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

**ПЕРЕСАДЬКО ІРИНА ГЕННАДІЇВНА**

#### **УДК: 615.453.62.014.21:581.45:582.772.3:634.51**

**Розробка складу та технології таблеток на основі подрібненого листя горіху грецького та каштану кінського**

15.00.01 – технологія ліків та організація фармацевтичної справи

**Дисертація**

**на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук**

**Науковий керівник:**

**Половко Наталія Петрівна**

**кандидат фарм. наук, доцент**

ХАРКІВ – 2006

**Зміст**

|  |  |
| --- | --- |
| **перелік умовних скорочень** | 5 |
| **вступ** | 6 |
| **розділ 1. Основні напрями розробки таблетованих лікарських препаратів з РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ** | 12 |
| 1.1. Сучасні тенденції створення таблетованих препаратів  | 12 |
| 1.1.1. Характеристика та класифікація таблеток як лікарської форми | 12 |
| 1.1.2. Особливості створення таблетованих препаратів на основі нативної рослиної сировини | 13 |
| 1.1.3.Класифікація та характеристика допоміжних речовин, що використовуються в технології таблетованих лікарських форм | 17 |
| 1.1.4. Технологічний процес виробництва таблеток | 21 |
| 1.2. Горіх грецький та Каштан кінський – перспективна рослинна сировина для створення лікарських препаратів | 26 |
| 1.2.1. Ботанічна характеристика. Поширення та запаси | 26 |
| 1.2.2. Хімічний склад. Застосування у науковій та народній медицині. | 27 |
| 1.2.3. Лікарські препарати, отримані з горіху грецького та каштану кінського | 29 |
| **висновки** | 31 |
|  |  |
| **РОЗДІЛ 2. ОБ’ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ** | 33 |
| 2.1. Вибір загальної методології досліджень | 33 |
| 2.2. Об’єкти досліджень | 35 |
| 2.3. Методи досліджень | 40 |
| **РОЗДІЛ 3. Розробка складу та технології таблеток з листя горіху грецького, каштану кінського та їх суміші** | 46 |
| 3.1. Вивчення фізико-хімічних та технологічних властивостей порошку з листя горіху грецького, каштану кінського та їх суміші | 46 |
| 3.2. Вивчення впливу допоміжних речовин на фізико-хімічні та технологічні властивості таблеткових мас з листя горіху грецького. Розробка складу препарату | 59 |
| 3.3. Вивчення впливу допоміжних речовин на фізико-хімічні та технологічні властивості таблеткових мас з листя каштану кінського. Розробка складу препарату | 68 |
| 3.4. Вивчення впливу допоміжних речовин на фізико-хімічні та технологічні властивості таблеткових мас з суміші листя горіху грецького та каштану кінського. Розробка складу препарату “Югесфол” | 76 |
| 3.5. Відпрацювання окремихстадій отримання таблеток. Розробка технології таблеток “Югесфол” | 86 |
| 3.5.1. Подрібнення інгредієнтів. Змішування порошків та одержання грануляту. Подрібнення листя горіху грецького та каштану кінського | 86 |
| 3.5.2. Мікробіологічне обґрунтування методу оптимальної деконтамінації таблетованого препарату «Югесфол». Сушіння гранул | 86 |
| 3.5.3. Вивчення режимів пресування таблеткової маси з біокомплексу “Югесфол” | 90 |
| 3.5.4. Стадії технологічного процесу виробництва таблеток “Югесфол” | 92 |
| **висновки** | 96 |
|  |  |
| **РОЗДІЛ 4. Розробка методів стандартизації таблеток “Югесфол”, вивчення стабільності препарату** | 98 |
| 4.1. Вивчення критеріїв стандартизації. Фізико-хімічне дослідження таблеток | 98 |
| 4.1.1. Вивчення якісного складу таблеток “Югесфол” | 100 |
| 4.1.2. Розробка методики кількісного визначення діючих речовин | 102 |
| 4.2. Вибір упаковки. Визначення стабільності у процесі зберігання | 104 |
| **висновки** | 109 |
|  |  |
| Розділ 5. Фармакологічна оцінка таблеток “Югесфол” | 110 |
| **5.1. Вивчення антиоксидантної та антисклеротичної дії таблеток “Югесфол”** | 110 |
| **5.2. Вивчення гепатопротекторної активності** | 114 |
| **5.3. Вплив таблеток «Югесфол» на судинну проникність** | 115 |
| висновки | 117 |
| загальні висновки | 118 |
| список використаних джерел | 120 |
| додатки | 135 |

**Перелік умовних скорочень**

АНД – аналітична нормативна документація

 АОА – антиоксидантна активність

 БАР – біологічно активні речовини

 ВГ – відновлений глутатіон

 ГЛЗ – готові лікарські засоби

 ДК – дієнові кон’югати

 ДФУ – Державна фармакопея Украини

ЗГП – загальні гідроперекиси

 ЛП – ліпопротеїди

 ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності

 МДА – малоновий діальдегід

 МОЗ – Міністерство охорони здоров’я

 МКЦ – мікрокристалічна целюлоза

 МЦ – метилцелюлоза

 НФаУ – Національний фармацевтичний університет

 ПВП – полівінілпіролідон

 ПОЛ – перекисне окислення ліпідів

 ТУ – технічні умови

 ФС – фармакопейна стаття

**вступ**

**Актуальність теми.** Важливим завданням сучасної вітчизняної фармації є розширення номенклатури ефективних лікарських препаратів насамперед на основі рослинної сировини. Фітопрепарати, при їх раціональному використанні, як правило, не викликають побічної дії, алергічних реакцій та звикання, добре переносяться, чинять м’яку дію, дають стійкий клінічний ефект, особливо при хронічних захворюваннях.

За поширеністю атеросклероз посідає перше місце в патології судин. У нашій країні в умовах несприятливого довкілля, незбалансованого харчування, стресів ця проблема набуває соціальної ваги. Від її розв’язання залежить попередження та лікування інфаркту міокарда, інсульту та інших захворювань серцево-судинної системи.

До теперішнього часу вважалося, що атеросклероз – це захворювання, людей похилого віку. Більшість захворювань у цьому віці виникає або на фоні атеросклерозу, або разом із ним. Однак останнім часом це твердження дедалі частіше викликає сумнів. Проведені дослідження показали, що перші ознаки хвороби виникають уже в юнацькому віці.

Існуюча номенклатура вітчизняних препаратів синтетичного та рослинного походження, призначених для попередження та лікування атеросклерозу, досить обмежена і недостатня для забезпечення потреб населення. У зв’язку з цим нині є актуальним питання розширення асортименту препаратів цього напряму.

Використання нативного листя горіха грецького та каштана кінського, завдяки комплексності їхньої дії та технологічності виробництва, як діючих речовин для лікування судинних захворювань, безперечно, є актуальним.

При розробці лікарських засобів ми віддали перевагу таблетованій формі ліків. Виробництво препаратів у формі таблеток дає можливість забезпечити належний рівень механізації на основних технологічних стадіях і операціях, точність дозування та зручність у застосуванні препарату.

Отже, розробка складу і технології нового рослинного препарату у вигляді таблеток на основі подрібненого листя горіха грецького та каштана кінського є актуальною.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету (“Створення нових лікарських препаратів на основі рослинної та природної сировини, зокрема продуктів бджільництва, для дорослих і дітей”, номер державної реєстрації 0198U007008) і проблемної комісії “Фармація” МОЗ і АМН України.

**Мета і задачі дослідження.** Метою роботи є розробка та науково-експериментальне обґрунтування технології препарату на основі подрібненого листя горіха грецького та каштана кінського у формі таблеток, а також його вивчення і стандартизація.

Для досягнення поставленої мети необхідно було виконати такі завдання:

- проаналізувати стан таблеткового виробництва в Україні;

- проаналізувати й узагальнити сучасні літературні дані про ви-користання горіха грецького та каштана кінського у практичній та народній медицині;

- провести комплекс технологічних, фізико-хімічних досліджень листя горіха грецького та каштана кінського з метою вибору та обґрунтування оптимального складу таблетованого лікарського препарату;

- розробити склад і технологію таблеток на основі подрібненого листя горіха грецького та каштана кінського і вивчити вплив допоміжних речовин на властивості цих препаратів;

- розробити методики якісного й кількісного аналізу запропонованого засобу;

- вивчити стабільність у процесі зберігання;

- провести фармакологічні та мікробіологічні дослідження розро-бленого лікарського препарату;

- розробити нормативно-технічну документацію на препарат (проекти аналітичної нормативної документації та технологічного регламенту).

*Об’єкти досліджень* - листя горіха грецького, листя каштана кінського, таблеткові маси, таблетки, одержані з названої сировини.

 *Предмет дослідження -* розробка оптимального складу і технології лікарського препарату на основі листя горіха грецького та каштана кінського для профілактики та лікування судинних захворювань.

 *Методи дослідження.* При виконанні поставлених у роботі завдань використовували такі фізико-хімічні, технологічні методи:

- методи оцінювання фізико-хімічних властивостей порошків (вологовміст, вологопоглинання);

- методи оцінювання технологічних властивостей порошків (плинність, об’ємні характеристики, пресуємість);

- фармакопейні методи дослідження показників якості таблеток (роз-падання, міцність на роздавлювання, стираність, середня маса, мікробіологічна чистота);

- кольорові реакції для ідентифікації сполук поліфенольної природи, флавоноїдів, дубильних речовин;

- спектрофотометричне визначення суми флавоноїдів.

Для вивчення антимікробної активності препарату використовували мікробіологічний метод дифузії в агар.

 Для вивчення біологічної активності використовували фармакологічні методи дослідження.

Обробку експериментальних даних проводили за допомогою методів варіаційної статистики.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Уперше проведено дослідження технології виробництва таблетованої форми ліків, в якій як діюча речовина використовується значна кількість подрібнених порошків із листя рослин. Показано, що в таких препаратах подрібнений порошок із листя горіха грецького та каштана кінського, зберігаючи свою целюлозну структуру, зменшує кількість необхідних допоміжних речовин із подібною структурою, зокрема мікрокристалічної целюлози.

На основі результатів фізико-хімічних, технологічних, біологічних досліджень науково та експериментально обґрунтовано склад і технологію отримання таблеток із подрібненого листя горіха грецького та каштана кінського як лікарського препарату для профілактики й терапії захворювань судинної системи. Вивчено вплив допоміжних речовин на технологічні властивості сировини, таблеткових мас, а також показники якості отриманих таблеток.

Запропоновано методики якісного і кількісного аналізу розробленого препарату для створення проекту аналітичної нормативної документації.

Встановлено гіполіпідемічну, антисклеротичну, антиоксидантну, гепатопротекторну, судинозміцнюючу активність препарату.

Визначено оптимальні умови і термін зберігання таблеток, які забезпечують стабільність препарату протягом двох років.

**Практичне значення одержаних результатів.** Створено та досліджено новий лікарський засіб - таблетки під умовною назвою “Югесфол” для профілактики та лікування атеросклерозу.

Розроблено технологію таблеток із листя горіха грецького та каштана кінського, яка відображена в проекті технологічного регламенту та апробована в умовах промислового виробництва на базі АТ “Стома” (акт впровадження від 12.01.2006.)

Розроблено методики контролю якості таблеток, які відображено в проекті аналітичної нормативної документації.

Таблетки “Югесфол” плануються до промислового випуску на базі АТ “Стома”.

Фрагменти роботи впроваджені у виробництво АТ “Стома”, до навчального процесу кафедри промислової фармації Національного фармацевтичного університету (акт впровадження від 01.06.2006), на курсі технології ліків Тернопільського державного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського (акт впровадження від 18.01.2006), кафедри технології ліків та клінічної фармації Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (акт впровадження від 03.02.2006), кафедри технології ліків Запорізького державного медичного університету (акт впровадження від 12.05.2006), кафедри технології ліків, організації та економіки фармації Луганського державного медичного університету (акт впровадження від 19.05.2006), кафедри технології лікарських засобів Одеського державного медичного університету (акт впровадження від 22.05.2006).

**Особистий внесок дисертанта.** Автором особисто проведено:

- аналіз сучасного стану виробництва таблетованих препаратів в Україні;

- пошук і аналіз літературних даних з питання застосування горіха грецького та каштана кінського у сучасній та народній медицині;

- технологічні та фізико-хімічні дослідження властивостей листя каштана кінського та горіха грецького й розробленого препарату;

- наукове обґрунтування й експериментальне підтвердження технології нового лікарського засобу – таблеток із подрібненого листя горіха грецького та каштана кінського;

- встановлені особливості таблетування подрібненої рослинної сировини;

- визначено термін зберігання й розроблено методики контролю якості таблеток;

- на підставі результатів експериментальних досліджень створено проекти аналітичної нормативної документації й технологічного регламенту на виробництво таблеток “Югесфол”;

- узагальнено результати експериментальних досліджень і сформульовано висновки.

Особиста участь автора у всіх опублікованих працях зі співавторами (Башурою О.Г., Башурою А.О., Половко Н.П., Малоштан Л.М., Коваленко С.М., Загайко А.Л., Дунаєвою І.В.) вказана по тексту дисертації.

**Апробація результатів дисертації**. Основні положення дисертаційної роботи висвітлені на міжвузівській студентській науковій конференції “Актуальні питання створення нових лікарських засобів” (Харків, 2004), на науково-практичній конференції з міжнародною участю “Створення, виробництво, стандартизація, фармакоекономіка лікарських засобів та біологічно активних добавок” (Тернопіль, 2004), на VI Національному з’їзді фармацевтів України “Досягнення та перспективи розвитку фармацевтичної галузі України” (Харків, 2005), на науково-практичній конференції «Фармацевтичне право у системі правовідносин: виробник-лікар-пацієнт-провізор-ліки-контролюючі та правоохоронні органи» (Харків, 2005).

**Публікації.** За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 10 робіт, у тому числі 6 статей у фахових наукових виданнях України і 4 тези доповідей.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 134 сторінках і складається зі вступу, огляду літератури, 4 розділів експериментальної частини, загальних висновків, списку використаних джерел, додатків. Робота ілюстрована 40 таблицями та 5 рисунками. Бібліографія включає 146 джерел, із них 43 – іноземні.

**Загальні висновки**

1. Науково та експериментально доведена доцільність створення таблетованого лікарського засобу на основі подрібненого листя рослинної сировини ─ листя каштана кінського та горіха грецького, вміст якої складає основну масу таблетки.
2. Вивчені фізико-хімічні та технологічні параметри листя горіха грецького та каштана кінського, що впливають на розробку складу таблетованої форми препарату (вологовміст, вологопоглинання, плинність, кут природного укосу, пресуємість та ін.).
3. Досліджено вплив допоміжних речовин на фізико-хімічні властивості таблеткових мас із листя горіха грецького, каштана кінського та біокомплексу “Югесфол”. Встановлено, що в таблетках на основі порошку з подрібненого листя горіха грецького та каштана кінського, зберігається їх целюлозна структура, що зменшує кількість необхідних допоміжних речовин із подібною структурою, а саме мікрокристалічної целюлози. Доведена необхідність використання методу вологої грануляції при виробництві таблеток.
4. Фізико-хімічними, технологічними дослідженнями науково обґрунтовано та розроблено технологію таблетованого препарату з листя горіха грецького та каштана кінського. Запропоновано метод одержання таблеток в умовах промислового виробництва.
5. Вивчені органолептичні, фізико-хімічні показники таблеток: зовнішній вигляд, розпадання, розчинення, стираність, стійкість до роздавлювання та мікробіологічна чистота таблеток. Доведено, що препарат відповідає вимогам ДФУ.
6. Розроблені точні і відтворювані методики якісного та кількісного аналізу основних за біологічною активністю компонентів таблеток, які закладені в основу аналітичної нормативної документації. Експериментально доведена стабільність розробленого препарату при зберіганні протягом 2 років при кімнатній температурі.
7. Проведено вивчення фармакологічних властивостей таблеток “Югесфол”. Встановлено виражену гіполіпідемічну, антиоксидантну антисклеротичну, гепатопротекторну, судинозміцнюючу дію лікарського засобу.
8. За результатами проведених досліджень розроблено проект аналітичної нормативної документації та проект технологічного регламенту на виробництво таблеток “Югесфол”, який апробовано в умовах виробництва на АТ “Стома”.
9. Фрагменти роботи впроваджені в навчальний процес ряду вищих медичних та фармацевтичних навчальних закладів України III-IY рівнів акредитації.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. Ахмедов Р.Б. В растениях – целебная сила: В 3 кн.– М.: АО «Байт», 1994.– Кн. 2.– 96 с.
2. Башура О.Г., Просвірнін В.В., Половко Н.П. Вивчення антимікробної активності екстракту листя грецького горіху //Сучасні проблеми фармації: Тез. доп. респ. наук.-практ. конф. – Харків, 1994.– С. 82.
3. Башура О.Г., Ковальова Т.М. Розробка противиразкового препарату з листя горіху грецького //Вчені України – вітчизняній фармації: Матеріали наук.-практ. конф. – Х.: Вид-во НФАУ, 2000.– С. 54–55.
4. Башура О.Г., Пересадько І.Г., Половко Н.П. Розробка складу і технології таблетованої форми з листя каштану кінського //Вісник фармації.– 2005.– №3 (43).– С. 9–12.
5. Белоусов В.А., Вальтер М.Б. Основы дозирования и таблетирования лекарственных порошков.– М.: Медицина, 1980.– 216 с.
6. Биологически активные вещества листа ореха грецкого /Л.С. Петровская, Л.М.Серая, Н.П. Киселева, А.А.Зинченко //Фізіологічно активні речовини.– 1999.– №2 (28).– С. 122–125.
7. Блюгер А.Ф., Майоре А.Я., Залцман В.К. Роль нарушений функций мембран в патологии печени: Биомембраны: структура, функции, мед. аспекты.– Рига, 1981.– С. 185–195.
8. Борзунов Є.Є., Дашевський А.Н. Дослідження в галузі таблетування лікарських препаратів //Фармац. журн.– 1994.– № 2.– С. 62–68.
9. Борзунов Е.Е. Исследование в области физико-химической технологии таблетирования порошкообразных веществ: Автореф. дис. … д-ра фармац. наук: 15.00.01 /Львов. мед. ин-т.– Львов, 1972.– 24 с.
10. Будникова Т.М. Розробка складу й технології твердих лікарських форм на основі фенольного гідрофобного препарату прополісу: Дис. ... д-ра фармац. наук: 15.00.01.– Х., 1996.– 278 с.
11. Вартанян Ф.Е., Рожецкая С.В. Актуальные проблемы обеспечения лекарственными средствами населения развитых стран //Фармация.– 2001.– № 3. –С. 39–40.
12. Взорова Л.Н. Общие методы анализа лекарственных форм.– К.: Медицина, 1996.– 350 с.
13. Вивчення впливу природи допоміжних речовин на властивості таблеток тіотриазоліну з парацетамолом /Л.І. Кучеренко, Б.С. Зіменковський, Т.А. Грошовий та ін. //Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики: Зб. наук. ст. Запорізького державного медичного університету – Запоріжжя, 2002.– Випуск VIII. – С. 93–100.
14. Виробництво таблеток. Повідомлення ІІ. Виробництво таблеток прямим пресуванням / Т.А. Грошовий, Є.Є Борзунов., М.О. Казарінов та ін. //Фармац. журн.– 1993.– № 5.– С. 33–37.
15. Виробництво таблеток. Повідомлення ІІІ. Допоміжні речовини у виробництві таблеток методом вологої грануляції /С.М. Гуряєєва, Т.А. Грошовий, Є.Є. Борзунов та ін. //Фармац. журн.– 1994.– № 4.– С. 79– 84.
16. Георгиевский В.П., Гризодуб А.И., Пиотровская А.Г. О применении тестов «Распадаемость» и «Растворимость» для контроля качества твердых дозированных лекарственных средств //Фармаком.– 1992.– № 5.– С.– 37.
17. Георгиевский В.П., Казаринов Н.А., Борзунов Е.Е. Состояние и перспективы создания таблетированных лекарственных препаратов //Фармаком.– 1994.– № 5– 6.– С. 28–42.
18. Георгиевский В.П., Оболенцева Г.В. Концепция создания препаратов природного происхождения в Государственном научном центре лекарственных средств //Фармаком.– 1999.– № 3–4.– С. 27–38.
19. Геронтология /С.А.Филатова, Л.П. Безденежная, Л.С. Андреева– Ростов н/Д: Феникс, 2004.– 512 с.
20. Гладух Є.В., Пашнєв П.Д. Розробка складу та технології таблеток альтану //Фармаком.– 2003.– № 2.– С. 85–90.
21. Гладух Є.В. Технологічні особливості створення таблеток з поліфенольними сполуками рослинного походження //Вчені України – вітчизняній фармації: Материали наук.-практ. конф.– Харків, 2000.– С. 59–61.
22. Грошовый Т.А., Маркова Е.В., Головкин В.А. Математическое планирование эксперимента в фармацевтической технологии.– К.: Вища шк., 1992.– 187 с.
23. Дем’яненко В.Г. Радіаційне опромінення в технології фітохімичних препаратів.– Х.: Основа, 2000.– 226 с.
24. Дем’яненко В.Г. Применение ионизирующего излучения в технологии лекарственных препаратов из растительного сырья: Автореф. дис. …докт. фармац. наук.– Харьков, 1990.– 45 с.
25. Державна фармакопея України /Державне підприємство Науково–експертний фармакопейний центр.– 1–ше вид. Харків: РІРЕГ, 2001.– 556 с.
26. Допоміжні речовини та їх застосування в технології лікарських форм: Довідковий посібник/ Ф. Жогло, В. Возняк, В. Попович, Я. Богдан– Львів: Львів. держ. мед. універ., 1996.– 96 с.
27. До проблеми створення і вдосконалення таблетованих лікарських засобів /Ю.Б. Борисенко, М.О. Казарінов, Н.О. Попова та ін. //Фармац. журн.– 1990.– № 3.– С. 38–42.
28. 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.
29. Изучение антиоксидантной, гиполипидемической и антисклеротической активности биокомплекса на основе листа ореха грецкого и каштана конского /А.А. Башура, Л.Н. Малоштан, И.Г. Пересадько, Н.П. Половко //Рецепт.– 2005.– №4.– С. 141–143.
30. К проблеме создания новых лекарственных форм. Сообщение 3. К вопросу о биодоступности лекарственных средств /Г.С. Башура, А.Г. Башура, А.А. Яремчук и др. //Фармаком.– 1998.– № 2.– С. 29–30, 47–50.
31. Казарінов М.О., Штейнгарт М.В., Спірідонов В.М. Стан та перспективи створення твердих лікарських форм //Фармаком.– 1994.– № 4.– С. 13–15.
32. Калиман П.А., Шаламов Р.В., Загайко А.Л. //Биохимия.– 1997.– Т. 62. – № 7.– С. 850–857.
33. Кибардин С.А. Определение витамина Е в своротке крови //Биохимия. – 1951.– T. 16.– С. 511–514.
34. Киселева Т.Л. Конский каштан обыкновенный //Медпомощь.– 1995.– №8.– С.54–57.
35. Кісельова Н.П. Розробка складу та технології настойки листя горіху грецького: Автореф. дис. … канд. фармац. наук: 15.00.01 /УкрФА – Х., 1999.– 16с.
36. Климов А.М., Никульчева Н.Г. Липиды, липопротеины, атеросклероз.– С.-Пб: Питер Пресс, 1995.– 304 с.
37. Коваленко С.Н., Пересадько І.Г., Половко Н.П. До питання стандартизації таблеток “Югесфол” //Запорожский мед. журн.– 2005.– №6 (33).– С. 148–149
38. Ковальова Т.Н. Розробка технології та дослідження противиразкового засобу – густого екстракту листя горіху грецького: Автореф. дис. … канд. фармац. наук: 15.00.01 /НФаУ – Х., 2002.– 20 с.
39. Коммиссаренко С.Н. Аминокислоты Aesculus Hyppocastanum L. //Фармаком.– 2001.– № 3.– С. 29–31.
40. Корнацький В.М., Вікторов О.П. Проблеми медикаментозного забезпечення населення України в сучасних умовах //Фармац. журн.– 2001.– № 3.– С. 11–14.
41. Кортиков В.Н., Кортикова А.В. Справочник лекарственных растений.– Ростов н/Д: “Изд. дом “Проф.-Пресс”, 2002.– 800 с.
42. Кумарины Aesculus Hyppocastanum L. /Н.Ф. Комиссаренко, А.И. Деркач, С.Н. Комиссаренко и др. //Растительные ресурсы.– 1994.– № 3.– С. 53–59.
43. Куцик Р.В., Зузку Б.М., Дьячок В.В. Каштан конский (Aesculus Hyppocastanum). Аналитический обзор //Провизор.– 2002.– № 4.– С. 28–32.
44. Куцик Р.В., Зузку Б.М., Дьячок В.В. Каштан конский (Aesculus Hyppocastanum). Аналитический обзор //Провизор. – 2002. – № 5. – С. 31–33.
45. Куцик Р.В., Зузку Б.М., Дьячок В.В. Каштан конский (Aesculus Hyppocastanum). Аналитический обзор //Провизор.– 2002.– № 6.– С. 27–30.
46. Лекарственные препараты Украины /Под ред. В.П. Черних, И.А. Зупанца.– Х.: НФаУ, “Золотые строницы”, 2005.– 512 с.
47. Лекарственные средства. Порядок установления срока годности. ДСТУ 42-3-93.– К: Мин-во здравоохр. Украины, 1993.– 17 с.
48. Маркова О.В., Грошовий Т.А. Оптимізація технології виробництва таблеток //Фармац. журн.– 1992.– № 5-6.– С. 59–63.
49. Малоштан Л.Н., Киселева Н.П., Ковалева Т.Н. Некоторые экспериментальные данные к обоснованию возможности использования настойки листа ореха грецкого в терапии язвенной болезни желудка //Фармаком.– 1998.– №5.– С. 39–42
50. Методы общей микробиологии /Под ред. Ф. Герхардта.– М.: Медицина, 1984.– 371 с.
51. Метод. рекомендации по експерим. изучению желчегонной, холелитиазной и гепатопротекторной активности новых лекарственных средств /С.М. Дроговоз, С.И. Сальникова, Н.П. Скакун, В.В. Сяников.– Киев, 1994.– 46 с.
52. Мусевич В.М., Патудин А.В., Пономарева В.И. Растительное сырье, используемое для производства лекарственных средств на предприятиях медицинской промышленности, и лекарственное растениеводство.– М., 1990.– Вып. 3.– С. 1–37.
53. Набока І.М., Вєтров П.П., Прокопенко С.О. Дослідження хімічного складу листя горіху //Фармац. журн.– 1991.– №1.– С. 77–78.
54. Настоянка листя горіха грецького /О.Г. Башура, О.І. Руденко, Є.В. Гладух, Н.П. Кисельова, Т.М. Ковальова //Часопис “Аптека галицька”.– 2001.– №6(52).– С. 17
55. Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и патологии /В.А. Барабой, Д.А. Сутковой и др.– К.: Наук. думка, 1997.– 420 с.
56. Оптимізація технології виробництва таблеток /О.В. Маркова, Т.А. Грошовий, В.И. Любін та ін. //Фармац. журн.– 1992.– № 1.– С. 72–76.
57. ОТС:Ответственое самолечение. Справочник безрецептурных препаратов. /Под. ред. И.А. Зупанца, И.С. Чекмана.– К.: “Фармацевт Практик”, 2005.– 223 с.
58. Пат. 2043099 Россия, МКИ6 А 61 К 9/20, 31/60. Фармацевтическая композиция в форме шипучих таблеток и способ ее получения /А.Е. Добротворский, Ю.Н. Белоконь, И.Я. Кравчук (Россия). № 94003871/14.– Бюл. 1995. №25.– 14 с.
59. Патологічна анатомія і патологічна фізіологія людини /Я.Я. Бондар В.В. Файфура.– Тернопіль: Укрмедкнига, 2000.– 494 с.
60. Пашнев П.Д. Исследования в области технологии производства таблеток: Автореф. дис. … д-ра фармац. наук: 15.00.01 /Харьк. фармац. ин-т.– Х., 1992.– 45 с.
61. Пересадько І.Г., Половко Н.П. Розробка складу лікарського збору седативної дії //Тез. доп. міжвузовської наук. студ. конф., м. Харків, 17-18 квіт. 2003 р.– С. 109.
62. Пересадько І.Г., Загайко А.Л., Половко Н.П. Дослідження гіполіпідемічної та антиоксидантної активності листя каштану кінського //Клініч. фармація.– 2004.– Т. 8, № 4.– С. 50–53.
63. Пересадько І.Г., Половко Н.П. Перспективи створення нового лікарського препарату на основі рослинної сировини. //Тез. доп. міжвузовської студ. конф., м. Харків, “Актуальні питання створення нових лікарських засобів”.– Х., 2004.– С. 111.
64. Пересадько И.Г., Половко Н.П., Башура А.Г. Разработка состава таблетированной формы на основе лекарственного растительного сырья. //Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики: Зб. наук. пр. Запорізького державного медичного університету. – 2004.– Т. 1., Вип. ХII.– С. 302–307.
65. Пересадько І.Г., Загайко А.Л., Половко Н.П. Вивчення гіполіпедимічної та антиоксидантної дії таблеток на основі листя каштану кінського //Створення, виробництво, стандартизація, фармоекономика лікарських засобів та біологічно активних добавок: Матеріали з наук.-практ. конф. з міжнар. участю.– Тернопіль, 2004.– С. 399–401.
66. Пересадько І.Г., Половко Н.П. Вивчення фізико-хімічних та технологічних властивостей листя горіху грецького, каштану кінського та їх суміші //Зб. наук. пр. співробітників КМАПО ім. П.Л. Шупика.– Київ, 2005.– Вип. 14., Кн. 2.– С. 801– 805.
67. Пересадько І.Г., Половко Н.П. Вивчення вологопоглинання листя горіха грецького та каштану кінського //Досягнення та перспективи розвитку фармацевтичної галузі України: Матеріали VI Нац. зїзду фармац. України.– Харків, 2005.– С. 763–765.
68. Пересадько І.Г., Половко Н.П., Дунаєва І.В. Розробка складу та технології таблетованої форми з листя горіху грецького //Ліки України.– 2005.–№9 (додаток).– С. 159–160.
69. Пересадько І.Г., Половко. Н.П. Розробка складу та технології таблеток “Югесфол” //Запорожский мед. журн.– 2006.– № 5 (38).– С. 128–131.
70. Поволокина И.Б., Давигора А.К., Пятикоп Е.Б. К вопросу применения новых вспомогательных веществ при разработке детских лекарственных форм //Тез. док. молодых ученых и специалистов.– Х., 1991.– С. 8.
71. ПОЛ, свертывающая система крови при остром поражении печени CCl4 на фоне производных ТБК /Е.В. Александрович, В.А.Доровских, Р.А. Анохин и др. //Тр. Благовещенского мед. ин-та.– Т.2.– Благовещенск, 1992.– С. 79–80.
72. Половко Н.П., Пересадько І.Г. Перспективи розробки лікарського збору седативної дії в таблетованій формі //Наука і соціальні проблеми суспільства: медицина, фармація, біотехнологія: Тез. доп. ІІІ міжнар. наук.-практ. конф.– Харків, 2003.– С. 244.
73. Получение гранул каштана конского / В.И. Чуешов, С.В. Спиридонов, Л.В. Яковлева, В.В. Беликова // Матеріали між нар. конф., присвяч. 75-річчю з дня народження ректора ХФІ Сала Дмитра Павловича.– Х.: Основа, 1998.– С. 327–331.
74. Про кінетику вільного вібраційного ущільнення деяких порошкових лікарських препаратів /П.П. Печерський, І.І. Хабло, А.М. Крижанівський та ін. //Фармац. журн.– 1991.– № 1.– С. 58–63.
75. Промышленная технология лекарств: В 2 т /Под ред. проф. В.И. Чуешова:.– Х.: Основа, УкрФА, 1998.– Т. 1.– 558 с.; Т. 2.– 704 с.
76. Путилина Ф.Е. Определение содержания восстановленного глутатиона в тканях: Методы биохимических исследований /Под ред. Прохоровой М.И.,– М.: Медицина, 1982.– С. 183–185.
77. Пяткин К.Д., Кривошеин В.С. Микробиология.– М.: Медицина, 1981.– 512 с.
78. Разработка прогноза Украины в лекарственных средствах до 2000 года /Т.Н. Рассоха, Л.А. Чайка, Л.П. Попова и др. //Фармаком.– 1993.– №5.– С. 3–5.
79. Разработка состава и технологии гранул на основе природного цеолита /Т.В. Крутских, В.И. Чуешов, И.А. Зупанец, Д.В. Рыбачук //Провизор.– 1999.– № 5.– С. 22–23.
80. Разработка состава препарата венотропного действия /В.Н. Спиридонов, В.И. Чуешов, Л.В. Яковлева, С.В. Спиридонов и др. //Фармаком.– 1999.– № 5.– С. 27–28.
81. Результаты деятельности ГНЦЛС по обеспечению здравоохранения Украины препаратами отечественного производства. Сообщение 5. Создание новых вспомагательных химико-фарацевтических веществ и медицинских изделий /В.П. Георгиевский, В.А. Оридорога, И.И. Новик и др. //Фармаком.– 1998.– № 6.– С. 25–29.
82. Розробка комбінованого лікарського препарату у вигляді таблеток на основі глюкозаміну гідрохлориду та натрію диклофенаку /А.А. Січкарь, П.Д. Пашнєв, І.А. Зупанець та ін. //Фармаком.– 2003.– № 4.– С. 68–72.
83. Романова Л.А., Стальная И.Д. Метод определения гидроперекисей липидов с помощью тиоцианата аммония //Современне метод в биохимии/ Под. ред. Ореховича В.Н.– М.: Медицина, 1977.– С. 64–66.
84. Скакун Н.П., Шманько В.В., Охримович А. М. Клиническая фармакология гепатопротекторов: Монография.– Тернополь, 1995.– 272 с.
85. Скубко Т.П. Микробная контаминация лекарственных средств // Технология и стандартизация лекарств.– Х.: ООО “Рирег”, 1996.– С. 520–536.
86. Сокуренко И.А., Тихонова С.О. Розробка складу і технології таблеток на основі сублімованого меду та обніжжя бджолиного //Вісник фармації.– 1998.– № 1.– С. 29–32.
87. Спиридонов В.Н. Химическое изучение и получение растительных препаратов венотонизирующего и гепатотропного действия на основе полифенолов и некоторых других соединений: Автореф. дисс. …д-ра фарм. наук.– Х.– 1987.– 36 с.
88. Стальная И.Д., Гаришвили Г.Г. Современные методы в биохимии.– М.: Медицина.– 1977.– С. 63–68.
89. Стрела Т.Е. Орех грецкий: Справочное пособие.– К.: Наук. думка, 1991.– 255 с.
90. Сучасні підходи до вивчення рослинної лікарської сировини та створення фітопрепаратів /В.М. Ковальова, В.І. Літвиненко, Т.І. Ісакова, І.Є. Шмараєва //Фітотерапія в Україні.– 1999.– №3-4.– С. 72–74.
91. Теоретические основы фармацевтической технологии: Учеб. пособие /Под ред. акад. В.И. Чуешова– Х.: УкрФА, 1998.– 160 с.
92. Технология лекарственных форм: В 2 т. /Р.В. Бобылев, Г.П. Грядунова, Л.А. Иванова и др./ Под ред. Л.А. Ивановой.– М.: Медицина, 1991.– Т. 2.– 544 с.
93. Технологія ліків промислового виробництва: Підруч. для студ. вищ. фармац. навч. зал. і фармац. ф-тів вищ. мед. навч. зал. ІІІ-ІV рівнів акредитації /В.І. Чуєшов, Л.М. Хохлова, О.О. Ляпунова та ін.– Х.: Вид-во НФаУ, 2003.– 720 с.
94. Технологічні параметри рослинної сировини /П.П. Вєтров, С.В. Гарна, С.О. Прокопенко та ін.//Фармац. журн.– 1987.– №3.– С.52–56.
95. Технология и стандартизация лекарств /Под ред. акад. В.П. Георгиевского и проф. Ф.А. Конева.– Х.: ООО «РИРЕГ».– 2000.– 784с.
96. Тихонов А.И., Сокуренко И.А., Пашнев П.Д. Разработка состава и технологии таблеток на основе спирулины и сублимированого меда //Лекарства – человеку: Междунар. Сб. науч тр. IV науч.-практ. конф. по созданию и апробации новых лекарственных средств.– Т. III– Х., 1997.– С. 324–330.
97. Фармацевтические и медико-биологические аспекты лекарств: В 2 томах /И.М. Перцев, И.А. Зупанец, Л.Д. Шевченко и др. /Под ред. И.М. Перцева, И.А. Зупанца.– X.: Изд-во НФАУ, 1999.– Т. 1.– 463 с.; Т. 2.– 442 с.
98. Фармакологическая активность новой пищевой добавки “Каштан” /Л.В. Яковлєва, Н.А. Цубанова, С.В. Спиридонов, В.Н. Спиридонов //Фізіологічні-активні речовини.– 1999.– № 2 (28).– С. 107–110.
99. Фитомедицинская отрасль в Украине. Состояние и перспективы развития /В.П. Георгиевский, С.И. Дихтярев, Ю.И. Губин, В.И. Литвиненко, П.П. Ветров //Фітотерапія в Україні.– 2000.– №1.– С. 3–6.
100. Фитохимия в Украине – итоги и перспективы /В.П. Георгиевский, С.И. Дихтярев, Ю.И. Губин, В.И. Литвиненко, П.П. Ветров //Фармаком. – 1999.– №3/4.– С.39–43.
101. Чуешов В.И., Спиридонов С.В. Розробка технології і вивчення властивостей гранул каштану //Фармац. журн.– 1999.– № 6.– С. 84–87.
102. Чуешов В.И., Яковлева Л.В., Спиридонов С.В. Исследование технологических свойств порошка и гранул семян каштана //Досягнення сучасної фармації та перспективи її розвитку у новому тисячолітті: Материали V Нац. зїзду фармац. України.– Х.: Вид-во УкрФА, 1999.– С. 232–233.
103. Штейнгарт М.В., Казаринов Н.А. Твердые лекарственные формы //Технология и стандартизация лекарств.– Х.: “Рирег”, 1996.– С. 539–602.
104. Akbar S. Herbal drugs in perspektive //Hamdard.– 1996.– Vol. 29, №3.– Р. 43–48.
105. Auslegung und Scale bei der Product von Tabletten auf der Basis von Direkttabletierhilfsmitten. Schuchmann H., Polke R., Heinz R. u.a. // Chem. Ind. Techn.– 1999.– Vol. 31, №6.– Р. 602–605.
106. Anderson J.W. Hypocholesterolemic effects of oat-bran or bran intake for hypocholesterolemie men //Am. J. Clin. Nutr.– 1999.– Vol. 40, №2.– Р. 1146–1155.
107. Anderson J.W., Chen W. – J.L. Plant fiber. Carbohydrate and lipid metabolism // Am. J. Clin. Nutr. – 1998.– Vol. 39, №2.– Р. 346–363.
108. Asero R. Is walnut really a birch-pollen-related fruit //Allergy.– 1998.– Vol. 32, № 9.– P. 908–909.
109. Barra J., Somma R. Influence of the physicochemical variability of magnesim stearate on its ibicant propeties: Possible solutions //Drug Dev. and Ind. Pharm.– 1996.– Vol. 22, № 11.– Р. 1105–1120.
110. Bast A., Halnen G., Doclam C. Oxidants and antioxidants: State of the art //Americ. J. Med.– 1991.– Vol. 25, № 3.– P. 2–13.
111. Bianchi A. Phytotherapy between traditional medicine and alternative practices: how much safety and how much efficacy? //Ann. Ist. Super Sanita.– 1999.– Vol.31, № 4.– P. 505–508.
112. Borsa W., Michela C. Antioxidant capacity of flavanols and gallate esters: pulse radiolysis //Free Radical Biology and Medicine.– 1999. – Vol. 27, № 11–12.– P. 1413–1426.
113. Bubenzer R.H. Phytotherapy and homeopathy on the internet. Alternative medicine for physicians and patients //MMW Fortschr Med.– 2000.– Vol. 30, № 13.– P. 14.
114. Buttery R.G., Light D.M., Nam Y. Volatile components of green walnut husks //J. Agric. Food Chem.– 2000.– Vol. 21, № 7.– P. 2858–2861.
115. Compaction simulator studies of a new drug substance: Effect of particle size and shape, and its binary mixtures wits microcrystalline cellulose / Celik Metin, Ong John T.N., Chowhan Zak T., Samuel Glenn J. //Pharm. Dev. and Technol.– 1996.– Vol. 20, № 2.– Р. 119–126.
116. Duell P.B. Prevention of atherosclerosis with dietary antioxidants: fast or fiction? //J. Nutr.– 1996, Apr.– Vol. 126, №4.– P. 1067–1071.
117. **Dutta A., Sudhir K., Dutta M.** Vitamin E and its role in the prevention of atherosclerosis and carcinogenesis: A review //Journal of the American College of Nutrition.– 2003.– Vol. 22, № 4.– Р. 258–268.
118. Effects of compression force, compression speed, and particle sice on the compression properties of paracetamol. Garecani Hadi A., Ford James L., Rubinstein Mickael H. et al. //Drug Dev. and Ind. Pharm.– 2001.– Vol. 27, № 9.– Р. 935–942.
119. Effects of the addition of three disintegrants on the tabletability of the calcium-phosphate based materials /A.V. Veiasco, M.R. Angel, P.C. Monedro, J.S. Ballesteros //Eur. J. Pharm. And Biopharm.– 1994.– Vol. 40, № 5.– Р. – 344–347.
120. Effectiveness of lubricants and lunrication mechanism in tablet technology / A. Delacourte, J.C. Guyot, P. Colombo, P.L. Cattellani //Drug Dev. and Ind. Pharm.– 1995.– Vol. 21, № 19.– Р.2187–2199.
121. Evaluation of rapidly disintegrating tablets prepareted by a direct compression method /H. Sunada, Y. Yhonezava, K. Dancjo //Drug Dev. and Ind. Pharm.– 1999.– Vol. 25, № 5.– Р. 571–581.
122. Experimentale Characterissirerung der Prekammerbeschichtung auf Rund-lauftablettenpressen /T. Laich, T. Kissel //Pharm. Ind.– 1997.– Vol. 31, № 3.– Р. 935–942.
123. Fine-particle ethylcellulose as a tablet binder in direct compression, immediate-release tablets /Desai Ramola P., Neau Steven H., Pather S. Indiran, Johnston Thomas P. //Drug Dev. and Ind. Pharm.– 2001.– Vol. 27, № 7.– Р. 633–641.
124. Flavonoids and tannins: plant–based antioxydants with vitamin character /A. Hassig, WX. Liang, H. Schwabl, K. Stampfli //Med. Hypotheses.– 1999.– Vol. 52, № 5.– P. 479–481.
125. Gross-linced cellulose as a tablet excipient: Пат. 5989589 USA, МПК6 А 61 К 9/22 /Cartilier Louis, Chebli Chafic. – № 08/956117: Заявл. 24.10.1997; Опубл. 23.11.1999; НПК 424/465.– Р. 15.
126. Guillaume M. Padioleau N. Veinotonic effect, vascular protection, anti–inflammatory and free radical scavenging properties of horse chestnut extract. //Arzneim Forsch.– 1994.– Vol. 25, № 44.– P. 25–35.
127. Halliwell Barry. Antioxidant characterisation. Мetodology and mechanism // Biochemical Pharmacology.– 1995. – Vol. 49, №10.– P. 1341–1348.
128. Hinara M., Chigama M., Fukuzanava K. Tiobarbituriate acid reactive products content in fresh homogenate of rats// Biochem. Med.– 1980.– Vol. 23, №57.– P. 302–311.
129. Kagan V.E., Tyurina Y.Y. Recycling and redox cycling of phenolic antioxidants //Annals of the N.Y. Academy of Sciensces.– 1998.– Vol. 21, № 54.– P. 425–434.
130. Кasa Jr. P., Eros I., Musko Zs. Use of different cellulose derivaties fo the preparation of tablets wits a high P. //STR pharma sci.– 1999. Vol. 9, № 6.– С. 525–529.
131. Kornchankul W., Parik N., Sakr A. Correlation between wet granulation kinetic parameters and tablets characeristics // Drugs made Germ. – 2001.- Vol. 44, № 3. – Р. 78-87.
132. Lin Kang-wen, Peck Garnet E. Characterization of talc samples from different sources //Drug Dev. and Ind. Pharm.– 1994.– Vol. 20, № 19.– Р. 2993–3003.
133. Lubricants for use in tabletting: Пат. 59223551 США, МПК6 А 61 К 9/46, А 61 К9/20/Daher Lawrence J: Bayer Corp. – № 08/127433; Заявл.27.9.93; Опубл. 13.7.99; НПК 424/465. – Р. 25
134. Mabry T.J., Markham K.R., Thomas M.B. The systematic identification of flavonoids. – Springer-Verlag Berlin – Heidelberg – New-york, 1970.– 355 p.
135. **NeuzilJ., Julie K., ChristisonJ., Eugene IheanachoE. et. al.** Radical-induced lipoprotein and plasma lipid oxidation in normal and apolipoprotein E gene knockout (apoE-/-) mice: apoE-/- mouse as a model for testing the role of tocopherol-mediated peroxidation in atherogenesis //The Journal of Lipid Research.– 1998.– Vol. 3, № 11– P. 354–368.
136. Pal S, et al. Red wine polyphenolics increase LDL receptor expression and activity and suppress the secretion of ApoB100 from human HepG2 cells //J. Nutr.– 2003.– Vol. 133, №2– Р. 700–706.
137. Pharmaceutucal evaluation of multipurpose excipients for direct compressed tablet manufacture: Comprissons of the capabilities of multipurpose excipients with those in general use /G. Kenta, S. Hisakazy, D. Kazumi, Y. Yorinobu //Drug Dev. and Ind. Pharm.– 1999.– Vol. 58, №12– Р. 869–878.
138. Рhreparation of rapidly disintegrating tablet using new types of microcrus-talline cellulose (PH-M series) and low substituted – hydroxypropylcellulose or spherical sugar granules by direct compression method. /Ishi-kawa Tatsuya, Mukai Baku, Shiraishi Shuji et al. //Chem. and Pharm. Bull.– 2001.– Vol. 49, № 2.– Р. 134–139.
139. Steffens K.J., Koglin J. The magnesium stearate problem //Mfg. Chem.– 1993.– Vol. 64, № 112.– Р.16–19.
140. The Chemistry of flavonoid compounds Ed. by T.A.Geissman.– Oxford; London; New-York; Paris: Pergamon press, 1962.– 666 p.
141. Tian L., Lei Q., Wei H. Alterations of antioxidant enzymes and oxidative demage to macromolecules in different organs of rats during aging //Free Radic. Biol. Med.– 1998.– Vol. 27.– №9.– Р. 1477–1484.
142. Tixer M., Claude J. Une technique simple et rapide de dosage des triglicerides //Ann. biol. clin. ales.– 1974.– Vol. 21, № 32.– P. 53–57.
143. UshiyameM., Mihere M. Determinetion of malonaldehyde, precursors in tissues by thiobarbituric acid test //Anal. Biochem.– 1978.–Vol. 86, №14– Р. 271–278.
144. Une nouvelte formulation de compime composse de lactose, sorbitol, stearate de magnesium: Заявка 2794979 Франция, МПК7 А 61 К 47/26. Veret Patric. № 9907853; Заявл. 21.06.1999; Опубл. 22.12. 2000.
145. Violento V.P. Age, sex and matelity from cardiovascular disease (factor model)// S. Gerontol.– 1985.– Vol. 18, №8– Р. 48–51
146. Wang C., Zhang R., Compaction behavior of paracetamol powders of different crystal chapes //Drug Dev. and Ind. Pharm.– 1995.– Vol. 21, № 7.– Р. 863–868.

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