Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ′Я УКРАЇНИ

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

На правах рукопису

**ГРУБНИК ІГОР МИХАЙЛОВИЧ**

УДК: 615.453.6:615.252.349.7].012

УДОСКОНАЛЕННЯ СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ВИРОБНИЦТВА

ТАБЛЕТОК АНТИДІАБЕТИЧНОЇ ДІЇ

15.00.01 – технологія ліків та організація фармацевтичної справи

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата

фармацевтичних наук

Науковий керівник:

ПАШНЄВ ПЕТРО ДМИТРОВИЧ,

доктор фармацевтичних наук,

професор

Харків – 2007

**З М І С Т**

|  |  |
| --- | --- |
|  | стор |
| ВСТУП . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . | 5 |
| РОЗДІЛ 1. ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ І СТВОРЕННЯ ТВЕРДИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ ДЛЯ ЙОГО ЛІКУВАННЯ (Огляд літератури) .  1.1. Цукровий діабет і методи його лікування . . . . . . . . . . . . . . . . . .  **1.1.1. Методи лікування цукрового діабету . . . . . . . . . . . . . . . . .**  **1.1.1.1. Пероральні цукрознижуючі засоби...................................**  **1.1.1.2. Фітотерапія при цукровому діабеті................................**  1.2. Cучасний стан технології виробництва таблетованих  лікарських препаратів . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .  1.2.1.Методи отримання таблеток та їх залежність від фізико-  хімічних та фармако-технологічних властивостей  лікарських речовин.......................................................................  1.2.2. Допоміжні речовини у виробництві таблеток.........................  1.2.3. Стадії виробництва таблетованих лікарських форм та  обладнання, що застосовується................................................  1.2.4. Матеріали для захисного та кишковорозчинного плівкового  покриття таблеток та методи їх нанесення...............................  Висновки.................................................................................................... | 10  10  12  14  19  20  21  23  27  29  32 |
| РОЗДІЛ 2. ОБ`ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ...............................  2.1. Характеристика лікарської та допоміжних речовин........................  2.2. Методи оцінки фізико-хімічних та фармако-технологічних  характеристик досліджуваних порошків та таблеток................  2.3. Методи визначення специфічної фармакологічної активності та  токсичності препарату .......................................................................  2.4. Методи оцінки показників якості препарату....................................  **2.4.1.Методи якісного та кількісного визначення лікарських**  речовин у препараті......................................................................... | 34  34  36  40  42  44 |
| **В и с н о в к и..............................................................................................**  РОЗДІЛ 3. ОПТИМІЗАЦІЯ СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ВИРОБНИЦТВА ТАБЛЕТОК ГЛІСУЛЬФАЗИД, ВКРИТИХ КИШКОВОРОЗЧИННОЮ ОБОЛОНКОЮ.............................................  3.1. Вивчення фізико-хімічних та фармако-технологічних  властивостей субстанції - порошку глісульфазиду..........................  3.2. Розробка технології одержання таблеток Глісульфазид методом  прямого пресування.............................................................................  3.3. Переваги методу вологого гранулювання в технології одержання  таблеток Глісульфазид........................................................................  3.4. Вивчення параметрів сушіння грануляту..........................................  3.5. Дослідження впливу залишкової вологості таблеткової маси на  показники якості таблеток Глісульфазид..........................................   * 1. Оптимізація складу та технології нанесення   плівкового покриття на таблетки Глісульфазид............................ | 45  47  47  51  55  60  63  65 |
| **3.6.1. Вивчення фізико-хімічних та реологічних властивостей**  **плівкоутворюючих систем...........................................................**  **3.7. Технологічний процес одержання таблеток Глісульфазид.............**  **3.7.1. Технологія одержання таблеток-ядер..........................................**  **3.7.2. Технологія нанесення плівкового покриття на таблетки..........**  3.8. Дослідження параметрів якості одержаних таблеток.......................  **3.9. Схема валідації технологічного процесу виробництва таблеток**  **Глісульфазид, вкритих кишковорозчинною оболонкою..................**  **В и с н о в к и................................................................................................** | 67  72  73  75  76  79  86 |
| **РОЗДІЛ 4. РОЗРОБКА МЕТОДІВ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ТАБЛЕТОК ГЛІСУЛЬФАЗИД ПО 0,25 г, ВКРИТИХ КИШКОВОРОЗЧИННОЮ ОБОЛОНКОЮ..........................................................................................**  4.1. Методи якісного визначення глісульфазиду в таблетках..............  4.2. Методи кількісного визначення глісульфазиду в таблетках..........  4.3. Розробка методики вивільнення діючої речовини – глісульфазиду  з таблеток, вкритих кишковорозчинною оболонкою.......................  **В и с н о в к и.............................................................................................** | 87  87  87  92  98 |
| РОЗДІЛ 5. ОБГОВОРЕННЯ ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ТА ТОКСИКОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ТАБЛЕТОК ГЛІСУЛЬФАЗИД.....................................  5.1. Гіпоглікемічна активність таблеток Глісульфазид при  одноразовому введенні порівняно з активністю інших  пероральних антидіабетиків...............................................................  5.2. Гіпоглікемічна активність таблеток Глісульфазид при  експериментальному діабеті...............................................................  5.3. Гостра токсичність Глісульфазида у дослідах на мишах та щурах  5.4. Хронічна токсичність таблеток Глісульфазид..................................  **В и с н о в к и...............................................................................................** | 99  99  105  107  108  114 |
| ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ............................................................................. | 114 |
| СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.................................................... | 116 |
| ДОДАТКИ................................................................................................. | 132 |

**В С Т У П**

**Актуальність теми.** Однією з актуальних проблем сучасної фармацевтичної науки є створення високоефективних та малотоксичних антидіабетичних лікарських засобів, які б поєднували у собі різні фармакологічні ефекти, нормалізуючи вуглеводний обмін та впливали на інсулінопродуктуючий апарат підшлункової залози.

Це обумовлено тим, що цукровий діабет є глобальною медико-соціальною проблемою нинішнього тисячоліття, бо розповсюдження цього захворювання набуло епідемічного характеру і посідає одне з головних місць серед причин смертності населення у більшості країн світу.

В наш час для лікування інсулінонезалежного цукрового діабету в якості пероральних лікарських засобів здебільшого застосовуються похідні сульфанілсечовини. Незважаючи на їх ефективність, ці препарати здатні приводити до розвитку вторинної сульфаніламідорезистентності та абсолютної інсулінової залежності при тривалій терапії у значної кількості хворих.

Тому, враховуючи в останні роки стрімке зростання захворюваності на цукровий діабет в Україні, великий інтерес викликає створення нових пероральних антидіабетичних препаратів на основі дикарбонових кислот, здатних поряд з вираженою цукрознижуючою активністю виявляти низьку токсичність, сприяти регенерації бета-клітин інсулінопродуктуючого апарату підшлункової залози та запобігати, таким чином, розвитку інсулінової залежності.

На кафедрі органічної хімії Національного фармацевтичного університету (НФаУ) синтезовано біологічно активну субстанцію – амід бензолсульфогідразиду щавлевої кислоти - глісульфазид, на базі якого і був розроблений та удосконалений новий антидіабетичний препарат у вигляді таблеток, вкритих оболонкою.

**Зв′язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Дисертаційна робота виконана у відповідності з планом науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету (НФаУ) (Хімічний синтез і аналіз біологічно-активних речовин, створення лікарських засобів синтетичного походження, № держ. реєстрації 0103U000475) та проблемної комісії „Фармація” МОЗ України.

**Мета і задачі дослідження.** Метою роботи було удосконалення складу та розробка науково і експериментально обгрунтованої технології виробництва твердої лікарської форми у вигляді таблеток, вкритих кишковорозчинною оболонкою, - Глісульфазид для лікування захворювань інсулінонезалежного цукрового діабету та методів їх аналізу.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні задачі:

- провести аналіз сучасного стану проблеми створення лікарських засобів для лікування цукрового діабету;

- провести дослідження з вивчення фізико-хімічних та фармако-технологічних властивостей субстанції - порошку аміду бензолсульфо-гідразиду щавлевої кислоти;

- провести науково-обгрунтований пошук допоміжних речовин для створення таблетованої лікарської форми;

- удосконалити склад таблеток-ядер та технологію нанесення кишково-розчинного покриття на таблетки – ядра;

- визначити раціональний вид упаковки, вивчити термін придатності та умови зберігання таблеток Глісульфазид, вкритих оболонкою;

- розробити методи контролю якості запропонованого лікарського препарату;

- розробити проекти тимчасового технологічного регламенту виробництва таблеток Глісульфазид та аналітичної нормативної документації;

- провести вивчення специфічної активності та біологічної нешкідливості запропонованого лікарського препарату.

*Об′єкти дослідження* - субстанція - амід бензолсульфогідразиду щавлевої кислоти та таблетки Глісульфазид, вкриті кишковорозчинною оболонкою.

*Предмет дослідження* - склад та технологія виробництва лікарського препарату у вигляді таблеток на основі аміду бензолсульфогідразиду щавлевої кислоти.

*Методи дослідження*. При вирішенні поставлених у роботі задач використовували наступні фізико-хімічні та фармако-технологічні методи:

- оптичну кристалографію, мікрофотозйомку для дослідження кристалографічних властивостей субстанції;

- методи визначення об′ємної густини, плинності, кута природного скосу, пресованості порошків та сили виштовхування запресованої таблетки для оцінки технологічних властивостей порошків;

- методи визначення стійкості таблеток до роздавлювання, стираності, розпадання, середньої маси та однорідності маси таблеток, кількісного вмісту діючої речовини;

- метод вимірювання в′язкості плівкоутворюючої системи.

Якісний та кількісний аналіз діючої речовини – глісульфазиду проводили сучасними хімічними та фізико-хімічними методами: ідентифікацію - реакціями на амідну та сульфогідразидну групи, розчинність та кількісне визначення - методом УФ- спектрофотометрії.

Обробку експериментальних даних проводили за допомогою методів математичної статистики.

**Наукова новизна одержаних результатів**. На основі вивчення фармако-технологічних властивостей субстанції глісульфазиду науково обгрунтований та експериментально та підтверджений оптимальний склад та технологія одержання низькотоксичного препарату, що має виражений гіпоглікемічний ефект. Вперше на основі субстанції - аміду бензолсульфогідразиду щавлевої кислоти розроблено та удосконалено склад таблеки-ядра та плівкового кишковорозчинного покриття твердої лікарської форми - таблеток Глісульфазид для лікування інсулінонезалежного цукрового діабету.

Новизна проведених досліджень підтверджена Деклараційним патентом України № u 200603383 .

Розроблено методики якісного та кількісного визначення діючої речовини в препараті та розроблена аналітично-нормативна документація на таблетки Глісульфазид, вкриті кишковорозчинною оболонкою.

Фармакологічними дослідженнями встановлено виражену специфічну активність запропонованого лікарського засобу при лікуванні інсулінонезалежного цукрового діабету та нешкідливість при тривалому застосуванні.

**Практичне значення одержаних результатів.** Створено новий антидіабетичний лікарський препарат Глісульфазид у формі таблеток, вкритих кишковорозчинною оболонкою.

З метою організації промислового виробництва препарату в належних умовах з урахуванням оптимальних параметрів постадійної технологічної переробки сировини, напівпродуктів та одержання продукції необхідної якості розроблено проект промислового технологічного регламенту та аналітичної нормативної документації на лікарський препарат – таблетки Глісульфазид, вкриті кишковорозчинною оболонкою.

Технологія одержання таблеток Глісульфазид апробована в умовах промислового виробництва на ВАТ „Лубнифарм” (акт апробації від 20.10.06).

Окремі фрагменти роботи впроваджені до навчального процесу кафедр промислової технології ліків та заводської технології ліків Національного фармацевтичного університету, м.Харків (акти впровадження від 19.10.06 і 23.11.06), кафедри фармацевтичних дисциплін Тернопільської державної медичної академії імені І.Я. Горбачевського (акт впровадження від 1.09.06), кафедри технології ліків Запорізького державного медичного університету (акт впровадження від 2.11.06) та кафедри фармацевтичної технології Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації НфаУ, м.Харків (акт впровадження від 16.11.06).

**Особистий внесок здобувача.** Особисто здобувачем проведений пошук та аналіз даних літератури щодо сучасного стану проблеми лікування захворювань на цукровий діабет та створення таблетованих лікарських форм і технологій їх виробництва.

Автором проведені дослідження з розробки складу та удосконалення технології виробництва нового цукрознижуючого препарату - таблеток Глісульфазид, вкритих кишковорозчинною оболонкою, та методів якісного та кількісного визначення діючої речовини в лікарській формі.

За участю автора проведені дослідження специфічної фармакологічної активності та нешкідливості запропонованого препарату.

Автором розроблено проекти промислового технологічного регламенту на виробництво таблеток Глісульфазид по 0,25 г, вкритих кишковорозчинною оболонкою, та аналітичної нормативної документації на лікарський препарат.

Автором проведена апробація технології виробництва запропонованих таблеток в умовах промислового виробництва ВАТ „Лубнифарм”.

**Апробація результатів дисертації.** Матеріали дисертаційної роботи викладені та обговорені на науково-практичній конференції „Перспективи створення та виробництва лікарських засобів в Україні” (Одеса, 1993 р.), на 1 Міжнародній науково-практичній конференції „Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів” (Тернопіль, 6-7 квітня 2006 р.), на ХI Конгресі Світової федерації українських лікарських товариств (СФУЛТ), Полтава, 28-30 серпня 2006 р.) та на ІІ Міжнародній науково-практичної конференції "Створення, виробництво, стандартизація, фармакоекономіка лікарських засобів та біологічно активних домішок” (Харків, 12-13 жовтня 2006 р.).

**Публікації.** За матеріалами досліджень опубліковано 9 робіт, у тому числі: 4 статті у фахових журналах, 4 тези доповідей та деклараційний патент України.

**ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ**

1. В результаті аналізу даних літератури з оцінки сучасного стану виробництва та застосування твердих лікарських форм для лікування цукрового діабету обгрунтована необхідність створення оригінального лікарського препарату у формі таблеток, вкритих кишковорозчинною оболонкою, на основі аміду бензолсульфозідразида щавлевої кислоти - глісульфазида.
2. На основі вивчення фармако-технологічних властивостей субстанції – глісульфазиду науково обгрунтовано та експериментально підтверджено оптимальний склад та технологію виробництва перорального цукрознижуючого препарату у формі таблеток, вкритих оболонкою.
3. Вивчено вплив допоміжних речовин та встановлено оптимальні параметри технологічного процесу виробництва таблеток Глісульфазид, які при вмісті 7,6% крохмалю картопляного, 4,8% полівінілпіролідону та

1,4% кальцію стеарату забезпечують одержання якісних таблеток-ядер.

Температура сушіння таблеткової маси повинна складати 55±50С,

залишковий вміст вологи – 3,5±0,5%.

1. Запропоновано оптимальний склад та технологію нанесення удосконаленого ентеросолюбільного плівкового покриття для таблеток-ядер. Визначено, що для одержання кишковорозчинного покриття згідно вимог ДФУ, 1 вид. та Доповнення 1, необхідно введення до складу плівкоутворюючої системи 30% поліакрилатної дисперсії, пропіленгліколю, тальку та титану діоксиду.
2. Розроблено методи якісного та кількісного визначення глісульфазиду у лікарській формі – таблетках, вкритих кишковорозчинною оболонкою, та методика спектрофотометричного визначення швидкості вивільнення глісульфазиду з таблеток.
3. Проведені дослідження з вивчення стабільності і встановлення термінів придатності таблеток Глісульфазид. Експериментально визначено, що лікарський препарат Глісульфазид, таблетки, по 0,25г, вкриті кишковорозчинною оболонкою, стабільні протягом двох років при зберіганні у контурній чарункові упаковці при температурі 15-250С.
4. Розроблено проект тимчасового технологічного регламенту на виробництво таблеток Глісульфазид, вкритих кишковорозчинною оболонкою. Технологію виробництва таблеток Глісульфазид апробовано в умовах промислового виробництва ВАТ „Лубнифарм”.
5. Вивчено специфічну гіпоглікемічну активність таблеток Глісульфазид та встановлено ряд переваг запропонованого лікарського засобу, до яких відносяться більш виражений гіпоглікемічний ефект та більш тривала дія порівняно з глібенкламідом та хлорпропамідом. Дослідженнями з гострої та хронічної токсичності доведено, що препарат відноситься до практично нетоксичних. Проведені клінічні дослідження виявили ангіопротекторний ефект у відношенні до розвитку діабетичної ретинопатії.
6. В результаті створення нового антидіабетичного засобу розширена номенлатура вітчизняних препаратів цукрознижуючої дії для лікування інсулінонезалежного цукрового діабету.
7. На вказаний препарат одержано Деклараційний патент України

№ u 200603383.

**С П И С О К В И К О Р И С Т А Н И Х Д Ж Е Р Е Л**

1. Балаболкин М.И. Диабетология. - М.: Медицина, 2000. - 672 с.

2. Ефимов А.С. Тридцатилетний опыт изучения сахарного диабета // Ендокринология. - 1996. - Т.1.- №1. - С.64-72.

3. Дедов И.И., Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия.— М.: Универсиум Паблишинг, 2000.— 239 с.

4. Сергіенко О.О., Єфімов А.С. Діабетичні нейропатії: сучасний погляд на проблему (огляд літератури та власних досліджень) // Журнал академії медичних наук України.— 2002.— Т. 8.— С. 487—506.

5. Балаболкин М.И., Гаврилюк Л.И. Сахарный диабет (патогенез, клиника, лечение). - Кишинев: Штиинца, 1993.- 199с.

6. Епідеміологія цукрового діабету. /Тронько М.Д., Єфімов А.С., Кравченко В.І. та ін. - Київ: Ін-т ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка АМН України, 1996. -152с.

7. Полторак В.В., Горбенко Н.І. Сучасна концепція пероральної фармакотерапії цукрового діабету та його судинних ускладнень // Клінічна фармація. - 1999. - Т.3(2). - С. 31-35.

8. Tопчій I.I., Денисенко В.П., Несен А.О.Стан гемодинаміки та показників активності ферменту АПФ - незалежного шляху утворення ангіотензину-II у хворих на цукровий діабет із артеріальною гіпертензію та нефропатією в динаміці лікування карділолом та кардіталом // Мистецтво лікування.— 2003.— № 6.— С. 55—60.

9. Amos A.F., Mc Carthy D.J., Zimmet P.Z. The rising global  
burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010 // Diabet med. - 1997. - Vol.14.- Suppl.S. - P.1-85.

10. Allison A.C., Fugui E.M.Mycophenolale mofetil and its mechanisms of action // Immunopharmacology.— 2000.— Vol. 47.— P. 85—118.

11. Bonn T.F, Cooper M.E, Kawachi H. et al. Irbesartan normalizes the deficiency in glomerular nephrin expression in a model of diabetes and hypertension // Diabetologia.—2001.— Vol. 44.— P. 874—877.

12. Епідеміологія цукрового діабету / Тронько М.Д., Єфімов A.C., Кравченко В. І., та ін..- Київ: Укр. ін-т ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України, 1996.- 152 с.

13. Burns K.D. Angiotensin II and its receptors in the diabetic kidney // Am. J. Kidney Dis.— 2000.— Vol. 36.— P. 449—467.

14. Cooper M.E. Interactions of metabolic and haemodynamic factors in mediating experimental diabetic nephropathy // Diabetologia.— 2001.— Vol. 44.— P. 1957—1972.

15. Dunlop M.Aldose reductase and the role of the polyo pathway in diabetic nephropathy // Kidney Int 2000.— Vol. 58 [Suppl. 77].— P. 3—12.

16. Hill C., Flyvbjerg A., Grunuaek H. et al. The renal expressir transforming growth factor\_beta isoforms and their receptor acute and chronic experimental diabetes in rats // Endocrine.— 2000.— Vol. 141.— P. 1196—1208.

17. Мерзлікін С.І., Черних В.П. Пероральні цукрознижуючі засоби: досягнення та сучасні аспекти розробки *II* Фізіологічно - активні речовини. - 2001. - №2(32). - С. 4-10.

18. Пиріг Л.А. Вторинні нефропатії // Діагностика та лікування.— 2002.— № 2.— С. 31—35.

19. Топчий И.И., Зарицкая Г.А. Функциональные свойства нейтрофилов и экспрессия молекул адгезии у больных диабетической нефропатией в динамике лечения / В кн.: Сучасні напрямки розвитку ендокринології» (Треті

Данилевські читання). Матер. наук.-практ. конф. з міжнародною участю.— 2004.— С. 168—169.

20. Lansang M.C., Price D.A., Laffe I. et al. Renal vascular responses to captopril and to candesartan in patients with type 1 diabetes mellitus // Kidney Int.— 2001.— Vol. 59.— P. 1432—1438.

21. Leehf D.J., Sinuh A.K., Alavi N., Singh *R*. Role of angiotensin II in diabetic nephropathy // Kidney Int.— 2000.— Vol. 58 (Suppl 60).— P. 93—98.

22. Benigni A., Tomason I.S., Gagliardini F. et al. Blocking angiotensin II synthesis/activity preserves glomerular nephrin in rats with severe nephrosis // J. Am. Soc. Nephrol.— 2001.— Vol. 12.— P. 941—948.

23. Alberti K.G., Zimmet P.Z. For the WHO Consultation Group. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complication. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation // Diabet med. - 1998. - Vol.15. - P. 589-553.

24. Kalbad J., Hirschberg J., Mc Leod J.F. et al. Comparison of  
mealtime glucose regulation by natenglinide and repaglinide in healthy subjects // Diabetes. -1999.-Vol.48 - Suppl. l, № 456.-P. 106.

25. Манюковский Б.Н., Соколова Л. К. Ишемическая болезнь  
сердца при сахарном диабете // Український медичний часопис. - 1999. - №1(9).-С.5-15.

26. Сахарный диабет / Бриндак О.И., Черных В. П., Черных В. Ф. и др.- X.: Прапор, 1994.- 128 с.

27. Справочник врача общей практики: В 2 т. / Под ред. В. С. Казакова. — М.: Высш. шк., 1995. – Т 2.- 624 с.

28. Перелыгина А. А., Старостина Е. Г., Лобанова А. М. Примене-  
ние монопиковых препаратов инсулина «Инсулрап», «Инсулонг»  
в лечении сахарного диабета // Проблемы эндокринологии. —  
1989. — №3. — С. 33-38.

29. Грановская-Цветкова Л. М. Оптимизация методов лечения инсулинозависимого сахарного диабета (лекция) // Центр, ин-т усо-  
вершенствования врачей. - М.: ЦОЛИУВ, 1989. – 15 с.  
30. Assan R. Immunotherapie du diabete de type I recent // Ann. Med.  
intern. — 1995. — Vol. 136, № 6. — P. 451-452.

31. Перелыгина А. А., Смирнова О. М., Лобанова А. М. Применение препаратов человеческого инсулина при лечении больных инсулинозависимым сахарным диабетом // Проблемы эндокриноло-  
гии.—1988.—№ 1. —С. 3.

32. Williams B.The renin angiotensin system in the pathogenesis of diabetic complications. In: The Kidney and Hypertension in Diabetes (5th ed), edited by Mogensen C.E., Norwell, Kluwer Academic Publishers, 2000.— 654 p.

33. Uesugi N., Sakaia N., Nagai R. et al.Glycoxidation modificated macrophages and lipid peroxidation products are associated with progression of human diabetic nephropathy // Am J. Kidney.— 2001.— Vol. 38.— P. 1016—1024.

34. Tsuchida K., Makita Z., Yamagishi S. et al.Suppression of forming growth factor beta and vascular endothelial growth in diabetic nephropathy in rats by a novel advanced glycation product inhibitor, OPB9195 // Diabetologia.— 1999.— Vol. 42.— P. 579 588.

35. Schernthaner G.Progress in the prevention and treatment of diabetic nephropathy in type 2 diabetes // Diabetes and Kidney disease (Lecture in Award symposium of the DAGKN). World Congress of Nephrology.— June 9, 2003.—

Berlin.

36. Sassy Prigent C., Hendes D., Mandi C. Early glomerular macrophage recruitment in streptozocin induced diabetic rats // Diabetes.— 2000.Vol. 49.— P. 466—475.

37. Ruiz Ortega M., Lorenzo O., Suzuki et al. Proinflammatory actions of angiotensin II // Curr.Opin. Nephrol. Hypertens.— 2001.— Vol.— P. 321—329.

38. Ruiz Ortega M., Lorenzo O*.* Angiolensin II increases MCP-1 and activates NF-kappaB and AP-I in cultured mesangial and mononuclear cells // Kidney Int.— 2000.— Vol.57.— P. 2285—2298.

39. Ritz E., Rychili I., Locatelli F., Halimi S*.* End-stage renal failure in type 2 diabetes: A medical catastrophe of worldwide dimensions // Am. J. Kidney Dis.— 1999.— Vol. 34.—P. 795—808.

40. Mitsuu S.A., Allen T.J., Bertram J.F. et al.Podocyte foot process broadening in experimental diabetic nephropathy: Amelioration with renin-angiotensin blockade // Diabetologia.— 2000.— Vol. 44.— P. 878—882.

41. Andersen S., Tarnov I., Rossing P. et al. Renoprotcctive effects of angiotensin II receptor blockade in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy // Kidney Int.— 2000.—Vol. 57.— P. 601—606.

42. Junge B., Matzke M.,Stoltefuss J.Oral antidiabetics.- Berlin: Springer-verlag.-1996.-P.411-418.

43. Применение акарбозы для лечения больных сахарным диабетом / Балаболкин М.И., Дедов И.И., Мартумян A.M. и др. // Тер. Арх. - 1994.-№ 10.-С.20-21.  
44. Бабичев В.Н., Савельева М. П., Балаболкин М.И. Характеристика рецепторов (3-клеток поджелудочной железы, связывающих cульфонил-мочевинные препараты // Пробл. эндокринол. - 1994. - № 6. - С. 47-50.

45. Kramer W. Differential interaction of glimepiride and glibenclamide with the p-cell sulfonylurea receptor. II. Photoaffinity labeling of a 65 kDa protein by [3H] glimepiride // Biohim. Biophis. Acta. - 1994. - Vol.1191. – Р.  
278-290.

46. Muller G. Different of glimepiride and glibenclamide with  
the p-cell sulfonylurea receptor. I. Binding characteristics // Biohim. Biophis. Ac'ta. - 1994. - Vol.1 191. - P. 267-277.

47. Brown F.К., Moses R.G., Gomis R. et al. The efficacy and  
safety of repaglinide used as a flexible prandial glucose  
regulator in patients with type 2 diabetes: a multi- center,  
randomized, placebo- controlled, double - blind study // Dia-  
betes. -1999.-Vol. 48 - Suppl. l, № 487.-P. 113.

48. Badian М. Absolute boavailability of glimepiride (amaryl)  
after oral administration // Drug metabolism and drug inter-  
action. - 1994. - Vol.11. - P.331-339.

49. Tessier D., Dawson К., Tetrault J.P. et al. Glibenclamide: gliclaside in type 2 diabetes of the elderly // Diabet med. -1994. - Vol.1 1. - P. 974-980.  
50. Fuhlendorff J., Rorsman P.,Kofod H. et al.// Diabetes.-1998.- Vol.47, N 3.-P. 345-351.

51. Brown F.К., Moses R.G., Gomis R. et al. The efficacy and safety of repaglinide used as a flexible prandial glucose regulator in patients with type 2 diabetes: a multi- center, randomized, placebo- controlled, double - blind study // Dia-  
betes. -1999.-Vol.48 - Suppl.l, №487.-P. 113.

52.UKPDS 28 // Diabetes Care.-1998.-Vol.21, N 1.- P.87-92.

53. Маньковский Б.Н. Применение метформина (сиофора) в терапии больных с инсулинонезависимым сахарным диабетом// Український медичний часопис.-1998.- Т.4(6). - С.116-119.

54. Миленькая Т.М., Бессмертная Е.Г., Дедов И.И. Применение метформина БМС у больных сахарным диабетом 2 типа с сосудистыми поражениями сетчатки // Пробл. эндокринол. - 1999- №4.-С. 13-15.

55.Bailey C.J. Biguanides and NIDDM // Diabet care. - 1992. -  
Vol.15. - P.755-772.

56. Bailey C.J., Turner R.C. Drag therapy: metformin // New  
Engl. J. Med. - 1996.- Vol.334.-P.574-579.

57. Lee A.J. Metformin in non-insulindependent diabetes mellitus  
// Pharmacotherapy.-1996.-Vol. 16.-P.327-351.

58. De Fronso R.A.. Goodman A. efficacy of metformin in patients with non-insulindependent diabetes mellitus // New Engl. J. Med.-1995.-Vol.333.-P.541-549.

59. Dunn F.L., Peters D.H. Metformin. A review of its pharma-  
cological properties and therapeutic use in noninsulindependent diabetes mellitus // Drugs.-1996.- Vol. 49(5).-P. 721-749.

60. Saltiel A.R., Olefsky J.M. Clinical experience with metformin patients with peripheral vascular disease // Diabet. - 1996. - Vol. 45, № 12 - P. 661-669.

61. Yokoyama I., Othare Т., Yonekura К. et al. Acute effects of  
troglytazone on the improvement of skeletal muscle utilization in type 2 diabetes // Diabetes. - 1999. - Vol 48 -Suppl.l.-№421. - P.98.

62. Yu J.G., Frais J. The metabolic effects of troglitazone in 2 diabetes mellitus and obesity // Diabetes. - 1999. Vol 48 - Suppl.l.-№514. - P. 119.

63. Raskin P., Dole J.F., Rappaport E.B. Roseglitazone improves glysemic control in poorly controlled, insulin- treated Тупе 2 diabetes // Diabetes. - 1999. - Vol.48. - Suppl.1.1.,P.94.

64. Kumar S., Boulton A., Beck-Nielsen H. et al. Trogljtazone an insulin action enhancer, improves metabolic control NIDDM patients // Diabetologia.- 1996. - Vol. 39 Р. 791.

65. Липсон В.В., Полторак В.В., Горбенко Н.И. Современные средства для лечения сахарного диабета типа ІІ; достижения и перспективы поиска // Хим.- фарм. журнал. – 1998.- №l. - С. 5-9.

66. Gorin Y., Kim N.H., Feeters D. et al. Angiotensin 11 activates Akt/ protein kinase B by an arachidonic acid/redoxdependent pathway and independent of phosphoinositide-3-kinase // FASEB J.— 2001.— Vol. 15.— P. 1909—1920.

67. Saltiel A.R.,Olefsky J.M.//Diabet. - 1997. - Vol.44, №10 - P. 660-669.

68. Kelly D.J., Gilbert R.E, Cox A.J. et al. Aminoguanidine amelic overexpression of prosclerotic growth factors and collagen action in experimental diabetic nephropathy // Am. Soc. Nephrol.— 2001.— Vol. 10.— P. 2098—2107.

69. Gries F.A., Wessel K. The role of antioxidants in diabetes mellitus - oxygen radicals and antioxidants in diabetes . - Frankfurt am Main: Verlag - Gruppe.-l 993.-P.210-22 1.

70. Maxwell S.R.Coronary artery disease-free radical damage, antioxidant protection and the role of homocysteine // Basic Res Cardiol.— 2000.— Vol. 95.- Suppl.1. - P. 65-71.

71. Taniguchi N., Kaneto H., Asahi M. et al. Involvement of gly-  
"Hjcation and oxidative stress in diabetic macroangiopathy// Diabetes. - 1996. - Vol. 45. - Suppl.3. - P. 81-83.

72. Giugliano D., Ctriello A., Paolisso G. Oxidative stress and diabetic vascular complications // Diabet care. - 1996. - № 19(3). - P. 253-267.

73. Єфімов А.С. Сергієнко О. О. Діабетичні мікроангіопатії. - Kиїв: Укр. ін-т ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка АМН України, 1994.- 128 с.

74. Onozato M.L., Tojo A., Goto A. et al. Oxidalive stress and nitric oxide synthase in rat diabetic nephropathy: Effects of ACEI ARB // Kidney Int.— 2002.— Vol. 61.— P. 186—194.

75. Macconi D., Ghilardi M., Bonassi M. et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on glomerular basement membrane permeability and distribution of zonula occludens\_1 in MWF rats // J. Am. Soc. Nephrol.— 2000.— Vol.11.— P. 477—489.

76. Nishikava T., Edeestein L., Brownlee M. The missing link: A single unifying mechanism for diabetic complications // Kidney Int.— 2000.— Vol. 58 (Supp 77).— P. 26—30.

77. Полторак В.В., Горбенко Н.І. Сучасна концепція пероральної фармакотерапії цукрового діабету та його судинних ускладнень // Клінічна фармація.-1999.- Т 3. - № 2.- С.31-35.

78. Чувурин А.В. Оптимизация синтеза антидиабетических средств в ряду амидов янтарной, бензилянтарной кислот и их азагетероциклических производных: Автореф. дис... докт. фарм. наук. - Харьков, 1992. - 48с.

79. Поиск антидиабетических препаратов в ряду азагетероциклических производных дикарбоновых кислот /Чувурин А.В., Мерзликин С.И., Кириченко А.А. и др. // VI съезд фармакологов УССР. Фармакология: Состояние и перспективы исследования. - Тез.докл.- Харьков, 1990. - С.342.  
80. Азагетероциклические производные дикарбоновых кислот - перспективные соединения в иммунотерапии сахарного диабета / Чувурин А.В., Мерзликин С.И., Карножицкая Т.М. и др. // II Международ, сим поз. Актуальные вопросы в иммунологии. - Тез. докл.— Цхалтубо, 1990. -С.427.

81. Пашнев П.Д. Грубник І.M., Чуєшов В.І. Розробка лікарського препарату

цукрознижувальної дії у формі таблеток на основі глісульфазиду //Фарма-  
цевтичний журнал. - 1992. - №2. - С. 58-60.

82. Пашнев П.Д., Грубник І.М., Чуєшов B.І. Удосконалення технології препаратів цукрознижувальної дії у формі таблеток//Вісник фармації. *-* 1993- №1-2. - С. 92-93.

83. Кархут В.В. Ліки навколо нас.-К.: Здоров′я,1987.-230 с.

84. Решетняк В.В., Цигура И.В. Травник.- М.: Прапор, 1993.- 462 с.

85. Георгиевский В.П., Казаринов Н.А., Борзунов Е.Е. Состояние и перспективы создания таблетированных лекарственных препаратов // Фармаком.- 1992.- № 5. - С. 3-7.

86. Штейнгарт М.В., Казаринов Н.А. Твердые лекарственные формы // Технология и стандартизация лекарств. – Харьков.- Рирег.-1996.- С. 539-605.

87. Технология лекарственных форм / Под ред. Кондратьевой Т.С.- М.: Медицина, 1991. - Т.1. - 496 с.

88. Борзунов Є.Є., Дашевський А.Н. Дослідження в галузі таблетування лікарських препаратів //Фармац. журн. – 1994. - № 2. - С. 62-68.

89. Т.А. Грошовий, Є.Є. Борзунов, М.О. Казарінов та ін. Виробництво таблеток //Фармац. журн. - 1992. - № 3. - С. 65-68.

90. Чуєшов В.І., Чернов М.Ю., Хохлова Л.М. Промислова технологія ліків / За ред. проф. Чуєшова В.І.- Харків: Основа, вид-во УкрФА, 1999. - 704 с.

91. Искрицкий Г.В., Бугрим Н.А., Сафиулин Р.М. Изучение линейных размеров и формы частиц порошков // Фармация. - 1977. - № 5. - С. 16-20.

92. Грошовий Т.А. Оптимизация процессов создания и исследование таблети-рованных лекарственных препаратов: Автореф. дис... д-ра. фарм. наук: 15.00.01 / Харьк. гос. фарм. ин-т.- Харьков,1989. – 45 с.

93. Борзунов Е.Е. Исследования в области физико-химической механики таблетирования лекарственных порошкообразных веществ: Автореф. дис... д-ра. фарм. наук: 15.00.01/ Львовский гос.мед.ин-т.- Львов, 1972. - 41 с

94. Загорій В.А., Стромко С.Б., Перемот З.П., Буцька В.Є. Оптимізація складу та технології виробництва препарату „Новокаїнамід-Дарниця”, таблетки по 0,25 г//Фармаком.-2006.-№1/2.-С.129-132.

95. Загорий В.А., Стромко С.Б., Перемот З.П., Буцкая В.Е.Научно-экспериментальное обоснование изменения состава препарата «Левомецитин-Дарница», таблетки по 0,5 г в связи с введением в действие Дополнения 1 к Государственной Фармакопее Украины // Фармаком.-2005.-№4.-С.74-78.

96. Influence of the parameters molecular structure and granularity on the compas-tibility of a powder / Andres C., Ndiaye A., Thomas A. et al. // Drug. Dev. and Ind. Pharm. -1995.-Vol.21, №16. - Р. 1875-1885.

97. Evaluatuion of rapidly disintegrating tablets prepareted by a direct compression method / Sunada H., Yhonezawa Y., Dancjo K. // Drag Dev. аnd Ind. Pharm. – 1999. - Vol. 25, № 5. - Р. 571-581.

98. Danjo Kazumi, Kimura Hideo, Otsuka Akinobu. Influence of punch velocity jn the compressibility of granules.// Drag Dev. аnd Ind. Pharm. – 1996. - Vol. 22, № 9-10. - Р. 933-942.

99. Kornchankul W., Parik N., Sakr A. Correlation between wet granulation kinetic parameters and tablet characteristics // Drugs made Germ. - 2001.- Vol. 44, N 3. - Р. 78-87.

100. Nystrom C. Ylaser M. Studies on direct compression of tablets XIII. The effect of some dry binders on the tablet strength of compounds, with different fragmentation propensitg // Int. J. Pharm.-1995. - Vol. 23, N 3.- Р.-255-263.

101. Delacourte A., Guyot J., Colombo P. Effektiveness of lubricants and lubrication mechanism in tablet technology // Drug. Dev. and Ind. Pharm. - 1996. - Vol. 21, № 19. - Р. 2187-2199.

102. Duschler G., Carius W., Bouer K.H. Single-step granulation method with microwaves: prelimivary studies and pilot scale results //Drug Dev. and Ind.Pharm.-1995. - Vol.21, № 14. - Р.1599-1610.

103. Colleen E., Gelik M. The influence varyng precompaction and main compaction profile parameters on the mechanical strengrh of compacts Ruegger.// Pharm. Dev. and Technol. - 2000. - Vol. 5, № 4б.- Р. 495-505.

104. Грошовий Г.А., Борзунов Є.Є.,Гурєєва С.М. та ін. Виробництво таблеток. Повідомл. III. Виробництво таблеток методом прямого пресування //Фармац. журн. – 1994. - № 4. - С. 79-84.

105. Garekani Hadi A., Ford James L., Rubinstein Mickael H. et al. Effect of compression force, compression speed, and particle size on the compression properties of paracetamol. // Drug. Dev. and Ind. Pharm.-2001.- Vol. 27, № 9.-р. 935-942.

106. Schuchmann H., Polke R., Heinz R. u.a. Auslegung und Scale bei der Produktion von Tabletten auf der Basis von Direkttablettierhilfsmitten. // Chem. Ind. Techn. – 1999. - № 6. - Р.602-605.

107. Загорій В.А., Дорошенко Т. Ю., Баула О. П. До питання якості допоміжних речовин, які використовуються у виробництві таблетованих лікарських форм // Фармац. журн. – 2000. - №4. - С. 15-20.

108. Goto Kenta, Sunada Hisakazu, Danjo Kazumi, Yonzawa Yorinobu. Pharmaceutical evaluation of multipurpose excipients for direct compressed tablet manufacture: Comprissons of the capabilities of multipurpose excipients with those in general use. // Drug Dev. and Ind. Pharm.-1999.- Vol. 57, N 11. - Р.869-878.

109. Barra J., Bustamante P., Doelker E. Use of the solubility parameter and surface energy cocepts in the formulation of solid dosage forms. // STP Pharma Sci. -1999. - N. 9. - Р. 293-305.

110. Асатов С.И., Усуббаев А.М.., Камилов Х.М. Совершенствование технологии получения таблеток папаверина гидрохлорида на основе микрокристаллической целлюлозы. // Хим-фармац. журн. -2001.- № 10. - С. 34-35.

111. Gross-linked cellulose as a tablet excipient: Пат. 5989589 США, МПК6 А 61 К 9/22, Cartilier Louis, Chebli Chafic. № 08/956117: Заявл. 24.10.1997; Опубл. 23.11.1999; НПК 424/465.

112. Жогло Ф., Возняк В., Попович В. та ін. Допоміжні речовини та їх застосування в технології лікарських форм: Довідковий посібник.-Львів,1996.–96 с.

113. Башура Г.С., Оридорога В.А. Вспомогательные вещества и их роль в создании лекарственных форм //Технология и стандартизация лекарств. - Харьков: Рирег, 1996. - С.317-411.

114. Башура Г.С., Ляпунов Н.А., Башура А.Г. и др. Вспомогательные вещества в технологии лекарственных форм. // Фармаком. - 1994. - № 8/9. - С. 8-14.

115. Jannuccelli V., Coppi G., Cameroni R. Grosslinked carboxymethylcellulose for the preparation of spherical matrices // Pharm. Ind.–1995 -Vol. 57, N 8. - Р.694-699.

116. Celik Metin. The past, present and futur of tableting technology // Drug. Dev. and Ind. Pharm. - 1996. - Vol.22, №1. - P. 1-10.

117. Hong-guang Wang, Ruhua Zhang. Compaction behavior of paracetamol powders of different crystal shapes // Drug. Dev. and Ind. Pharm. - 1995. - Vol.21, № 7. - Р. 863-868.

118. Пат. 2166953 Россия, МПК7  А 61 К 35/78, А 61 Р 43/00. ЗАО «ЛЕКС», Диковский В.Б., Неумывакин Л.В. Композиция для таблетирования и способ приготовления таблеток № 99107824/14; Заявл. 12.04.1999; Опубл. 20.05.2001.

119. Filler/bider hollow particles for tablets: №99201865.5; Заявл. 11.06. 1999. Опубл. 10.01.2001.

120. Fluidized bed granulation with PVP K90 and PVP 120 / Wan Lucy S. C., Heng Paul W. S., Ling B. Z. // Drug. Dev. and Ind. Pharm. - 1995. - Vol. 21, № 7. - Р. 857-862.

121. Fenyvesi E, Osamu S., Szejtli J. et al. Properties of cyclodextrin polymer as a tabletting aid. // Chem. and Pharm. Bull. - 1994. - Vol. 32, N 2. - Р. 665-669.

122. Watano Satoru, Uchigami Masafumi, Miyanami Kei, Yasutomo Teruhito. Modeling of agitation fluidized bed granulation by random coalescence model. //Chem. and Pharm. Bull.–1996.-44, №7.- Р. 1357-1360.

123. Silva G.D., Publio M.C., Olivera W.P. // Drug. Dev. and Ind. Pharm.-2001.- Vol. 27, N3. - Р. 213-219.

124. Jouko K., Yliruusi P., Merkku L. et al. A new method to evaluate the elastic behavior of tablets during compression.// Drag Dev. аnd Ind. Pharm. - 1997. - Vol. 23, № 1. - Р. 63-68.

125. Casalderrey M., Souto C., Concheiro A. A comparison of cellactose with two ad hoc processed lactose-cellulose blends as direct compression excipients.// Chem. аnd Pharm. Bull. -2000. - Vol. 48, № 4, - Р. 458 -563.

126. Патент 2794979 Франция, МПК7  А 61 К 47/26. Veret Patrick. Une nouvelte formulation de comprime composse de laktose, sorbitol, stearate de magnesium № 9907853; Заявл. 21.06.1999; Опубл. 22.12.2000.

127. Асатов С. И., Уссубаев М. У., Уссубаев А. М. Влияние степени дис-персности микрокристаллической целлюлозы на ее таблетирующие свойства // Химия природ. соед. - 2000. - Спец. вып.- С. 62-63.

128. Ishikawa Tatsuya, Mukai Baku, Shiraishi Shuji et al. Preparation of rapidly disintegrating tablet using new types of microcrus-talline cellulose (PH-M series) and low substituted – hydroxypropylcel-lulose or spherical sugar granules by direct compression method. // Chem. and Pharm. Bull. - 2001. - Vol. 49, № 2. P. 134-139.

129. Kasa J., Deak I., Musko Z. Use of different cellulose derivaties fo the preparation of tablets with a high active agent content.// STR Pharma Sci. 1999. - Vol. 9, № 6. - Р. 525-529.

130. Kokubo H., Nakamura S., Sunada H. Effect of several cellulosic binders on particle size distribution in fluidized bed granulation // Chem. аnd Pharm. Bull. - 1995. - Vol. 43, № 8. - Р. 1402-1406.

131. Barra J., Somma R. Igfluence of the physicochemical variability of magnesium stearate on its ibricant properties: Possible solutions. // Drug. Dev. аnd Ind. Pharm. - 1996. - Vol. 22, N 11. - Р. 1105-1120.

132. Надлежащая производственная практика лекарственных средств. / Под ред. Н.А. Ляпунова, В.А. Загория, В.П. Георгиевского, Е.П. Безуглой. // К.: Морион. - 2001. - 469 с.

133. Каталог технологического оборудования химико-фармацевтической промішленности./ Учебн. Пособие для студентов вузов / Чуешов В.И., Сичкарь А.А., Стрельников Л.С. и др.-Х.:Из-во НфаУ, 2005.-307 с.

134. Komura Akio, Danji Kasumi, Otsuka Akinobu. Effect of binder characteristics on the strength of agglomerates preopared by the wetmethod. // Cherm. and Pharm. Bull. - 1995. - Vol. 21, №3. - Р. 488-492.

135. Mandal Tarun K. Evaluation of microwave drying for pharmaceutical granulations //Drug Dev. and Ind.Pharm.-1995. - Vol.21, № 14. - Р.1683-1688.

136. Патент 4437442 ФРГ, МКИ6  А 61 К 9/24, В 30 В 11/02 .- Verfahren zur Herstellung von Manteltabletten; Voss Gunther Meinhardt.- № 4437442.9; заявл. 20.10.94; опубл. 08.02.96.

137. Грошовый Т.А., Борисенко Ю.Б., Гуреева С.Н. Изучение процесса покры-тия натрия ацетилфталилцеллюлозой в псевдоожиженном слое // Хим. фармац.журн. - 1990, - Т.24, № 4. - С. 62-65.

138. Заявка 19931667 Германия, МПК7  С 08 L 31/ 02. BASF AG.Verwendung von wasserlöslichen oder wasserdispergierbaren Polyether-haltigen Polymerisaten als Unterzugsmittel, Bindemittel und/oder filmbildender Hilfsstoff in pharmazeutischen Darreichungsformen.- Angel Maximilian, Gotsche Michael, Kolter Karl. №19931667.8; Заявл. 08.07.1999; Опубл. 11.01.2001.

139. Пат. 6013282 США, МПК7 А 61 К 9/36. Enteric film coating compositions, method of coating therewith, and coatedforms. Bоpsi Holdings, Inc., Mechra Dev K., Ramireddy Chittamuru, Tang Li-Juan, Porter Stuart C. № 08/978661; Завл. 26.11.1997; Опубл. 12.06.2000; НПК 424/480.

140. Пат. 6129933 США, МПК7  А 61 Л 9/62. Stabilized controlled release substrtae having a coating derifed from an agueous dispersion of hydrophobic polymer. Purdue Pharma LP, Oshlack Benjamin, Chasin Mark, Pedi Frank (Jr). № 08/899924; Заявл. 24.07.1997; Опубл. 10.10.2000; НПК 424/495.

141. Pat. 4640218 USA, MKU B 05 C 5/OO, B O5 c 19/OO. Tablet coating apparatus / Motoyama Shimesu, Gotou Masakazu, Chirakava Hiromu et al. (Japan). - № 57-174273; Заявл. 30.09.83; Опубл. 3.02.87.

142. Грошовый Т.А., Устянич Е.П., Борисенко Ю.Б. Покриття твердих лікар-ських форм у псевдозрідженному шарі // Фарм. журн. –1981.-№ 4.- С. 25-30.

143. Демчук І.А., Грошовий Т.А., Кучеренко Л.І. Вивчення властивостей метилцелюлозної плівки, що наноситься на таблетки в псевдозрідженому шарі //Вісник фармації. - 2001. - № 3 (27). - С. 68.

144. Грошовий Т.А., Мамотенко, В.М., Беряк Р.О та ін. Оптимізація технології виробництва таблеток. Повідомл. II. Розробка оптимального плівкоутворюючого складу і режимів нанесення полімерної плівки на таблетки ксантинолу никотинату у псевдозрідженому шарі .// Фарм. журн .- 1988. - № 2. - С. 50-54.

**145. Guo Jian-Hwa. Effects of plasticizers on water permeation and mechanical properties of cellulose acetate: antiplasticization in slightly plasticized polymer film. / / Drug. Dev. аnd Ind. Pharm. .- 1993 .- Vol. 19, № 13.- Р. 1541-1555.**

146.Bueb W., Warnke G., Bauer K. H. Tablet coating methods for very small bathes and their suitability for scaling. // Drug Dev. and Ind. Pharm - 1994. - Vol. 20, № 9. - Р. 1555-1569.

147. Пат. 6039976 США, МПК7 А 61 К 9/32 BPSI. Enteric film coating compositions, method of coating therewith, and coated forms. Holdings, Inc., Mehra Dev K., Ramireddy Chittamuru, Tang Li-Juan, Porter Stuart C. № 08/979537; Заявл. 26.11.1997; Опубл. 21.03.2000; НПК 424/480.

148. Практикум по дражированию лаком /Под ред. докт. Клауса Лемана // Weiterstadt. - 1989. - 154 с.

149. Борисенко Ю.Б. УВ-1 - устройство для измерения влагосодержания фармацевтических продуктов // Тез.докл. Всесоюзн.науч. конф. “Основные направления работы по улучшению качества лекарственных средств”. - Харьков, 1983. - С. 18-20.

150. Державна Фармакопея України / Державне підприємство „Науково-експертний фармакопейний центр”.- 1-е вид.- Харків: РІРЕГ, 2001.- 556 с.

151. Краткий справочник химика.-Прапор.-К.-1983.-372с.

152. Касаткина Э.П. Сахарный диабет у детей - М.: Медицина, 1990.- 270 с.

153. Грубник І.М, Пашнєв П.Д., Пашнєв П.П. Удосконалення технології одержання цукрознижуючого препарату та дослідження, його фармакологічної дії //Клінічна фармація .-2006.- Т.10, №3.-С.56-60.

154. Устянич А.Є. Оптимізація технології отримання ентеросолюбільних та захисних покрить ТЛЗ у псевдозрідженому шарі: Дис. канд. фарм. наук: 15.00.01. - Х., 1996. - 127 с.

155. ГНД 09-001-98. Продукція медичної та мікробіологічної промисловості. Регламенти виробництва лікарських засобів. Зміст, порядок розробки, узгод-ження та затвердження. Введ. 27.05.98.- К.: Держкоммедбіопром, 1998. - 75 с.

156. Грубник І.M., Пашнєв П.Д., Пашнєв П.П. Оптимізація технології одержання таблеток антидіабетичної дії та контроль їх якості// Вісник фармації..-2006.-№3 (47). С. 22-25.

157. Коваленко С.Н., Грубник І.M., Макурина В.И., Пашнев П.Д. Физико-  
химические исследования и разработка методик контроля качества нового  
фармакологического средства Глисульфазид //Тез. Докл. Научн.-практ. Конф. «Перспективы создания и производства лекарственных средств в Украине».- Одесса, 1993.- С. 335-336.

158. Сидоров К.К. О классификации токсических ядов при паренхиматозных способах введения. // Токсикология новых промышленных химических веществ: Сб. ст.; Под ред. И.В. Саноцкого.-М.,1973.-№ 13.- С.47.

159. Бриндак О.І., Черних. В.П., Вороніна Л.М., Коваленко С.М.  
Залежність імунонормуючих властивостей перорального цукрознижуючого препарату "Глісульфазид" від генетичного нахилу до цукрового діабету // Вісник фармації. - Харків, 1995. - № 3, 4. - С. 71-73.

160. Пат.України № u 200603383 від 28.03.2006, кл. А61К9/20, А61К31/64, А61Р35/00. Антидіабетичний засіб „Глісульфазид” для лікування інсуліно-незалежного цукрового діабету. Опубл. офіц. бюл. 15.09.2006, Бюл. № 9.

Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>