

Инновационные подходы к технологии препаратов на основе желчегонного сбора

Чучалин В.С., Абрамова Я.И., Шейкин В.В., Теплякова Е.М.

Innovative approaches in the technology of preparations on a basis of cholagogae species

Chuchalin V.S., Abramova Ya.I., Sheykin V.V., Teplyakova Ye.M.

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

© Чучалин В.С., Абрамова Я.И., Шейкин В.В., Теплякова Е.М.

Разработана технология лекарственного средства растительного происхождения, обладающего выраженным желчегонным, спазмолитическим и противовоспалительным действием в виде таблетированной формы на основе стандартизованного экстрактивного комплекса. Разработка является инновационным продуктом и альтернативой официальному растительному сбору (традиционной и несовершенной форме) и представляет собой эффективную технологию извлечения биологически активных веществ из растительного сбора, рациональный состав и технологию его таблетированной формы, методику контроля сырья, полупродуктов и стандартизацию конечного продукта.

Ключевые слова: желчегонный сбор, экстрактивный комплекс, таблетки.

The technology of a tablet form of herbal medicine on the base of a standardized extractive complex is developed. It is possessed of well-defined cholagogae, antispasmodic and anti-inflammatory action. This development is an innovative product, which represent an alternative of officinal plant species (traditional and imperfect form) and constitutes an effective technology of bioactive substances extraction from the plant species. It is a rational mixture and technology of tablet form as well as a control method of raw materials, an intermediate product and a standardization of a final product too.

Key words: cholagogae species, extractive complex, tablets.

УДК 615.322:615.244.014:001.895

Введение

Особенности этиологии, патофизиологического механизма и симптоматических проявлений воспалительного процесса печени и желчевыводящих путей диктуют необходимость создания новых препаратов с поливалентным терапевтическим воздействием на основные звенья патологического процесса, в том числе и на сопряженные системы органов. К такого рода средствам относятся многокомпонентные растительные композиции или сборы. Однако наряду с большим количеством положительных качеств эти лекарственные формы обладают рядом недостатков. Это неполное использование биологически активных веществ (БАВ) растительного сырья, низкий уровень стандартизации и стабильности, неточность дозирования и неудобство применения. Перспективным подходом в решении этой проблемы является перевод

официальных желчегонных сборов в аналогичные по составу суммарные экстракционные препараты, обеспечивающие максимальное извлечение биологически активных веществ, и создание на их основе твердых лекарственных форм [8].

Цель исследования — разработка оптимального состава и технологии твердой дозированной лекарственной формы на основе экстрактивного комплекса желчегонного сбора № 2.

Материал и методы

В качестве объекта исследования был использован официальный желчегонный сбор № 2 (ЖС-2), который в ряду других желчегонных сборов по результатам экспериментальной оценки характеризовался лучшими фармакотерапевтическими параметрами.

Критериями оценки эффективности технологического процесса и качества получаемых продуктов служили общая масса экстрактивных веществ (ЭВ) и содержание основной группы БАВ ЖС-2 — гидроксикоричных кислот (ГКК). По результатам проведенных исследований была предложена методика прямого спектрофотометрического определения этой группы соединений. Методика основана на измерении спектров поглощения водно-спиртовых извлечений ЖС-2 по собственной окраске и проведении расчета суммарного содержания ГКК в пересчете на хлорогеновую кислоту (аналитическая длина волны (327 ± 3) нм). Ультрафиолетовый спектр спиртового экстракта ЖС-2 имеет полосу поглощения с максимумом при (327 ± 3) нм и перегиб в области (290 ± 5) нм, что, несомненно, является специфической особенностью данного экстрактивного комплекса, в силу чего содержание ГКК может служить объективным индикатором при оценке качества препаратов на основе ЖС-2. По результатам аттестационных испытаний доказано, что методика является приемлемой для определения количественного содержания ГКК, характеризуется приемлемыми валидационными параметрами [3].

Технологические параметры растительного сырья рассчитывали по методике, рекомендованной Ю.Г. Пшукковым [9]. Обоснование параметров технологического процесса проводили с использованием математического планирования эксперимента: ортогонального факторного плана типа 2^3 (число факторов — 3, число уровней — 2, число опытов — 8, в трех повторностях) [6].

Сопоставление результатов исследований по влиянию размера частиц сырья осуществляли с применением критерия Ньюмена—Кейлса, т.е. все групповые средние упорядочивали по возрастанию и сравнивали попарно, каждый раз вычисляя значение критерия q . Q сравнивали с критическим (табличным) значением, которое, в свою очередь, зависит от уровня значимости α , числа степеней свободы ν и интервала «стягивающего» сравнения l . Если табличное значение оказалось больше вычисленного, то различия между группами признавались статистически незначимыми.

Подбор базового состава таблетированной лекарственной формы проводили с помощью трехфакторного симметричного дробного плана на основе латинского квадрата первого порядка « 3×4 ». Критериями оптимизации процесса служили коэффициент прочности на разлом по ребру [5] и время распадаемости полученных таблеток. Результаты исследования обрабатывали с ис-

пользованием параметрического F -критерия Фишера. Определяли среднее арифметическое M и стандартную ошибку среднего m . Вероятность ошибочного вывода не превышала 5% ($p < 0,05$).

Для оптимизации времени распадаемости предлагаемых таблеток применяли метод влажной грануляции в режиме дробного внесения части сухого связующего агента непосредственно в готовый регранулированный материал на этапе опудривания перед прессованием (метод с использованием связующего) [4]. Достоверность различий между сравниваемыми парами модельных таблеток соответствующих рядов оценивали с помощью непараметрического критерия Манна—Уитни (при $p < 0,05$ для теста Левена) с поправкой Бонферрони. Различия считались достоверными при $p < 0,05$ [7].

При изучении влияния давления прессования и влажности таблетированной массы на прочность таблеток использовали метод многофакторного регрессионного анализа с расчетом уравнения регрессии, описывающим влияние влажности гранулята и величины давления прессования на прочность таблеток. Значимость и достоверность математической модели рассчитывали по критерию Фишера ($F = 29,08$).

Расчеты проводили с использованием пакета статистических программ Statistica 8.0 for Windows.

Оптимизацию биофармацевтических показателей твердой лекарственной формы проводили с использованием традиционных физико-химических и технологических методов с последующей оценкой качества готового продукта в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи 11-го издания.

Результаты и обсуждение

На начальном этапе исследования установлены технологические параметры растительного сырья ЖС-2. Результаты определений свидетельствуют о том, что сырье обладает малой насыпной массой, высокой поглощаемостью и большим объемом внутреннего сока. Полученные данные позволили сформировать алгоритм последующих исследований, направленных на разработку технологии экстрактивного комплекса.

В рамках разработки режима экстракции проведена комплексная оценка влияния факторов на выход БАВ в извлечение с применением метода математического планирования эксперимента, в частности ортогонального факторного плана типа 2^3 . Известно, что на процесс

экстрагирования растительного сырья значимое влияние оказывают экстрагент, размер частиц сырья и продолжительность экстракции. Параметрами оптимизации при оценке влияния этих факторов служили содержание ЭВ и ГКК в извлечении. Результаты эксперимента свидетельствуют, что наиболее существенное влияние на экстракцию БАВ из ЖС-2 оказывает концентрация спирта этилового в экстрагенте, при этом значительную роль в достижении полноты извлечения, как ЭВ, так и ГКК, играет продолжительность процесса. Размер частиц сырья оказывает самое незначительное влияние как на выход ЭВ, так и на извлечение ГКК. Последний факт, а также отличия анатомо-морфологических характеристик его компонентов побудили к проведению дополнительных исследований в данном направлении. В опытах использовали сырье отдельных компонентов сбора с различным размером частиц (0,5—1; 2—3; 5—7 мм). Результаты экспериментов были сопоставлены по группам с использованием критерия Ньюмена—Кейлса. Полученные данные подтвердили правильность ранее сделанного вывода о незначительной степени влияния размера частиц на выход БАВ. Таким образом, в качестве сырья рекомендуется использовать цельные плоды кориандра, а для таких компонентов исследуемого сбора, как листья, трава и цветки, рациональный размер частиц сырья составляет 3—5 мм.

Учитывая, что эффективная переработка многокомпонентного сырья и высокая концентрация БАВ в целевом продукте, как правило, не может быть обеспечена однократным воздействием экстрагента, следующий этап исследования был посвящен изучению влияния числа ступеней экстракции на выход ЭВ и ГКК. Результаты экспериментальных загрузок показали, что прирост выхода БАВ регистрируется до шестикратной обработки сырья, введение седьмой ступени экстракции к значимому повышению его истощаемости не приводит. Дальнейшее исследование было направлено на поиск оптимального соотношения фаз. Как показали результаты теоретического расчета и проведенных экспериментов, с повышением коэффициента съема готовой продукции при одновременном увеличении числа ступеней экстракции степень истощения сырья значительно повышается.

Таким образом, оптимальное содержание действующих веществ в извлечении достигается при использовании в качестве экстрагента спирта этилового 40%-го в режиме шестиступенчатой экстракции в течение 12 ч и коэффициенте съема готовой продукции 2,0.

При обработке сбора по стандартной методике технологии настоев около 60% ценных БАВ остаются в сырье неизвлеченными. Сравнительная оценка эффективности предлагаемого способа свидетельствует, что содержание ГКК в экстракте в 2 раза превышает их уровень в настое, а истощение сырья по ЭВ выше в 1,6 раза. Доброкачественность полученного предлагаемым способом экстракта по ГКК возрастает с 0,1 до 0,17%. Следовательно, экстракция ЖС-2 предложенным методом может существенно снизить потери БАВ и значительно повысить выход готовой продукции с единицы массы сырья при соответствующем качестве экстракта.

Обеспечение в полном объеме необходимых потребительских характеристик стандартизованного экстрактивного комплекса на основе ЖС-2 предлагаемого средства (точность дозирования, удобство применения, стабильность и др.) предполагало дальнейшую его трансформацию в более совершенную лекарственную форму.

В целях перевода экстракта ЖС-2 жидкого в дозированную лекарственную форму (таблетки) было проведено его концентрирование до консистенции густого экстракта. Экстракт ЖС-2 густой является более концентрированным продуктом и обладает приемлемыми технологическими характеристиками для получения на его основе таблеток с использованием приема гранулирования.

В связи с тем что параметры качества твердых лекарственных форм в той или иной степени зависят от вспомогательных веществ (ВВ) [1], при проведении экспериментов с использованием дробного плана на основе латинского квадрата «3 × 4» из факторов, определяющих процесс гранулирования и последующего прессования таблеток, в качестве объектов исследования выбраны компонентный состав наполнителя (А), вид связывающего агента (В), антифрикционные вещества (С) (табл. 1). Для проверки значимости указанных факторов (А, В, С) по плану эксперимента было исследовано 16 прописей, предусмотренных матрицей планирования. Матрица планирования эксперимента и результаты исследований по подбору ВВ для таблеток представлены в табл. 2. Состав таблеточной массы включал экстракт ЖС-2 густой 41,6%; наполнители — 57,0%; связывающий агент — 0,4%; антифрикционные вещества — 1,0% от массы одной таблетки (0,5 г).

Таблица 1
 Параметры латинского квадрата в определении компонентного состава таблеток ЖС-2

Наполнитель А*	Связывающий агент В	Антифрикционные вещества С
А ₁ (крахмал 5,0 + лактоза 5,0) карбонат магния основной 18,5	В ₁ — 5%-й раствор крахмала водный	С ₁ — тальк
А ₂ (крахмал 5,0 + лактоза 5,0) МКЦ 18,5	В ₂ — 5%-й раствор ПВП спиртовой	С ₂ — кальция стеарат
А ₃ (крахмал 13,05 + лактоза 13,05) аэросил 2,5	В ₃ — 5%-й раствор ПВП водный	С ₃ — магния стеарат
А ₄ (крахмал 14,25 + лактоза 14,25)	В ₄ — вода	С ₄ — кислота стеариновая

Примечание. * — в расчете на 100 таблеток.

Таблица 2
 Матрица планирования эксперимента и результаты исследований по подбору вспомогательных веществ для таблеток ЖС-2

Номер опыта	Фактор			Исследуемый параметр	
	А	В	С	Y ₁ (K _{проч.})	Y ₂ (T _{расп.}), мин
1	A ₁	B ₁	C ₁	0,38	18
2	A ₁	B ₂	C ₂	0,33	25
3	A ₁	B ₃	C ₃	0,32	19
4	A ₁	B ₄	C ₄	0,35	18
5	A ₂	B ₁	C ₂	0,27	24
6	A ₂	B ₂	C ₁	0,28	22
7	A ₂	B ₃	C ₄	0,22	19
8	A ₂	B ₄	C ₃	0,19	17
9	A ₃	B ₁	C ₃	0,26	12
10	A ₃	B ₂	C ₄	0,28	23
11	A ₃	B ₃	C ₁	0,22	20
12	A ₃	B ₄	C ₂	0,19	16
13	A ₄	B ₁	C ₄	0,23	11
14	A ₄	B ₂	C ₃	0,2	15
15	A ₄	B ₃	C ₂	0,16	12
16	A ₄	B ₄	C ₁	0,18	8

Результаты, полученные в ходе дисперсионного анализа, свидетельствуют, что на коэффициент прочности таблеток на разлом по ребру оказывали фактор А — вид наполнителя (76,64%) и фактор В — связывающий агент (15,60%), наименьшее воздействие проявлял фактор

С — антифрикционные вещества (5,11%). Степень влияния неконтролируемых факторов (2,65%) могла быть связана с ошибками измерения. Величина степени влияния К каждого из факторов на распадаемость составляла: K_A = 56,69%; K_B = 25,60%; K_C = 7,09%, в целом контролируемых факторов K_I = 89,39%; неконтролируемых, случайных факторов и ошибок измерений K_{II} = 10,60%. Степень влияния неконтролируемых факторов (10,6%) могла быть связана как с ошибками измерения, так и с неучтенными в данном эксперименте колебаниями давления прессования [2] и показателями влажности таблеточных масс. Эффект фактора С (антифрикционные вещества) на изучаемые параметры признан несущественным, т.е. оказывающим не значимое влияние, ($p > 0,05$) $p = 0,074965$ и $p = 0,347115$. Таким образом, наибольшее влияние на качество получаемых таблеток оказали такие факторы, как наполнитель и связывающий агент, наименьшие изменения прочности и распадаемости таблеток были связаны с антифрикционными веществами.

Ввиду того что значительная часть таблеток дезинтегрировала за достаточно продолжительный промежуток времени, для корректировки распадаемости было решено использовать метод дробного введения части связующего в виде сухого порошка в готовый регранулированный материал на этапе опудривания перед прессованием. Для этого при гранулировании ряда модельного состава № 1—3 добавляли все количество связующего агента в виде раствора непосредственно в таблетлируемую массу, а при гранулировании ряда модельного состава № 4—6 использовали дробный способ его введения. В качестве модельных составов использованы прописи таблеток, отобранные по результатам их испытаний (табл. 3).

Критериями оценки полученных гранулятов служили сыпучесть и объемно-технологические характеристики: насыпная масса, прессуемость, коэффициент уплотнения.

Полученные данные свидетельствуют, что раздельное добавление сухого связующего агента при грануляции существенно не влияет на фракционный состав и прессуемость, однако уменьшает насыпную массу гранулятов, увеличивает сыпучесть (кроме модельного состава № 2) и коэффициент уплотнения (кроме модельного состава № 3).

Для выявления характера влияния предлагаемого приема проведено попарное сравнение групп модельных таблеток ЖС-2 по значениям коэффициента прочности на разлом по ребру и времени распадаемости с применением критерия Манна—Уитни.

Таблица 3
 Модельные составы таблеток густого экстракта ЖС-2, приготовленные с использованием приема влажной грануляции

Ингредиенты	Составы моделей (масса, г)					
	1	2	3	4	5	6
Густой экстракт ЖС-2	20,8	20,8	20,8	20,8	20,8	20,8
Картофельный крахмал	5,00	5,00	13,05	3,50	5,00	13,05
Молочный сахар (лактоза)	5,00	5,00	13,05	5,00	5,00	13,05
Карбонат магния основной	16,20	—	—	16,20	—	—
МКЦ	—	18,45	—	—	18,45	—
Аэросил	—	—	2,50	—	—	2,50
Вода очищенная	2,50	—	—	2,50	—	—
ПВП в 5%-м водном растворе	—	0,25	—	—	0,15	—
ПВП (сухой порошок)	—	—	—	—	0,10	—
Крахмала в 5%-й слизи	—	—	0,10	—	—	0,06
Крахмал (сухой порошок)	—	—	—	1,50	—	0,04
Кальция стеарат	0,50	—	—	0,50	—	—
Кислота стеариновая	—	0,50	—	—	0,50	—
Магния стеарат	—	—	0,50	—	—	0,50
Итого на 100 таблеток	50,00	50,00	50,00	50,00	50,00	50,00

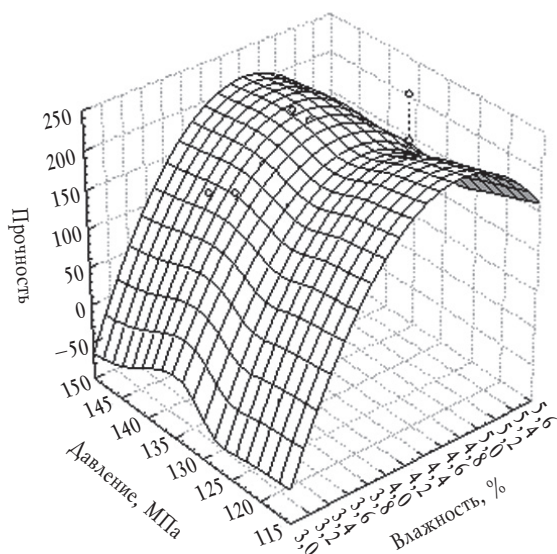
Результаты анализа показывают, что отдельный способ введения связующего вещества значительно влияет на прочность и значимо не влияет на распадаемость таблеток в рядах сравнения модельных составов № 1—4 ($K_{пр} = 0,21$ и $0,31$ ($p = 0,04512$); время распадаемости 17 и 22 мин ($p = 0,58593$)) и модельных составов № 3—5 ($K_{пр} = 0,33$ и $0,02$ ($p = 0,03438$); время распадаемости 11 и 8 мин ($p = 0,05798$)). В то же время в таблетках модельных составов ряда № 2—5 такой технологический прием не влияет на прочность и значительно увеличивает время дезинтеграции ($K_{пр} = 0,20$ и $0,22$ ($p = 3,770115$); время распадаемости 38 и 29 мин ($p = 0,04512$)). Вероятно, это связано с тем, что в паре таблеток модельного состава № 2—5 был использован в качестве связующего ПВП (коллидон 90), характеризующийся оптимальным балансом технологических функций, и достаточно рациональный вид наполнителей (смесь крахмала, лактозы и МКЦ).

В рамках обработки технологического режима также было изучено влияние давления прессования и влажности таблетуемой массы на прочность таблеток. В результате математической обработки экспериментальных данных методом многофакторного регрессионного анализа получено уравнение регрессии, описывающее влияние влажности гранулята X (%) и величины давления прессования Y (МПа) на прочность таблеток Z (Н):

$$Z = -12,40Y - 36,09X^2 + 7,03XY - 0,004XY^2.$$

Значение скорректированного коэффициента детерминации составляет 84,8%, т.е. почти 85% разброса значений относительного среднего объясняет построенная регрессия: коэффициент множественной корреляции R составляет $-0,937605$, коэффициент детерминации $R^2 = 0,879104$. Дисперсионный анализ модели показал, что вклад факторов, включенных в модель, составляет 88% от общей суммы квадратов отклонений прогнозируемого параметра Z , 12% вклада вносят неучтенные (случайные) факторы, что свидетельствует об информационной способности модели. По величине критерия Фишера $F = 29,08$ с уровнем значимости $p = 0,00000$ модель можно считать значимой, достоверной.

Степень влияния изучаемых факторов на прочность, рассчитанная по величине стандартизованных коэффициентов регрессии ВЕТА, составляет для парного влияния влажности и давления (фактор XY) — 41,41%, для квадрата парного влияния влажности и давления (фактор XY^2) — 24,74%, для давления прессования (фактора Y) — 5,42% и для квадрата влажности (фактор X^2) — 13,44%. Таким образом, величина влажности оказывает значительное (13,44%) отрицательное влияние на прочность таблеток, т.е. при увеличении значения влажности прочность уменьшается, а увеличение парного влияния (влажности и давления прессования) существенно (41,41%) увеличивает прочность таблеток в данном интервале значений. Также установлено, что в проводимом исследовании давление прессования не оказывает значительного (5,42%) влияния на прочность. Это можно связать с использованием в эксперименте нагрузок в достаточно узком диапазоне давления 117—144 МПа, относительно небольшой интервал варьирования которого приводит к незначительному, сравнимому с ошибкой отклику процесса [2]. На рисунке представлен вид поверхности отклика Z влияния влажности гранулята X и давления прессования Y на прочность таблеток.



Вид поверхности отклика влияния влажности и давления прессования на прочность таблеток ЖС-2

Анализ полученных результатов также свидетельствует о том, что введение в состав таблетированной массы аэросила ухудшило качество таблеток: таблетки получались не соответствующими норме по высоте. Кроме того, у таблеток модельного состава № 6 по сравнению с группой № 3 в 16 раз ухудшилась прочность ($K_{пр}$ соответственно 0,02 и 0,33), что послужило основанием для исключения из дальнейших исследований ряда таблеток модельного состава № 3—6, содержащих в качестве наполнителя аэросил.

При сравнении таблеток модельных составов в ряду групп № 2—5, в которых в качестве связующего применяли ПВП, а в качестве наполнителя — смесь крахмала, лактозы и МКЦ, с рядом групп № 1—4, в которых смесь наполнителей включала крахмал, лактозу и магния карбонат и увлажнялась водой очищенной, пришли к выводу, что для дальнейшего усовершенствования целесообразно использовать таблетки модельного ряда № 4. Таблетки указанной группы характеризовались более высокой прочностью при меньшем времени распадаемости, и, кроме того, это достигалось использованием в качестве увлажнителя более простого и доступного агента — воды очищенной.

Дальнейшая оптимизация состава таблеток по времени их распадаемости осуществлялась за счет применения разрыхлителей, в качестве которых ис-

пользованы полипласдон — полимер на основе поливинилпирролидона (пропись № 7) и примоджель — нерастворимая натриевая соль гликолята крахмала (поперечно-связанного частично-окисленного 0-карбоксиметилированного картофельного крахмала) (пропись № 8). Введение в состав прописи этих агентов позволило существенно увеличить скорость дезинтеграции таблеток.

Комплексная оценка таблеток модельных составов № 7 и 8 с использованием типовых параметров качества (описание, средняя масса, прочность на истирание, содержание действующего вещества, распадаемость) и биофармацевтических критериев свидетельствует, что наиболее оптимальным составом характеризуются таблетки, приготовленные по прописи № 8 (супердезинтегрант — примоджель). Они в отличие от таблеток модельного состава № 7 обладают удовлетворительными органолептическими характеристиками («описание») и более высокой степенью фармацевтической доступности (степень высвобождения действующего вещества по тесту «растворение» через 45 мин превышала более чем на 10% соответствующий показатель у таблеток с полипласдоном).

Таким образом, в результате проведенных исследований обоснованы рациональный состав и технология таблеток ЖС-2:

- густой экстракт ЖС-2 — 0,208;
- картофельный крахмал — 0,05;
- молочный сахар (лактоза) — 0,05;
- карбонат магния основной — 0,112;
- примоджель — 0,05;
- вода очищенная — 0,025;
- кальция стеарат — 0,005;
- итого — 0,5.

Проведенные исследования биодоступности таблеток ЖС-2 в опытах *in vivo* показали, что действующие вещества из таблеток высвобождаются достаточно полно и проявляют высокую желчегонную активность по сравнению с настоем ЖС-2, приготовленным по стандартной методике (ГФ XI).

Заключение

В результате выполненных исследований предложены методологические подходы по трансформации желчегонных сборов в более совершенные формы, основанные на приемах математического моделирования

и процессных аналитических технологиях. Разработан способ получения жидкого экстракта ЖС-2, отличающийся более эффективным использованием БАВ растительного сырья по сравнению с водным извлечением, получаемым стандартным методом (ГФ XI). Экспериментально обоснован оптимальный состав и разработана технология таблеток на основе экстрактивного комплекса официального желчегонного сбора № 2, отвечающие требованиям ГФ XI. В рамках предложенного приема оптимизации потребительских характеристик ЖС-2 отработан принцип «сквозной стандартизации» (исходное растительное сырье — промежуточные продукты — готовое лекарственное средство) с использованием научно обоснованных параметров.

Литература

1. Воскобойникова И.В., Авакян С.Б., Сокольская Т.А. и др. Современные вспомогательные вещества в производстве таблеток. Использование высокомолекулярных соединений для совершенствования лекарственных форм и оптимизации технологического процесса // Хим.-фарм. журн. 2005. Т. 39, № 1. С. 22—28.
2. Гаврилов А.С. Методологические аспекты оптимизации биосинтеза субстанций и конструирования составов твердых лекарственных форм: дис. ... д-ра фарм. наук. Екатеринбург, 2004. 347 с.
3. ГОСТ Р ИСО 5725-2-2002. Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений. Часть 2. Основной метод определения повторяемости и воспроизводимости стандартного метода измерений. М.: Изд-во стандартов, 2002. 42 с.
4. Коллидон®. Поливинилпирролидон для фармацевтической промышленности. Пер. с англ. под ред. д-ра фарм. наук К.В. Алексева. BASF. 6-е изд. Germany, 2001. 130 с.
5. Махкамов С.М. Основы таблеточного производства. Второе издание. Ташкент: «ФАН», 2004. 146 с.
6. Минина С.А., Каухова И.Е. Химия и технология фитопрепаратов: учебное пособие. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 560 с.: ил.
7. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. М.: МедиаСфера, 2002. 312 с.
8. Самылина И.А., Баландина И.А. Пути использования лекарственного растительного сырья и его стандартизация // Фармация. 2004. № 2. С. 39—41.
9. Теоретические основы производства жидких экстрактов методом реперколяции с законченным циклом: методические рекомендации / сост. И.А. Муравьев, Ю.Г. Пшуков. Пятигорск, 1985. 50 с.

Поступила в редакцию 15.04.2011 г.

Утверждена к печати 01.06.2011 г.

Сведения об авторах

В.С. Чучалин — д-р фарм. наук, зав. кафедрой фармацевтической технологии СибГМУ (г. Томск).

Я.И. Абрамова — аспирант кафедры фармацевтической технологии СибГМУ (г. Томск).

В.В. Шейкин — канд. фарм. наук, ассистент кафедры фармацевтической технологии СибГМУ (г. Томск).

Е.М. Теплякова — канд. фарм. наук, ст. преподаватель кафедры фармацевтической технологии СибГМУ (г. Томск).

Для корреспонденции

Абрамова Яна Ильинична, тел. 8-913-800-6204; e-mail: ana2570@mail.ru