводороды парафинового ряда стабильны в водных средах и легче воды, поэтому употребляются главным образом в водных растворах. В связи с горючестью их не используют в составах, где присутствуют органические растворители или другие огнеопасные вещества. Из насыщенных парафиновых углеводородов в производстве аэрозольных упаковок применяются пропан, бутан, изобутан, пентан, изопентан, гептан и др. Наиболее употребительны их смеси с фреонами, которые при определенных соотношениях компонентов не дают вспышки.

Хлорзамешенные углеводороды (винилхлорид, метилхлорид, этилхлорид, метиленхлорид и метил-хлороформ) применяют для получения аэрозольных составов как растворителя, так и сорастворителя, так как они имеют низкое давление паров. Они употребляются не в отдельности, а только в смеси с фреонами для снижения давления насыщенных паров основных пропеллентов. Применение хлорпроизводных пропеллентов оказалось выгодно экономически, но они разрушают пластмассовые и резиновые упаковки, склонны к гидролизу, причем с повышением температуры скорость гидролиза быстро растет. Перечисленные выше отрицательные качества явились причиной того, что хлорзамещенные углеводороды не нашли широкого применения в производстве фармацевтических аэрозолей.

2. Сжатые газы (трудносжижаемые).

Они нетоксичны, химически инертны, негорючи и не оказывают агрессивного воздействия на металлы и полимерные материалы. Давление, оказываемое ими на содержимое в баллоне, почти не меняется под действием температуры, но постепенно уменьшается по мере расходования, что приводит к неполному использованию содержимого баллона. Кроме того, вследствие падения давления изменяется характеристика струи (ее интенсивность, влажность, степень дисперсности). Газ закачивается в баллон под давлением 5-6 атм и заполняет его на 2/3, что приводит к увеличению объема и веса баллона.

Азот наиболее часто используют в качестве пропеллента, при этом требуется специальное распылительное устройство, с помощью которого осуществляется механическое дробление струи распыляемой жидкости, так как азот не взаимодействует с растворителями и водой. Количество сжатого газа, необходимое для выдачи содержимого упаковки, незначительно. Поэтому упаковка очень чувствительна к утечке пропеллента, вызванной либо недостаточной герметичностью, либо неосторожным обращением.

Азота закись - известна как анестезирующее средство, хорошо растворяется в газообразном состоянии в жидкостях. Представляет собой газ, растворимый в воде, имеющий склонность к реакциям окисления и восстановления. Закись азота не взрывается, не взаимодействует с резиновыми и пластмассовыми деталями упаковок. Однако при использовании закиси азота в качестве пропеллента следует обратить внимание на то, что в присутствии достаточно сильных окислителей (перманганат калия и т. п.) она может разлагаться и окисляться с образованием двуокиси азота. Кроме того, имеются сведения, что закись азота может принимать участие в процессах коррозии.

Углерода диоксид — хорошо растворяется в воде, не токсичный и не раздражающий дыхательные пути газ, используется как пропеллент для косметических, фармацевтических и пищевых продуктов.

3. Легколетучие органические растворители (диметиловый, метилэтиловый и диэтиловый эфиры).

Их отрицательные свойства – огнеопасность, взрывоопасность, наркотическое и раздражающее действия на дыхательные пути.

По величине давления насыщенных паров пропелленты подразделяют на основные и вспомогательные. Индивидуальные вещества, которые при 20 °С образуют избыточное внутреннее давление в упаковке (не ниже 2 атм), называют основными пропеллентами. Для снижения давления основные пропелленты комбинируют со вспомогательными, которые имеют низкое давление насыщенных паров (около 1 атм). Вспомогательные пропелленты не могут служить выталкивающими агентами и добавляются к основным для получения смеси с требуемым давлением насыщенных паров.

5.2 Свойства основных типов пропеллентов и области их применения

При использовании в качестве пропеллентов сжиженных газов (если продукт смешивается с пропеллентом) дробление частиц происходит по двум механизмам.

Первый механизм состоит в приложении механического усилия, которое действует на жидкость, когда она выталкивается из баллона через отверстие распылительной насадки в атмосферу.

Второй механизм заключается в испарении сжиженных газов, которые после выхода продукта, бурно испаряясь, дробят жидкость на мельчайшие частицы.

Если пропеллентом служит сжиженный газ, то в зависимости от свойств жидкого продукта и пропеллента различают два случая: 1) продукт и пропеллент совмещаются и 2) продукт и пропеллент не совмещаются.

Первый случай относится чаще всего к растворам на основе органических растворителей, совмещающихся с фреонами (реже на основе воды). При совмещении жидкого пропеллента с жидким продуктом в аэрозольной упаковке возникают две фазы – газовая (смесь насыщенных паров пропеллента и других летучих жидкостей, включенных в рецептуру), которая занимает свободное пространство в упаковке, и жидкая (смесь продукта и жидкого пропеллента). Под давлением газовой фазы жидкая фаза поднимается по сифонной трубке и через клапанное устройство попадает наружу, где пропеллент, бурно испаряясь, дробит жидкость на мельчайшие частицы. Так как продукт с пропеллентом совмещаются, при хранении расслоения жидкости не происходит. В случае распыления эмульсий, где активное вещество является дисперсной фазой, пропеллент должен совмещаться со смесью жидких компонентов состава, образующих дисперсионную среду. При хранении аэрозольных упаковок эмульсии расслаиваются, причем образуются одна газовая фаза и две жидкие. При открытом положении клапана, как и в предыдущем примере, насыщенные пары пропеллента выдавливают эмульсию наружу, где она дробится на мелкие частички.

В обоих случаях газовая фаза, состоящая в основном из насыщенных паров пропеллентов, служит для выдачи жидкой фазы в воздух при открытом положении клапана. Жидкая фаза, состоящая из жидкого продукта и пропеллента, после выдачи из упаковки дробится в воздухе на мелкие частицы, благодаря бурному испарению содержащегося в ней пропеллента.

Размеры распыляемых частиц зависят от количества пропеллента в содержимом баллона, температуры кипения пропеллента, летучести растворителя, температуры окружающей среды, вязкости продукта, конструкции клапана и т. д.

Например, характер распыления при 20 0С в зависимости от количества пропеллента (фреон-12 или смесь фреонов 11 и 12) в жидкой фазе при одной и той же конструкции клапана имеет следующие особенности:

- при содержании пропеллента в аэрозольной упаковке до 30% (от массы) выдача продукта из упаковки осуществляется в виде струи, что используется только в редких специальных случаях;

- при содержании пропеллента от 30 до 50 вес.% получается грубое распыление, которое почти не применяется;

- составы, содержащие от 50 до 60 вес.% пропеллента, употребляются для распыления жидкостей, предназначенных для нанесения на поверхности;

- составы, содержащие от 70 до 90 вес. % пропеллента, используются для распыления жидкостей с целью образования облака из мельчайших капель, которое способно довольно долго удерживаться в воздухе.

Внутреннее давление в упаковке не влияет непосредственно на размер частиц, так как оно определяется не количеством сжиженного газа в баллоне, а давлением его насыщенного пара, которое остается постоянным, пока не будет израсходована последняя капля пропеллента. От внутреннего давления зависит в некоторой степени конус распыления и режим расхода содержимого.

Температура окружающей среды влияет на распыление следующим образом. Во-первых, давление насыщенного пара пропеллента находится в прямой зависимости от температуры, т. е. при понижении температуры – понижается, при повышении — повышается. Во-вторых, растворители улетучиваются быстрее при повышенных температурах, чем при низких. В-третьих, если используются вещества, вязкость которых сильно колеблется с изменением температуры, тогда и размеры образующихся частиц также будут зависеть от изменений температуры. Иногда при повышении температуры содержимое баллона расслаивается. Это явление исчезает при повышении температуры.

Летучесть растворителей также влияет на размеры частиц. Чем более легколетучи растворители, тем дисперсность распыления выше, и наоборот. Конструкция используемых клапанов также определяет дисперсность струи.

Если продукт и пропеллент несовместимы, то в качестве пропеллентов в таких системах применяются сжиженные пропан, бутан, изобутан и другие парафиновые углеводороды. Водный раствор и жидкий пропеллент образуют две отдельные жидкие фазы, где вода образует нижний слой, а парафиновые углеводороды (плотностью 0,5 – 0,6) – верхний слой. Пары пропеллентов образуют газовую фазу.

Такие аэрозольные упаковки перед употреблением не разрешается взбалтывать, т.к. жидкий пропеллент здесь служит только для снабжения парами газовой фазы. Последняя обеспечивает соответствующее давление в упаковке. В отличие от предыдущего случая, здесь характер распыления зависит от внутреннего давления. Пропеллент, не совмещенный с водным раствором, в самом процессе дробления жидкости в воздухе не участвует. Для этой цели применяются специальные конструкции распылительных головок, которые механически дробят струю на мелкие частицы. Характер распыления зависит от силы подачи продукта в головку.

Сжатые газы, используемые для распыления растворов, не обеспечивают выдачу продукта из аэрозольных упаковок, так как по мере работы такой упаковки давление в ней падает и может сравняться с атмосферным раньше, чем весь продукт будет использован. Сжатые газы нерастворимы в воде или растворяются в ней очень мало. Если газ в какой-то степени растворяется в воде, то осуществляется полная выдача продукта из упаковки. Азот, который практически не растворяется в воде, не выдает из аэрозольной упаковки до 10% состава, а закись азота и углекислый газ, которые в небольших количествах растворимы в воде, обеспечивают полную выдачу продукта.

При использовании сжатых газов следует опасаться утечки пропеллента, так как даже незначительная утечка пропеллента может привести к неполной выдаче продукта. При распылении аерозолей с помощью сжатых газов в упаковке имеется только одна жидкая фаза, и перед употреблением не требуется предварительно взбалтывать баллон.

Жидкости, которые при выдаче из упаковки образуют пену, являются водными растворами активного вещества и пенообразователя. Так как пропеллент в этом случае не должен совмещаться с раствором, в подобных составах употребляют фреоны, а также парафиновые углеводороды. Они образуют в данном случае эмульсии, в которых дисперсионной средой является водный раствор, а дисперсной фазой — фреон. Количество пропеллента не превышает 20 вес. %. При хранении эмульсия может расслаиваться, поэтому перед употреблением необходимо аэрозольную упаковку взбалтывать. После попадания эмульсии в воздух, фреон начинает испаряться и пузырьки газа, находящиеся в жидком продукте, постепенно увеличиваясь в объеме, образуют пену, т. е. сравнительно грубую, высококонцентрированную дисперсию паров пропеллента в жидком продукте.

Структура пены зависит, во-первых, от состава, свойств и соотношений растворенных в воде веществ, во-вторых, от соотношения водного раствора и пропеллента и, в-третьих, от давления насыщенных паров последнего. При одинаковом количестве пропеллентов наиболее жесткая упругая пена получается там, где выше всего давление паров.

Пены могут быть устойчивые и неустойчивые. Для получения устойчивых пен применяют стабилизаторы. Прочность и продолжительность существования пены зависит от природы и количества присутствующего пенообразователя, концентрирующегося в результате адсорбции на межфазной поверхности. К типичным пенообразователям для водных пен принадлежат поверхностно-активные вещества, синтезированные на основе спиртов и жирных кислот, а также мыла и мылоподобные вещества, белки и т. д. Для стабилизации пен употребляются различные стабилизаторы. Со временем пленки жидкости между пузырьками пены утончаются вследствие стекания жидкости, пузырьки лопаются, пары пропеллента улетучиваются, и вместо пены остается одна жидкая фаза — раствор пенообразователя в воде.

Выдача продукта в виде пены из аэрозольной упаковки осуществляется при помощи специальных распылительных головок.

Пасты при выдаче из аэрозольных упаковок приобретают форму различных конфигураций в зависимости от конструкции сопла распылительной головки. В качество пропеллента здесь применяют сжатые газы, например, азот, закись азота, углекислый газ и т. д.

Растворимость этих газов в пастах незначительна, сжатые газы служат только для выдачи паст из упаковки, при этом с продуктом не происходит никаких превращений, и в упаковке имеется двухфазная система.

6. Применение аэрозолей в медицине

6.1 Аэрозоли как лекарственная форма

Аэрозоли, как лекарственная форма, являются системой, в которой лекарственные и вспомогательные вещества находятся под давлением пропеллента в аэрозольном баллоне, герметически закрытом клапаном. При этом аэрозоли представляют собой двухфазные (газ и жидкость) или трехфазные (газ, жидкость и твердое вещество или жидкость) системы, в которых лекарственные и вспомогательные вещества могут находиться в растворенном, эмульгированном состоянии или в виде суспензии.

Препараты из аэрозольной упаковки получают в виде диспергированных в газовой среде жидких и твердых частиц, пен и пленок. Они предназначаются для ингаляций, нанесения на кожный покров, введения в полости тела.

Аэрозольная лекарственная форма имеет ряд преимуществ перед другими лекарственными формами (мазями, кремами, растворами, настойками), вследствие следующего:

- благодаря высокой дисперсности аэрозольных частиц достигается быстрое и глубокое проникновение в ткани, полости, складки; при этом в значительной степени повышается фармакологическая активность препарата;

- при вдыхании аэрозоля препарат не претерпевает тех изменений, которые имеют место при приеме внутрь, т. е. отсутствуют факторы воздействия на препарат желудочного и кишечного сока с их активными ферментами, барьер печени, потери лекарственного соединения;

- обеспечивается микробная чистота лекарственных препаратов в процессе всего времени использования;

- лекарственные вещества защищены от вредного воздействия окружающей среды;

- аэрозольная упаковка обеспечивает выход определенной дозы лекарственного препарата;

- аэрозоли имеют также ряд преимуществ перед инъекцией лекарств подкожно, внутримышечно и внутривенно; прежде всего отсутствует фактор боли;

- не нарушаются важные функции биологических поверхностей – термовлаго-газообмен, отсутствует парниковый эффект;

- обеспечивается экономичность, эстетичность, удобство применения.

6.2 Аэрозольная рецептура

Активные, или лекарственные, вещества являются основной частью аэрозольной рецептуры, обеспечивающей лечебный эффект. Лекарственные препараты всех фармакологических групп могут быть использованы в качестве активных веществ.

В качестве растворителей, использующихся в производстве аэрозольных упаковок, применяются вода, спирт этиловый, жирные масла растительного и животного происхождения, минеральные масла, глицерин и др. Они служат для получения раствора активных веществ, совмещающихся с пропеллентами.

Вспомогательные вещества предназначены для обеспечения оптимальной формы выдачи лекарственного вещества. С помощью вспомогательных веществ аэрозольные препараты могут быть получены в виде раствора, мази, эмульсии, линимента, пластической пленки, пасты, пены.

В качестве вспомогательных веществ используются поверхностно-активные вещества всех трех классов: анионоактивные, катионоактивные и неионогенные. Это четвертичные аммониевые основания, сложные эфиры на базе высших и низших гликолеи. Первичные алифатические амины, различные производные ланолина, сульфированные минеральные и растительные масла, оксиэтилированные спирты, амиды, амины, твины, спаны, эфиры на базе глицерина, этилолеат, кремофор, кремолан, триэфиры пентаэритрита, микрокристаллическая целлюлоза лаураты и миристаты триэтаноламина и многие другие.

Также в качестве вспомогательных веществ используются пленко-образователи (производные целлюлозы, акриловой кислоты и др.), корригенты (сахар, лимонная кислота, сорбит, эфирные масла, тимол, ментол), консерванты (нипагин, сорбиновая и бензойная кислоты, бензоат натрия, этоний, катамин АБ и др.), антиоксиданты (бутилокситолуол, витамин Е, лимонная кислота и др.).

К веществам, входящим в состав аэрозольной упаковки, относятся пропелленты (эвакуирующие газы), наиболее часто применяемыми пропеллентами в аэрозольных рецептурах являются фреоны, азот, углерода диоксид.

Фреоны (11, 12, 114, С-318) в местной терапии нередко перестают играть роль нейтральных веществ - носителей и могут давать самостоятельный терапевтический эффект, но могут действовать и отрицательно как раздражители.

Фреон-11 (трихлорфтормстан CC13F). Широко применяется в производстве аэрозольных упаковок в качестве вспомогательного пропеллента в смесях с пропеллентами высокого давления. Он является широким растворителем, но вещества, содержащие азот, имеют в нем ограниченную растворимость. Чем выше относительная молекулярная масса азотсодержащих веществ и содержание атомов азота в молекуле, тем меньше их растворимость. В водных растворах фреон-11 не употребляется.

Фреон-12 (дихлордифторметан CCI2F2). Пропеллент высокого давления и поэтому используется в большинстве случаев в смесях с фреоном-114, фреоном-11 и др. Он химически инертен, нетоксичен, термостоек н не коррозирует металлических сплавов (за исключением латуни и сплавов магния). Является хорошим растворителем и неограниченно совмещается при комнатной температуре со многими органическими растворителями.

Фреон-114 (дихлортетрафторэтан С2С12F4). По сравнению с другими фреонами является плохим растворителем. С гликолями и сложными эфирами он совмещается ограниченно. Однако благодаря высокой химической стабильности нашел широкое применение в производстве аэрозольных упаковок. Единственное, что ограничивает его применение, - высокая стоимость.

Фреон С-318 (октафторциклобутан C4F8). Нетоксичен и является самым инертным в химическом отношении фреоном из всей группы фторхлорзамещенных углеводородов. Фреон С-318 не имеет запаха, вкуса, негорюч, невзрывоопасен и не подвергается воздействию бактерий. В связи с тем что фреон С-318 является неполярным соединением с высокими относительной молекулярной массой и относительной плотностью, он плохо растворяет как жидкие, так и твердые вещества, поэтому почти не действует на резины и пластмассы.

У всех рассмотренных выше фреонов регламентируются следующие показатели: содержание влаги, содержание фреона в весовых процентах и соотношение фреонов в смеси, сухой остаток, содержание кислорода в газовой фазе, содержание непредельных соединений, кислотность.

6.3 Производство аэрозолей

Производство аэрозолей включает основные технологические комплексные стадии:

- приготовление концентратов (препаратов из лекарственных и вспомогательных веществ без пропеллента);

- получение смеси пропеллентов;

- заполнение баллонов;

- упаковка и маркировка;

- контроль качества.

К производству аэрозолей предъявляются повышенные требования, поскольку такие производства отличаются повышенной пожаро- и взрывоопасностью, требуют организации складских помещений. К условиям хранения баллонов под давлением также предъявляются особые требования.

Аэрозольные лекарственные формы производятся на заводах в отдельных цехах, где осуществляются три основных комплекса технологических операций: приготовление препаратов (активных веществ), приготовление смеси пропеллентов (эвакуирующих газов) и, собственно, заполнение аэрозольных баллонов.

Приготовление концентратов по заданной рецептуре производится в закрытых реакторах. Готовый препарат из реактора перекачивают или передавливают в сборники, откуда он самотеком или под давлением подается на линию заполнения к аппарату дозировки препарата.

Смеси пропеллентов приготавливаются в специальных помещениях. Технологические операции, связанные с приготовлением пропеллентов, различаются по способу транспортирования пропеллента к линии заполнения.

Транспортирование осуществляется либо с помощью насоса, либо под давлением, создаваемым инертным газом - азотом или парами самих пропеллентов.

Третий комплекс технологических операций - собственно заполнение. Линия заполнения может представлять собой либо серию отдельных полуавтоматов, либо автоматическое оборудование, компактно объединенное в одну линию согласно последовательности технологических операций.

Линии заполнения аэрозольных баллонов классифицируют по производительности: 1) малой мощности (2-5 млн. уп. в год); 2) средней мощности (10-15 млн. уп. в год); 3) большой мощности (20 млн. уп. и более в год).

На линиях большой и средней мощности устанавливается высокопроиз-водительное автоматическое оборудование. Линии малой мощности могут быть как автоматизированными, так и поточными, с использованием ручного труда.

Технологическая схема производства аэрозольных упаковок на линии средней мощности, а также схемы некоторых автоматов представлены на рисунке 3.

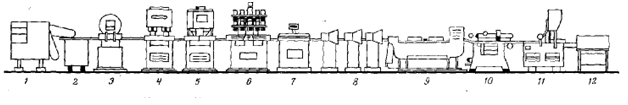


Рис. 3

Операции по заполнению аэрозольных баллонов осуществляются следующим образом.

Пустые баллоны подают к автомату - питателю вибрационного механического типа 1. Из автомата-питателя баллоны, ориентированные горловиной вверх, поступают на приемный стол транспортера 2, где накапливаясь, обеспечивают непрерывность подачи их на линию.

С приемного стола баллоны поступают на центральный транспортер и перемещаются к автомату для продувки 3. Для дозирования и разлива жидких препаратов в баллоны на линии установлен автомат роторного типа 4.

Препарат по трубопроводу непрерывно подается к автомату. Затем в перемещающийся по центральному транспортеру баллон вручную вставляют клапан с трубкой. Закрепление клапана производится на автомате роторного типа 5. Для заполнения баллона пропеллентом и его дозировки также служит автомат роторного типа 6. Пропеллент под давлением подается к автомату по трубопроводу.

Правильность наполнения проверяют на автоматических весах 7. Допускается выборочная проверка на электронных весах. Упаковки с отклонениями от требуемой массы удаляют с транспортера.

Проверенные упаковки поступают на полуавтомат для проверки работы клапанного устройства 8, а затем на полуавтоматическую установку для проверки баллона и клапана на герметичность 9, которая представляет собой ванну с водой при температуре (40-50) °С. Герметичность упаковок определяют визуально. При появлении пузырьков оператор удаляет упаковку из ванны.

Из сушильной камеры упаковки по транспортеру и специальном переходу поступают на наклонный лоток загрузки, который ориентирует упаковку в горизонтальное положение и прокатывает через этикетировочный автомат 10. Затем упаковки снова ориентируются в вертикальное положение лотком и подаются на автомат 11, где на корпус клапана надевается предохранительный колпачок.

При дальнейшем перемещении упаковка проходит через счетчик готовых изделий и поступает на упаковочный стол 12. Упаковка готовых изделий в тару для транспортировки осуществляется вручную и складывается из следующих операций: проверки работы клапана, надевания защитного колпачка, наклейки этикетки, укладки в пеналы инструкции, баллона и распылителя, обандероливания пенала, отправки готовой продукции на склад. При транспортировке коробки и ящики с препаратами следует оберегать от ударов, падения, механических повреждений.

Хранят аэрозольные упаковки при температуре не выше 40 °С.

6.4 Использование аэрозолей в современной медицинской практике

Аэрозольтерапия (греч. аer воздух + лат. sol[utio] раствор + греч. therapeia лечение) - метод физиотерапии, заключающийся в применении с лечебной целью лекарственных и биологически активных веществ, распыленных в воздухе аэрозолей.

Аэрозольная терапия часто является наилучшим способом доставки лекарств в дыхательный тракт. При помощи аэрозолей лекарства попадают непосредственно на пораженные участки, при этом во время применения малых доз становится меньшим побочный эффект.

К аэрозольным препаратам, заменяющим лекарства для внутреннего употребления, относится обширная группа аэрозолей, получивших название ингаляционных. Они выделяются из аэрозольной упаковки в форме раствора или порошка. Размер аэрозольных частиц 0,5 - 10 мкм. Широкому внедрению ингаля-ционных аэрозолей способствовал прямой контакт действующих веществ с патологическими объектами и достижение терапевтического эффекта при значительно меньших дозах, чем при использовании этих же медикаментов в других лекарственных формах.

Лекарственные средства в форме аэрозолей отличаются повышенной фармакологической активностью за счет резкого увеличения активной поверхности. Так, 1 мл жидкости, превращенной в аэрозоль, образует 15 000 000 мельчайших капель с суммарной площадью поверхности 1,2 м2. Аэрозоли лекарственных веществ, вводимые в дыхательные пути, действуют на их слизистую оболочку и рецепторный аппарат, усиливая функцию мерцательного эпителия, секрецию слизистых желез, снижая тонус гладкой мускулатуры бронхов, улучшая функцию внешнего дыхания, оказывая благотворное влияние на состояние центральной нервной системы и сердечно-сосудистой системы. При ингаляции аэрозолей существенное значение имеет воздействие вдыхаемых веществ на рецепторы обонятельного нерва. Известно, что приятные для человека запахи действуют успокаивающе на нервную систему, могут снижать артериальное давление и улучшать самочувствие больных.

Для того, чтобы лекарственный препарат попал в дыхательные пути дистальнее ротоглотки, большинство распыляемых частиц должны иметь размеры 2-5 мкм. Терапия ингаляционными препаратами (в основном глюкокортико-стероидами) является ведущим методом лечения у больных бронхиальной астмой. Она, в отличие от системной терапии, позволяет препаратам в необходимой концентрации достигать легких при малом системном воздействии. Учитывая, что распространенность этого заболевания во всем мире растет (в Европе по меньшей мере 25 млн. астматиков) и то, что доля дозированных ингаляционных аэрозолей составляет примерно 80% от общего количества применяемых ингаляционных устройств и по прогнозам Международного консорциума фармацевтических аэрозолей до 2010 г. потребление дозирующих ингаляторов будет увеличиваться на 5 % ежегодно, становится понятной востребованность такой лекарственной формы, как аэрозоль.

В состав аэрозолей для внутреннего употребления входят средства для лечения легочных и простудных заболеваний, симптоматические средства, облегчающие приступы бронхиальной астмы, приступы удушья при эмфиземе легких и спазмах бронхов, а также многочисленные средства для лечения заболеваний внутренних органов и заменяющие соответствующие инъекции.

В качестве активных веществ в ингаляционных аэрозолях используются кортикостероиды, антибиотики, препараты сердечных гликозидов, нитрофураны, сульфаниламиды, эфирные масла, различные антисептики и многие другие. Например, препарат «Ингалипт» представляет собой водный раствор сульфаниламидов, антисептиков, корригентов и эфирных масел. Препараты «Эвкамен» и «Каметон», предназначенные для лечения катаров верхних дыхательных путей, включают ментол, эквалиптовое, камфорное, касторовое и оливковое масла, спиртовой раствор фурацилина и хлорэтон.

Создана аэрозольная форма «Эфедрола», ранее выпускавшегося промышленностью в форме таблеток.

В числе других препаратов следует назвать сердечные и противоревматические средства, инсулин, диуретики и др. Они с успехом могут заменять инъекционные лекарственные средства, что является чрезвычайно важным в терапии ряда заболеваний.

Фармацевтические аэрозоли для наружного применения занимают важнейшее место среди аэрозольных лекарственных форм и широко используются в дерматологии и хирургии, гинекологии, акушерстве и проктологии. Теоретически и практически все заболевания местного характера можно лечить аэрозольными препаратами, которые могут быть получены в форме раствора, мази, эмульсии, пасты, порошка и пластической пленки.

Специальными областями применения аэрозольных лекарственных форм являются гинекология, акушерство и проктология. Нередко в этих областях имеются те же показания к применению аэрозолей, что в дерматологии и хирургии. Наряду с этим аэрозоли применяются в качестве концетрацептивных средств, для борьбы с вагинальными инфекциями при пуэрперальной инфекции матки, в случае эндометрита.

В качестве активных лекарственных веществ в дерматологических аэрозольных формах используются антибиотики, кортикостероиды, антисептики, анестетики и др.

Самостоятельное значение в практике лечения ожогов приобрели аэрозольные препараты, обеспечивающие быстроту и равномерность нанесения препарата на раневую поверхность, возможность оказания помощи в максимально ранние сроки после ожога, доступность использования. Хорошие результаты получены при фармакологическом испытании аэрозольного препарата «Фадезин», содержащего антисептические и обезболивающие лекарственные вещества, витамины, рыбий жир. Создан антибиотический аэрозольный препарат «Легратетрин», активными компонентами которого являются левомицетин, грамицидин и тетрациклин. Разработана тенхология получения мазевых аэрозолей с антибиотиками на основе винилина и линетола, а также технология получения суспензионных аэрозолей, содержащих неомицин и тетрациклин в сочетании с кортикостероидами. В настоящее время изучена возможность включения продигиозана в противоожоговые аэрозольные рецептуры.

Применение аэрозолей в форме пластических пленок значительно облегчает лечение ран и особенно ожогов. Пластические пленки в дерматологии могут служить фиксаторами, местными локализаторами, пролонгаторами действия лекарственных веществ, а также для закрытия и защиты раны от контактной инфекции из воздуха и инфицирования ее окружающей кожей.

Разработаны рецептуры на основе поливинилбутиральйода для обработки операционного поля, а также на основе поливинилпирролидона и поливинилбутираля для закрытия донорских участков и фиксации кожного лоскута при пластических операциях, С целью профилактики пиодермии разработан препарат «Неотизоль», включающий в свой состав неомицин и образующий на поврежденной поверхности прозрачную пленку. Для защиты кожи, подготовки операционного поля, закрытия операционных швов разработан аэрозольный препарат «Буметол», в состав которого входят смола БМК-5, фурацилин, линетол, ацетон.

Для уменьшения реактивных явлений и ускорения процесса заживления ран после тонзиллэктомии предложен аэрозольный препарат «Грамезоль», представляющий собой смесь грамицидина, ментола, анестезина и этилового спирта.

Выводы

Объектом изучения данного курсового проекта являются аэрозоли.

В курсовом проекте представлена классификация аэрозолей, показано устройство аэрозольной упаковки, указаны типы использующихся пропеллентов, их взаимодействие с продуктом и влияние на характер распыления, дисперсность струи.

Описан аэрозоль как лекарственная форма, показаны преимущества аэрозольной формы перед другими лекарственными формами (мазями, кремами, растворами, настойками). Приведены аэрозольные рецептуры, применяемые активные, или лекарственные, вещества, вспомогательные вещества, пропелленты, использующиеся в производстве аэрозольных препаратов.

Значительное место в курсовом проекте уделено технологии производства аэрозольных препаратов. Показано использование аэрозолей в различных областях народного хозяйства, особое внимание уделено применению аэрозольных препаратов при лечении ряда заболеваний: бронхиальной астмы, эмфиземы легких, спазмов бронхов, других легочных и простудных заболеваний, а также при лечении ожогов, ран, при пластических операциях, использованию аэрозолей в дерматологии и хирургии, гинекологии, акушерстве и проктологии. Теоретически и практически все заболевания местного характера можно лечить аэрозольными препаратами, которые могут быть получены в форме раствора, мази, эмульсии, пасты, порошка и пластической пленки. Показано значение аэрозольных препаратов в современной медицинской практике.

Список использованной литературы

1. Авдеев С.А. Заболевания дыхательных путей. Фармацевтический вестник № 5, 2000. - 13-15 с.

2. Авдеев С.Н. Использование небулайзеров в клинической практике. – М.: Медицина 2005. – 321 с.

3. Ажихин И.С., Гандаль В.Г. Избранные лекции по курсу технологии лекарств заводского производства. – М.: Медицина, 1992. –124 с.

4. Аничков С.В., Беленький М.Л. Учебник фармакологии. – Л.: Медицина, 1968. -472 с.

5. Башура Г.С. Большие заслуги маленького аэрозоля. – М.: Мир, 2002, - 268 с.

6. Башура Г.С., Ефоян А.С. Фармацевтические аэрозоли: научные разработки и организация производства. – М.: Медицина, 1998. – 236 с.

7. Боголюбов В.М. Аэрозоли и электроаэрозоли в лечении неспецифических заболеваний органов дыхания.— М.: Медицина, 1981.— 62–68 с.

8. Власенко М.А. Проблемы и перспективы применения аэрозольных нитропрепаратов. Провизор № 6, 2002. - 11-15 с.

9. Грядунова Г.П., Иванова Л.А. – М.: Медицина, 1991. – 544 с.

10. Державна Фармакопея України. 1 вид. Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – Харків: РІРЕГ, 2001.

11. Запанец И.А., Бездетко Н.И. Фармацевтическая опека больных с простудными заболеваниями. Провизор № 9, 2002.- 21-24 с.

12. Лавренова Г.В., Шапаренко Г.А. Аэрозольные лекарственные вещества в отоларингологии.— К., 1987.— 169 с.

13. Муравьев И.А. Технология лекарственных форм. – М.: Медицина, 1988. с - 480.

14. Медников Е.А. Турбулентный перенос и осаждение аэрозолей. - М.: Медицина, 1992. – 422 с.

15. Навашин С.М., Фомина И.П. Рациональная антибиотикотерапия. – М.: Медицина, 1982 – 496 с.

16. Ничипуренко О.Н. Ингаляционная фитотерапия при воспалительных заболеваниях органов дыхания. Провизор №2, 2004.- 7-12 с.

17. ОСТ 91500.05.001-00 «Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения»

18. Райст П. Аэрозоли. - М.: Мир, 1997. – 397 с.

19. Синев Д.Н., Гуревич И.Я. Технология и анализ лекарств. – Л.: Медицина, 1989. - 367 с.

20. Спурный К.Н., Йех Ч. Аэрозоли. – М.: Атомиздат, 1989. – 256 с.

21. Стожковская В.И. Новости фармации и медицины. Новости фармации и медицины № 6, 1994. - 24-27 с.

22. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Антибиотики: клиническая фармакология. – Смол.: Амипресс 1994. - 208 с.

23. Терешкина О.И., Павлов В.М. Разработка проекта общей фармакопейной статьи «Аэрозоли». Фармация № 8, 2005. - 3-7 с.

24. Технология лекарственных форм: Учебник в 2-х томах. Том 2 / Бобылев Р.В., Чуешов В.И., Чернов М.Ю., Хохлова Л.Н.Технология лекарств. Учебник в 2-х томах. - Х.: МТК – книга; НФАУ, 2001. – 716 с.

25. Терминологический словарь. Термины и смысловое содержание определений основных понятий в области лекарственных средств и клинической фармакологии. Вып. 1 (часть 1). – М., 1979. – 318 с.

26. Тихонова С.А., Батрак Е.А. Лечение ожогов. Провизор №6, 1999. - 17-21 с.

Фукс Н.А. Механика аэрозолей. – М.: Мир, 1985. – 369 с.

27. Хомякова Л.Г., Зайцева И.Г., Мнушко З.Н., Компанеец Е.И. Аэрозоли для лечения заболеваний органов дыхания. – М.: Медицина, 2003. – 117 с.

28. Эдельштейн В.Г. Основы аэрозолетерапии. – М.: Медицина, 1998. – 437 с.