

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Воронежский государственный медицинский университет
имени Н.Н. Бурденко»

фармацевтический факультет
кафедра организации фармацевтического дела, клиническая фармация и
фармакогнозия

Реферат на тему:
Вспомогательные вещества, применяемые в качестве
стабилизаторов, консервантов

Выполнила:
студентка 402 группы
фармацевтического факультета
Байбакова М.К.
Проверила: Кушнир А.Ю.

Воронеж 2023

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
Требования к вспомогательным веществам и их применение в аптеке.....	4
Классификация и номенклатура вспомогательных веществ.....	7
Формообразующие вещества и стабилизаторы.....	9
Консерванты.....	14
Заключение.....	15
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	18

ВВЕДЕНИЕ

Вспомогательные вещества (ВВ) в фармацевтической технологии играют важную роль в создании новых высокоэффективных и безопасных лекарственных средств. Вспомогательные вещества - это дополнительные вещества, используемые для изготовления лекарственной формы, разрешенные для медицинского применения с целью придания или сохранения определенных свойств лекарственного препарата [1]. Они являются одним из важных биофармацевтических факторов, способных изменять (усиливать, ослаблять, искажать) действие основного (лекарственного) вещества.

Требования к вспомогательным веществам и их применение в аптеке

Для создания лекарственной формы практически во всех случаях необходимо применение того или иного вспомогательного вещества. Более того, благодаря успехам синтетической химии и лекарствоведения созданы препараты гормонального или аналогичного типа действия. Разовые дозы таких препаратов составляют миллиграммы или даже доли миллиграммов, а это приводит к необходимости обязательного использования вспомогательных веществ в лекарственной форме и усиливает их роль в фармакокинетике лекарственного вещества.

Вспомогательные вещества используются в фармацевтической практике для улучшения технологических или терапевтических свойств различных лекарств, и их применение в производстве лекарств и в медицине непрерывно возрастает.

В настоящее время в качестве вспомогательных веществ используются растворители; вещества, увеличивающие вязкость; стабилизаторы; консерванты; корригирующие вещества; красящие вещества и т.д. Создание лекарственных форм почти невозможно без применения этих веществ.

Часто вспомогательные вещества используются для стабилизации эмульсий, для повышения вязкости мазей, суппозиторных основ и суспензий. К веществам, увеличивающим вязкость, относят продукты природного и синтетического происхождения. Применение веществ, увеличивающих вязкость, улучшает проведение технологических процессов и повышает товароведческие показатели лекарств.

Повышение стойкости действующих веществ в готовых лекарствах достигается двумя методами: физическим и химическим. Физический метод основан на защите лекарственных веществ от неблагоприятных воздействий внешней среды, а также на использовании высокочистых ингредиентов и вспомогательных веществ и аппаратуры.

Для резкого угнетения процессов разложения препаратов вследствие связывания различных химических соединений, активирующих деструкцию лекарственных веществ и присутствующих в растворе в ничтожных количествах или переходящих в раствор из материалов упаковки, например стекла, используются стабилизаторы.

Так для связывания щелочных компонентов стекла, вымываемых в раствор, широко применяют слабые растворы минеральных кислот, чаще всего – хлористоводородной. Таким способом удается значительно повысить стабильность большой группы препаратов, являющихся солями сильных кислот и слабых оснований.

Вспомогательные вещества, способные предотвратить разложение действующих ингредиентов в лекарствах, могущие произойти вследствие жизнедеятельности микробов и грибов, называются консервантами. С современной точки зрения применение этой группы вспомогательных веществ требует особой осторожности и повышенного внимания из-за реальной опасности их для организма человека.

Для детей в качестве консервантов применяют смеси сахарного сиропа с небольшим количеством этанола или натрия бензоата. В ряде случаев консерванты обладают не только антимикробной активностью, но и увеличивают биологическую доступность лекарственного препарата. [5]

Вспомогательные вещества являются вспомогательными ингредиентами почти всех лекарственных препаратов и при использовании вступают в контакт с органами и тканями организма, поэтому к ним предъявляются определенные требования:

- вспомогательные вещества должны соответствовать медицинскому назначению лекарственного препарата, то есть обеспечивать проявление надлежащего фармакологического действия лекарственного средства с учетом его фармакокинетики;
- вспомогательные вещества не должны оказывать влияния и изменять биологическую доступность лекарственного средства;
- используемые количества вспомогательных веществ должны быть биологически безвредны и биосовместимы с тканями организма;
- вспомогательные вещества не должны оказывать алергизирующего и токсического действия;
- необходимо соответствие формообразующих свойств вспомогательных веществ изготавливаемой лекарственной форме. Вспомогательные вещества должны придавать лекарственной форме требуемые свойства: структурно-механические, физико-химические и, следовательно, обеспечивать биодоступность;
- вспомогательные вещества не должны оказывать отрицательного влияния на органолептические свойства лекарственных препаратов: вкус, запах, цвет и др.;
- отсутствие химического или физико-химического взаимодействия вспомогательных веществ с лекарственными веществами, упаковочными и укупорочными средствами, а также материалом технологического оборудования в процессе приготовления лекарственных препаратов и при их хранении. Следствием различных взаимодействий может быть снижение

эффективности, а в отдельных случаях даже проявление токсических свойств лекарственного препарата;

- соответствие степени чистоты вспомогательных веществ и изготавливаемого препарата (как конечного продукта) требованиям предельно допустимой микробной контаминации;

- возможность подвергаться стерилизации, поскольку вспомогательные вещества иногда являются основным источником микробного загрязнения лекарственных препаратов;

- экономическая доступность. Необходимо сокращать список веществ, используемых в пищевой промышленности. [2]

Классификация и номенклатура вспомогательных веществ

Номенклатура вспомогательных веществ, используемых в технологии ЛФ, весьма многочисленна, поэтому с целью систематизации и облегчения дальнейшего их изучения и правильного подбора целесообразна их классификация.

Вспомогательные вещества классифицируются по следующим признакам.

1. По природе (происхождению).
 - 1.1 Природные: органические, неорганические.
 - 1.2 Синтетические и полусинтетические: органические, неорганические, элементоорганические.
2. По размеру (величине молекулы).
 - 2.1 Низкомолекулярные вещества.
 - 2.2 Олигомеры (молекулярная масса менее 10000).
 - 2.3 Высокомолекулярные вещества – полимеры (молекулярная масса более 10000).
3. По функциональной роли в лекарственной форме.
 - 3.1 Формообразователи – носители лекарственных веществ в лекарственной форме (основы, дисперсионные среды, растворители, экстрагенты).
 - 3.2 Стабилизаторы:
 - ингибиторы химических процессов – вещества, предотвращающие гидролиз, окисление, разложение и др.;
 - консерванты – вещества, предотвращающие микробную контаминацию;
 - структурообразователи и стабилизаторы термодинамических свойств системы – вещества, предотвращающие седиментацию, коагуляцию, коалесценцию, агрегацию, конденсацию.
 - 3.3. Солубилизаторы – вещества, способствующие растворению лекарственных веществ.
 - 3.4. Регуляторы высвобождения и всасывания – активаторы всасывания или пролонгаторы.

3.5. Корригены: сиропы, эфирные масла, красители и др. [3]

Формообразующие вещества и стабилизаторы

Эта наиболее многочисленная группа вспомогательных веществ. Их используют в качестве дисперсионных сред (вода или неводные среды) в технологии жидких лекарственных форм, в качестве наполнителей для твердых лекарственных форм (порошки, пилюли, таблетки и др.), основ для мазей и суппозиториев.

Формообразующие вещества дают возможность создавать необходимую массу или объем, придавать определенную геометрическую форму. Среди дисперсионных сред для приготовления жидких лекарственных форм наиболее часто используется вода (очищенная или для инъекций), в качестве неводных растворителей – этанол, глицерин, масла жирные, вазелиновое масло, полиэтиленоксид, пропиленгликоль, этилолеат, силиконовые жидкости (эсилон), бензил – бензоат и другие.

В последние годы внимание привлекают силиконовые жидкости – производные кремния. Они не окисляются, не подвергаются действию агрессивных сред, обладают гидрофобными свойствами, термостойки, не смешиваются с водой, этанолом, глицерином. Силиконы совместимы с компонентами мазей (вазелином, парафином, маслами растительными). В эсилонх хорошо растворяются ментол, камфора, фенол. Их также используют для силиконизирования стеклянной тары с целью повышения химической и термической стойкости.

Для изготовления твердых лекарственных форм вспомогательных веществ (нередко их называют наполнителями) используют сахар молочный или белый, крахмал, тальк, порошки лекарственных растений и их экстракты (сухие) и многие другие компоненты в зависимости от вида лекарственной формы.

В технологии мазей в качестве основ наиболее часто применяют вязкопластичные вещества (вазелин, жиры, силиконовые основы и др.) и гидрофильные (полиэтиленоксидные, крахмально-глицериновые, растворы МЦ и ее производных). Для изготовления суппозиториев используют вещества и их сочетания, как нерастворимые в воде (масло какао, бутироля, масла гидрогенизированные), так и растворимые (желатин, полиэтиленоксиды и др.).

Стабилизаторы. Стабильность – свойство лекарственных средств сохранять исходное качество в течение определенного времени с момента изготовления. Стабилизация помогает обеспечить устойчивость лекарственных форм, представляющих дисперсные системы (растворы, суспензии, эмульсии), лекарственных веществ (химических соединений различной природы) и устойчивость лекарственных препаратов к микробной контаминации.

Стабилизаторы физико-химических систем имеют большое значение для гетерогенных систем (суспензий и эмульсий), используемых в медицинской практике благодаря ценным свойствам: пролонгированность действия лекарственных веществ; осуществимость различных способов введения, в том числе и инъекционного. Так, стабильные суспензии бария сульфата, позволяют своевременно диагностировать изменения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта; эмульсии масла вазелинового необходимы для больных с атонией кишечника, для стимуляции его функции.

Стабилизаторы химических веществ используются в процессе изготовления и длительного хранения лекарственных препаратов. Этот вид стабилизации имеет большое значение для лекарственных форм, подвергающихся различным видам стерилизации, особенно термической. В данном случае используется химический метод стабилизации, который особенно необходим для жидких лекарственных форм. К этой группе стабилизаторов относят регуляторы рН и антиоксиданты.

В качестве регуляторов рН применяют хлористоводородную, винную, уксусную кислоты, натрий гидрокарбонат, натрий гидроксид, буферные системы.

Антиоксиданты – стабилизаторы, тормозящие окислительно-восстановительные процессы. Их применяют в инъекционных растворах, глазных каплях, водных извлечениях, мазях, суппозиториях.

Существуют антиоксиданты как природного, так и синтетического происхождения: производные фенола, ароматические амины, производные серы, кислота аскорбиновая, токоферолы и т. д.

Обычно антиоксиданты применяют в малых концентрациях. В технологии лекарственных форм в последние годы довольно часто используют комплекс стабилизаторов, обладающих синергическим эффектом.

Противомикробные стабилизаторы (консерванты) используют для предохранения лекарственных препаратов от микробного воздействия. Консервирование не исключает соблюдения санитарных правил производственного процесса, которые должны способствовать максимальному снижению микробной контаминации лекарственных препаратов. Консерванты являются ингибиторами роста тех микроорганизмов, которые попадают в лекарственные препараты. Они позволяют сохранить стерильность лекарственных препаратов или предельно допустимое число непатогенных микроорганизмов в не стерильных лекарственных препаратах.

К группе противомикробных стабилизаторов относят спирты, фенолы, органические кислоты, сложные эфиры парагидроксибензойной кислоты, соли четвертичных аммониевых соединений, эфирные масла.

Консервирующим действием обладают и сами лекарственные вещества, например, тимол, кислота салициловая, бензойная, натрий бензоат, гексаметилентетрамин, скипидар.

Из спиртов наиболее часто используют спирт этиловый, бензиловый.

Спирт этиловый (Spiritus aethylicus) – этанол. Для консервирования некоторых эмульсий применяют этанол в количестве 10-12% водной фазы, в галеновых и новогаленовых препаратах – до 20%. Однако наилучшими антисептическими свойствами обладает 70%-ный этанол.

Спирт бензиловый – жидкость с приятным ароматическим запахом и жгучим вкусом. Растворяется в 25 частях воды, одной части 50%-ного этанола. Спирт бензиловый в 0,9%-ной концентрации применяют для консервирования глазных капель, мазевых основ; препаратов радиоактивных изотопов и противоопухолевых веществ.

Эффективным консервантом является хлорбутанолгидрат (Clorbutanolum hydratum), представляющий бесцветные кристаллы с запахом камфары. Он очень мало растворим в воде (1:250), легко растворим в 90%-ном этаноле, маслах жирных и вазелиновом, глицерине. Хлорбутанолгидрат 0,5% концентрации применяется для консервирования экстракционных препаратов, соков свежих растений, органопротекторов.

Активными консервантами являются фенолы (Phenolum). 0,25- 0,5%-ные растворы фенола эффективны для препаратов инсулина, вакцин и сывороток. Однако при местном применении фенол обладает раздражающим действием. Он нередко способствует аллергическим проявлениям. Поэтому фенол не применяют для консервирования мазей, глазных капель, суппозиторияев.

В качестве консервантов широко применяют органические кислоты, например, бензойную и сорбиновую.

Кислота бензойная (Acidium benzoicum) представляет кристаллическое вещество белого цвета со слабым характерным запахом. Обычно применяется в виде натриевой соли, хорошо растворимой в воде. Кислота бензойная и ее соли оказывают сильное действие на дрожжевые грибы, особенно в кислой среде. Кислоту бензойную и ее натриевую соль используют для консервирования сиропов сахарного и лекарственных, суспензий с антибиотиками и других препаратов для внутреннего применения.

Кислота сорбиновая (*Acidum sorbicum*) представляет белый мелкокристаллический порошок со слабым раздражающим запахом и слабокислым вкусом. Она растворима в воде, мало растворима в глицерине, в концентрации до 0,2% - маслах жирных и минеральных, легко растворима – в спирте, эфире, ацетоне; на свету в присутствии кислорода окисляется.

Является наиболее эффективным и биологически безвредным консервантом. Используется для консервирования сиропов и экстрактов, натрия бромида, кальция хлорида, мазей и линиментов. Кислота сорбиновая способствует повышению иммунобиологической активности организма.

Сложные эфиры парагидроксибензойной кислоты - парабены. Метилловый эфир – нипагин и пропиловый эфир – нипазол широко применяются в пищевой, парфюмерной и фармацевтической промышленности. Малая токсичность парабенов позволяет использовать их для лекарственных препаратов для внутреннего применения – сиропов, настоек, отваров, пероральных эмульсий, желатиновых капсул и мазей.

Парабены рекомендуют для консервирования глазных капель. Малая токсичность парабенов позволяет использовать их для лекарственных препаратов внутреннего применения, галеновых препаратов, сиропа сахарного, настоев и отваров, концентрированных растворов, суспензий рентгеноконтрастных, гормональных и противотуберкулезных средств, антибиотиков, пероральных эмульсий. Их вводят в состав желатиновых капсул.

Эфирные масла используют в качестве консервантов для лекарственных препаратов наружного применения (мази, эмульсии, линименты). Эфирные масла, содержащие фенольные соединения – лавровое, укропное, лавандовое, розовое, анисовое, лимонное масло, обладают не только консервирующими свойствами, но и бактерицидной активностью в отношении патогенной микрофлоры кожи, в том числе дрожжей, вызывающих кандидозы.

К стабилизаторам лекарственных форм – гетерогенных дисперсных систем – можно отнести производные метилцеллюлозы, пектины, альгинаты, бентонитовые глины, оксил, твины, спены, другие ПАВ.

Спены – это эфиры сорбитана с высшими жирными кислотами. Спены являются липофильными соединениями. Они растворимы в маслах, этаноле. Образуют эмульсии типа вода/масло.

Твины – моноэфиры полиоксиэтилированного сорбитана (спена) и высших жирных кислот. Твины получают путем обработки пенев этиленоксидом в присутствии NaOH (катализ). Твины растворяются в воде и органических растворителях. В медицине применяется твин–80 – для стабилизации эмульсий и суспензий, в том числе и для инъекционного введения.

Жирсахара – неполные сложные эфиры сахарозы с высшими жирными кислотами (стеариновая, пальмитиновая, лауриновая и др.). Это новый класс ПАВ, в организме распадаются на жирные кислоты, фруктозу и сахарозу. [4]

Пример повышения стабильности ЛП при добавлении консервантов[6]:

Препараты	Капли, сут	Примочки, сут
Без консерванта	3	Свежеприготовленны е
С консервантом	30	10

Консерванты

Под консервантами понимают вещества, способные предотвратить разложение действующих ингредиентов в лекарствах, могущие произойти вследствие жизнедеятельности микробов и грибов. С современной точки зрения применение этой группы вспомогательных веществ требует особой осторожности и повышенного внимания из-за реальной опасности их для организма человека. Дело в том, что используемые с целью подавления жизнедеятельности микроорганизмов в лекарствах консерванты являются общими протоплазматическими ядами и могут обладать аллергическими (канцерогенными и мутагенными) свойствами. Данные токсикологии, ориентирующей на установление и проверку переносимых концентраций консервантов и применение поправки на безопасность (уменьшение в 50 – 200 раз дозы консерванта, не вызывающего явно отрицательного эффекта в течение длительного его применения на животных), совершенно не гарантируют так называемой безвредности того или иного консерванта. [4]

Исследователи во многих странах открывают канцерогенные и мутагенные свойства веществ, которые длительное время считались совершенно безвредными, тем более, что не существует отношения между количеством попадающего в организм канцерогенного вещества и вероятностью возникновения опухоли. Считается недопустимым применять консерванты в лекарствах, когда необходимый эффект может быть получен путем совершенствования технологии изготовления. В частности, с научной точки зрения, вряд ли оправдано введение консервантов для подавления микробной флоры в глазные капли, что рекомендуют многие практические работники. Длительно сохраняющиеся растворы (глазные мази, примочки, промывания и т.д.) можно получить по современной технологической схеме в виде стерильных форм одноразового применения (капсулы). Уже много лет такие глазные лекарства выпускают не только фармацевтические заводы, но и аптеки.

В ГФ в качестве консервантов-антисептиков рекомендуется применять хлорбутанолгидрат 0,05 – 0,5 % (растворы адреналина 0,1 %, коргликона 0,06% и др.); фенол 0,25 – 0,5 % (вакцины, препараты инсулина); хлороформ 0,5 % (различные сыворотки); нипагин 0,1 % (конваллотоксин 0,03 %, строфантин К 0,05%).

Основными требованиями, предъявляемые к консерванту в фармацевтической практике, являются соответствие эмпирическому фактору безопасности и антимикробная активность в течение периода хранения и применения лекарства, хотя и этого явно недостаточно. Так, исследование бензойной кислоты и ее препаратов, десятки лет широко используемых в консервировании лекарств, показало, что даже этот известный препарат обладает коканцерогенными свойствами.

Тем не менее в связи с успехами синтетической химии наплыв веществ, которые обладают свойствами консервантов, продолжается, что требует их классификации.

Классифицируют консерванты исходя из их химической природы.

С этой точки зрения обычно выделяют три группы консервантов:

1. Неорганические соединения.
2. Металлоорганические соединения.
3. Органические соединения.

Неорганические соединения – соли тяжелых металлов, а также борная кислота, натрия тетраборат, перекись водорода и т.д.

Металлоорганические соединения – главным образом препараты ртути – фениртутные соли – для инъекций, глазных капель, мазей; мертиолат – для инъекций, мазей.

Органические соединения – различные спирты (этиловый, бензиловый и др.), фенолы (фенол и др.), кислоты (бензойная кислота и ее натриевая соль, сорбиновая кислота и ее производные), соли четвертичных аммониевых соединений (бензалкония хлорид, бензетония хлорид и др.)

Помимо физиологической опасности, применение консервантов связано с решением ряда биофармацевтических проблем, в частности с возможным изменением активности лекарственных веществ (особенно консервантов, являющихся соединениями четвертичного аммония). Поэтому применение консервантов требует большой осторожности и серьезного всестороннего исследования вопроса, включая его физиологические и биологические аспекты.[5]

Заключение

В настоящее время в мире при производстве лекарственных препаратов используется более 500 наименований вспомогательных веществ и еще больше их смесей. Большая часть из них включена в национальные и межнациональные фармакопеи или национальные справочники. Разработаны и действуют национальные и межнациональные руководства по регулированию производства, дистрибуции и качества вспомогательных веществ на фармацевтических рынках зарубежных стран.

В Реестр лекарственных средств Российской Федерации включено только 63 наименования вспомогательных вещества, при этом часть из них давно не применяется при производстве лекарственных препаратов. В России отсутствует национальная номенклатура вспомогательных веществ, не всегда определены требования к их качеству и контролю, не разработан порядок их регулирования и обращения на фармацевтическом рынке.

Международные фармацевтические организации предложили отнести вспомогательные вещества наряду с фармацевтическими субстанциями к особой градации веществ «для фармацевтического применения» и контроль их качества осуществлять по соответствующим фармакопейным статьям. В настоящее время между ведущими фармакопеями осуществляется гармонизация требований к качеству вспомогательных веществ.

В России до сих пор большая часть вспомогательных веществ контролируется по ГОСТ и ТУ, в которых, как правило, отсутствует указание о возможности применения данного вещества в фармацевтической практике. В последнее время в производстве отечественных лекарственных препаратов часто используются вспомогательные вещества, не имеющие отечественных стандартов качества. Кроме того, отсутствуют методологические принципы их стандартизации.

К вспомогательным веществам относятся различные классы веществ, общим для которых является обеспечение определенных технологических функций при изготовлении лекарственного препарата. Одним из требований к составу лекарственного препарата является функциональная обоснованность применения вспомогательных веществ. Эмпирический подход, используемый для характеристики технологических функций вспомогательных веществ, привел к тому, что в разных странах используются разные термины для обозначения одной и той же функции и наоборот, один термин применяется для обозначения разных механизмов действия веществ. Отсутствие систематизации вышеуказанных функций является существенным препятствием в обосновании применения вспомогательных веществ в составе лекарственного средства.

Направления совершенствования мазей:

1) Расширение ассортимента мазевых основ и их целенаправленный выбор для мазей поверхностного и глубокого действия, для детей и больных. 2) Повышение физической устойчивости суспензионных и эмульсионных мазей путем расширения ассортимента эмульгаторов и загустителей. Повышение микробиологической устойчивости мазей за счет введения консервантов. 3) Совершенствование технологии мазей, особенно суспензионных и комбинированных. Разработка и внедрение средств малой механизации при производстве мазей. Процесс изготовления мазей в условиях аптек может быть в значительной мере механизированным, особенно при их внутриаптечной заготовке. Для одновременного изготовления мазей в условиях аптек массой до 3 кг предназначена установка УПМ-1. Для наполнения туб в аптечных условиях созданы настольные тубонаполнительные машины. После наполнения тубы подвергаются фальцовке к клеймению также с помощью малогабаритных устройств. 4) Разработка объективных методов оценки качества мазей.

В рецептуре аптек мази занимают около 10%. Превалируют прописи на жирных и углеводородных основах. Встречаются почти все типы дисперсных систем. Растет количество усложненных прописей, представляющих собой комбинированные дисперсные системы.

Прописываются мази в развернутом виде (полной прописи) с перечислением всех ингредиентов и с указанием их количеств в единицах массы или в виде сокращенных прописей. Сокращенные прописи мазей допустимы, если назначается официальная мазь или мазь, имеющая условное название и состав, указанные в другой научно-технической документации. В этом случае в рецепте достаточно названия мази и ее количества. Основываясь на разрешении ГФХ, врач может опустить в рецепте название вазелина, если последний является основой мази. В этом случае указываются название мази и концентрация лекарственного вещества или его абсолютное количество.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Фармацевтическая технология. Изготовление лекарственных препаратов : учебник / А. С. Гаврилов. 2010. – 624 с. : ил.
2. Ажгихин И.С. Технология лекарств. 2-е издание перераб. и дополн. – М.: Медицина, 1980 – 440 с.
3. Грецкий В.М. Руководство к практическим занятиям по технологии лекарств. М.: Медицина, 1984 – 351 с.
4. Кондратьева Т.С. Технология лекарственных форм. М.: Медицина, 1991 – 496 с.
5. Кондратьева Т.С. Руководство к лабораторным занятиям по технологии лекарственных форм. М.: Медицина, 1986 – 286 с.
6. Краснюк И.Н. Фармацевтическая технология: Технология лекарственных форм. М.: Издательский центр «Академия», 2004 – 464 с.