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

НАЦІОНАЛЬНА ФАРМАЦЕВТИЧНА АКАДЕМІЯ УКРАЇНИ

На правах рукопису

УДК: 615.451.014:616.28:638.135

### ЗУЙКІНА СВІТЛАНА СЕРГІЇВНА

**РОЗРОБКА СКЛАДУ, ТЕХНОЛОГІЯ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ
ВУШНИХ КРАПЕЛЬ З ПРОПОЛІСОМ**

15.00.01 - технологія ліків та організація фармацевтичної справи

ДИСЕРТАЦІЯ

на здобуття наукового ступеня кандидата

фармацевтичних наук

**Науковий керівник** – доктор фармацевтичних наук,
професор,
Тихонова Світлана Олександрівна

Харків – 2002

З М І С Т

стор.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| ВСТУП | . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .  | 4 |
| **Розділ 1.** | **Сучасний стан лікування запальних захворювань вуха**  | 10 |
| 1.1. | Характеристика запальних захворювань зовнішнього та середнього вуха . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .  | 10 |
| 1.2. | Фармакотерапія гострих та хронічних отитів . . . . . . .  | 15 |
| 1.3. | Біологічно активні сполуки у складі прополісу та обумовлені ними фармакологічні властивості. . . . . . . . . . . . . . . .  | 25 |
| 1.4. | Перспективи застосування лікарських засобів на основі прополісу при лікуванні запальних захворювань вуха. . . .  | 31 |
| 1.5. | Вибір раціональної лікарської форми. . . . . . . . . . . . . . . . . | 34 |
| Висновки | . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .  | 38 |
|  | **Експериментальна частина** |  |
| **Розділ 2.** | **Об’єкти та методи досліджень** . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .  | 39 |
| 2.1. | Об’єкти досліджень . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .  | 39 |
| 2.2. | Методи досліджень . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .  | 41 |
| **Розділ 3.** | **Розробка складу, технологія вушних крапельз прополісом**. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .  | 48 |
| 3.1. | Розробка складу вушних крапель з прополісом. . . . . . . . . .  | 48 |
| 3.1.1. | Фізико-хімічні та фармакологічні властивості настойки прополісу . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . | 48 |
| 3.1.2. | Вибір допоміжних речовин при розробці вушних крапель. | 53 |
| 3.1.3. | Дослідження впливу допоміжних речовин на фізико-хімічні показники вушних крапель з прополісом. . . . . . . .  | 58 |
| 3.1.4. | Біофармацевтичні дослідження експериментальних зразків вушних крапель. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . | 63 |
| 3.1.5. | Вивчення впливу допоміжних речовин на антимікробну активність розроблених складів вушних крапель з прополісом . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .  | 68 |
| 3.2. | Технологія вушних крапель з прополісом. . . . . . . . . . . . . .  | 73 |
| 3.2.1. | Технологія виробництва вушних крапель в умовахаптеки. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . | 73 |
| 3.2.2. | Технологія промислового виробництва вушних крапель”Пропотид”. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .  | 76 |
| Висновки | . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .  | 83 |
| **Розділ 4.** | **Фізико-хімічні дослідження вушних крапель з прополісом** . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . | 84 |
| 4.1. | Розробка методик якісного визначення фенольних сполук у препараті . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .  | 84 |
| 4.2. | Розробка методики кількісного визначення фенольних сполук у вушних краплях . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .  | 89 |
| 4.3. | Розробка методик якісного та кількісного визначеннядимексиду у вушних краплях. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .  | 91 |
| 4.4. | Вивчення стабільності вушних крапель з прополісому процесі зберігання . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . | 93 |
| Висновки | . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .  | 97 |
| **Розділ 5.** | **Біологічні дослідження вушних крапель “Пропотид”** . .  | 98 |
| 5.1. | Дослідження мікробіологічної чистоти вушних крапель з прополісом. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .  | 98 |
| 5.2. | Вивчення хіміотерапевтичних властивостей вушних крапель “Пропотид”. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . | 100 |
| Висновки | . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .  | 106 |
| **ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ** . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .  | 107 |
| **СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ** . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .  | 109 |
| **ДОДАТКИ** . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .  | 126 |

**В С Т У П**

**Актуальність теми.** Запальні захворювання зовнішнього та середнього вуха на сьогодні залишаються однією з важливих проблем медичної практики. Наслідками перенесення цих хвороб є хронічні захворювання: нейросенсорна туговухість, хронічний гайморит та, навіть, враження головного мозку. Ці ускладнення протікають триваліше та значно тяжче, аніж гострі захворювання, що їх спричинили. Тому терапія отитів на початкових стадіях розвитку є оптимальною умовою профілактики тяжких хронічних ускладнень.

Лікування зовнішніх гострих та хронічних отитів на даний час являє певні труднощі, обумовлені обмеженим арсеналом лікарських препаратів специфічного призначення. Спектр сучасних засобів профілактики та лікування цих захворювань включає до себе різноманітні групи препаратів: антибіотики, сульфаніламіди, протеолітичні ферменти, а також протимікробні лікарські засоби (спиртові та водні розчини борної, саліцилової кислоти, діоксидину, фурациліну, перекису водню).

В то й же час спектр препаратів етіотропної дії специфічного призначення для місцевого лікування отитів обмежений, а наявні вушні краплі представлені, в основному, лікарськими препаратами закордонних виробників і їх кількість не вирішує проблему медикаментозного забезпечення терапії запальних захворювань слухового аналізатора.

Препарати вітчизняного виробництва взагалі складають лише 18% від загальної кількості ліків, що застосовуються при лікуванні запальних захворювань вуха і представлені вушними краплями “Аурісан” та “Декаметоксин”.

В аспекті викладеного проблема створення вітчизняних лікарських засобів комплексної дії для місцевої терапії запальних захворювань зовнішнього та середнього вуха, які мають антимікробну, протизапальну, капілярозміцнюючу дію є надзвичайно актуальною.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана згідно з планами науково-дослідних робіт НФАУ (№ держреєстрації 0198У007008) та проблемної комісії “Фармація” МОЗ України.

**Мета і задачі дослідження.** Мета роботи – розробка обґрунтованого складу, технології вушних крапель з прополісом та методик контролю якості препарату для місцевої терапії запальних захворювань зовнішнього та середнього вуха.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

* проаналізувати і узагальнити сучасні літературні дані щодо фармакотерапії зовнішніх та середніх отитів, фурункулів зовнішнього слухового проходу та отомікозів;
* теоретично й експериментально обґрунтувати доцільність застосування настойки прополісу, гліцерину та димексиду у складі вушних крапель;
* провести комплекс фізико-хімічних, технологічних та біофармацевтичних досліджень з метою вибору оптимального складу препарату для лікування запальних захворювань вуха у вигляді вушних крапель;
* обґрунтувати технологію виробництва препарату в промислових умовах та умовах аптеки;
* провести дослідження по встановленню основних показників якості розроблених вушних крапель, обґрунтувати умови зберігання та строки придатності;
* дослідити специфічну активність створеного препарату;
* розробити та апробувати технологічну інструкцію на виробництво вушних крапель з прополісом в умовах аптеки;
* розробити та апробувати технологічний тимчасовий регламент промислового виробництва вушних крапель;
* розробити проект АНД на запропонований препарат.

*Об’єкт дослідження* – краплі для лікування запальних захворювань вуха.

*Предмет дослідження* – розробка складу, стандартизація та вивчення специфічної активності вушних крапель з прополісом.

***Методи дослідження***: при вивченні властивостей вушних крапель, що розробляються, застосовані загальноприйняті методи органолептичних, технологічних, фізико-хімічних, біофармацевтичних, мікробіологічних досліджень, що дозволяють об’єктивно оцінювати якісні характеристики препарату на підставі експериментально одержаних та статистично оброблених результатів.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше на підставі результатів фізичних, біофармацевтичних та біологічних досліджень обґрунтовано і розроблено склад нової лікарської форми на основі настойки прополісу – вушних крапель.

З використанням сучасних фізико-хімічних, технологічних, біологічних методів дослідження вивчено властивості препарату. Розроблено методики якісної ідентифікації та кількісного вмісту основних та допоміжних речовин у вушних краплях, що стало обґрунтуванням розділів аналітично-нормативної документації, яка регламентує якість, умови та термін зберігання препарату.

Біологічними дослідженнями доведено, що вушні краплі відповідають вимогам ДФ щодо мікробіологічної чистоти препаратів, які застосовуються в порожнині вуха та виявляють високу специфічну активність при лікуванні зовнішніх, середніх отитів, фурункулів та отомікозів.

За одержаними результатами подано заявку на винахід до інституту промислової власності за № 2001085651 від 08.08.2001 та отримано рішення про видачу деклараційного патенту на винахід від 4 березня 2002 року.

**Практичне значення одержаних результатів.** Створено новий оригінальний вітчизняний препарат у формі вушних крапель для лікування запальних захворювань вуха.

Розроблено проект АНД на запропонований препарат.

Розроблено технологічну інструкцію та апробовано технологію виробництва препарату в умовах аптеки (акт від 15.10.2001 р. та від 13.11.2001 р.). Розроблено проект технологічного тимчасового регламенту на виготовлення вушних крапель “Пропотид” та апробовано промислову технологію виробництва крапель (акт від 11.06.2000 р.).

Фрагменти роботи впроваджені до навчального процесу ряду фармацевтичних та медичних ВНЗ-ів України: Львівського державного медичного університету ім. Данила Галицького (акт впровадження від 12.10.2001 року), Запорізького державного медичного університету (акт впровадження від 18.04.2001 року), Національного медичного університету ім. О.О.Богомольця (акт впровадження від 22.05.2001 року), Національної фармацевтичної академії України (акт впровадження від 14.10.2001 року).

**Особистий внесок здобувача.**

У комплексному дослідженні зі створення нового препарату для місцевої терапії запальних захворювань вуха особисто здобувачем:

* проведено аналіз літературних даних щодо етіології, патогенезу, принципів фармакотерапії запальних захворювань вуха та забезпечення фармацевтичного ринку України лікарськими засобами для лікування отитів, фурункулів та отомікозів;
* обґрунтовано і розроблено склад вушних крапель на основі настойки прополісу;
* теоретично обґрунтовано та розроблено оптимальну технологію виробництва препарату в промислових умовах та умовах аптеки;
* розроблено методики якісного та кількісного аналізу препарату;
* розроблено проект АНД на вушні краплі “Пропотид”;
* на підставі проведених експериментальних досліджень розроблено технологічну інструкцію та апробовано технологію виробництва препарату в умовах аптеки.
* розроблено проект технологічного тимчасового регламенту на виготовлення вушних крапель “Пропотид” та апробовано промислову технологію виробництва крапель;
* узагальнено результати експериментальних досліджень та сформульовано висновки.

Персональний внесок у всіх опублікованих наукових працях зі співавторами (Тихоновим О.І., Тихоновою С.О., Диким І.Л., Ярних Т.Г., Силаєвою Л.Ф., Томаровською Т.О., Сятинею М.Л., Соколовою Л.В.) вказується за текстом дисертації.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертаційної роботи викладені та обговорені на V Національному з’їзді фармацевтів України (Харків, 1999), II Міжнародній науково-практичній конференції “Апитерапия сегодня – с биологической аптекой пчел в XXI век” (Росія, м. Уфа, 2000), Республіканській науково-практичній конференції “Научные направления в создании лекарственных средств в фармацевтическом секторе Украины” (Харків, 2000), Всеукраїнській науково-практичній конференції “Вчені України – вітчизняній фармації” (Харків, 2000), Міжнародній конференції “Хімія азотовмісних гетероциклів” (Харків, 2000), Всеукраїнській науково-практичній конференції “Сучасні проблеми фармацевтичної науки і практики” (Харків, 2001).

**Публікації.** За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 12 робіт, у тому числі 5 статей, 6 тез доповідей та інформаційний лист.

**Обсяг та структура дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 126 сторінках друкованого тексту, складається з вступу, огляду літератури, 4 розділів експериментальної частини, висновків, списку використаних джерел, додатків. Робота ілюстрована 20 таблицями та 17 рисунками. Бібліографія включає 152 джерела літератури, з них 62 – іноземні.

## ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Вивчено та узагальнено дані наукової літератури щодо етіології, патогенезу і принципів фармакотерапії запальних захворювань вуха, забезпечення фармацевтичного ринку України препаратами для лікування отитів, фурункулів та отомікозів.
2. Обгрунтовано використання настойки прополісу як основної діючої речовини у складі вушних крапель.
3. Виходячи з результатів фізичних та біофармацевтичних досліджень, доведено доцільність застосування гліцерину при створенні вушних крапель, як речовини, що пролонгує та пом’якшує дію препарату.
4. Біофармацевтичними та мікробіологічними дослідженнями доведено доцільність введення до складу крапель димексиду. Встановлено його потенцюючу дію на антимікробну активність настойки прополісу.
5. На підставі фізичних, біофармацевтичних, мікробіологічних досліджень розроблено оптимальний склад вушних крапель, що містить: настойку прополісу – 20,0 (66,6%), димексид – 5,0 (16,7%), гліцерин – 5,0 (16,7%).
6. Обгрунтовано технологію одержання вушних крапель “Пропотид” в умовах аптечного та промислового виробництва.
7. Запропоновано методики ідентифікації фенольних сполук у вушних краплях: ціанідинову, із заліза хлоридом (ІІІ), із спиртовим розчином лугу, із нейтральним розчином свинцю ацетату, зі спиртовим розчином алюмінію хлориду.
8. Розроблено методику кількісного визначення суми фенольних сполук у вушних краплях спектрофотометричним методом при довжині хвилі 290 нм. Встановлено, що кількість фенольних сполук в препараті повинна бути не менше 1,35%.
9. Запропоновано методику якісного та кількісного визначення димексиду у вушних краплях методом газо-рідинної хроматографії. Встановлено, що кількість димексиду в препараті повинна бути не менше 16,6%.
10. Фізико-хімічними, мікробіологічними методами доведено стабільність препарату у процесі зберігання в скляних флаконах темного скла протягом 2-х років у звичайних умовах.
11. Проведеними біологічними дослідженнями встановлено репаративну, антимікробну та протизапальну дію вушних крапель “Пропотид”.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. Анализ номенклатуры лекарственных препаратов, применяемых для профилактики и лечения верхних дыхательных путей, ротовых полости и перспективы внедрения в рынок новых препаратов на основе прополиса / Н. Емкутева, А.И. Тихонов, З.Н. Мнушко, Т.Н. Будникова // Аннот. прогр. студ. научн. конф. - Харьков, 1993. - C.92.
2. Антимикробная активность продуктов пчеловодства / В.И.Прис­карь, Н.Г.Еремия, Т.С.Чайка, Т.Г.Плот // Сб.матер.научн.-практ. конф. “Апитерапия” – Рыбное, 1995. – С. 38-40.
3. Антиоксидантная активность нового препарата на основе прополиса /В.В.Чикиткина, Л.В.Яковлева, А.Д.Гордиенко, О.Н.Шаповал, Д.Л.Го­роднянский // Тез.докл. IV Российского национального конгресса "Человек и лекарство", 8-12 апреля 1997 г. – М., 1997. – С.303.
4. Антиоксидантные свойства природных фенолов // А.Д.Гордиенко, Т.Н.Воскобойник // Тез. докл. У Всесоюзн. симпозиума по фенольным соединениям. – Таллин, 1987. -С.32-33.
5. Антонян Р.Г. Человечество постепенно глохнет // Здоровье. – 1998. – № 8. – С. 61-62.
6. Балтикайс Я.Я., Фатеев В.А. Взаимодействие лекарственных веществ. – М.: Медицина, 1991. – 304 с.
7. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия: Руководство для врачей. – М.: Универсум Паблишинг, 1997. – 500 с.
8. Березняков И.Г. Амоксициллин: портрет на фоне болезней и антибиотиков // Провизор. – 2000. – № 1. – С. 41-44.
9. Богомольский М.В. Достижения и перспективы развития оториноларингологии детского возраста. // Вестник оториноларингологии. 1987, № 6, С.24-30.
10. Большая медицинская энциклопедия: В 30-ти т. T.22., АМН СССР гл. ред. Б.В. Петровский - 3-е изд. – Г.: Сов. Энциклопедия, - 1984. - C. 861-871 .
11. Будникова Т.Н. Анализ номенклатуры препаратов, применяемых в стоматологии и оториноларингологии и внедрение в рынок новых препаратов на основе прополиса // Современные проблемы фармации: Тезисов. докл. респ. науч.-практ. конф. - Харьков, 1993. - С.56.
12. Вахонина Т.В. Прополис. Состав, свойства и возможности практического использования. - Рязань, 1992 - 45с.
13. Вовк И.М. Антимикробная активность и стабильность антисептических композиций на основе декаметоксина / Клінічна фармація. – 1999. – Т. 3. – № 1. – С. 105-108.
14. Вудли М., Уэлан А. Терапевтический справочник Вашингтонского университета / Пер. с англ. – М.: Медицина, 1995. – 831 с.
15. Высвобождение суммы фенольных соединений прополиса из лекарственных препаратов / А.И.Тихонов, Т.Г.Ярных, Т.Н.Будникова и др. // Фармац.журн. – 1991. – № 3. – С. 55-58.
16. Глушков Р.Г., Машковский М.Д. Современные тенденции развития и создания новых лекарственных средств // Хим.-фармац. журн. – 1990. – №. 7. – С. 4-10.
17. Государственная фармакопея СССР: B 2-x т.- 11 изд. - Г.:Медицина, вып. 1. - 1987. - 336 с; вып. 2. -1989. - 400 с.
18. Грибоедова А.В., Овчинников Ю.М., Власова Т.Ю. Анализ часто повторяющихся лекарственных прописей аптечного изготовления, применяемых в ЛОР-практике // Вестник оториноларингологии. – 1993. – № 3. – С. 39-40.
19. Державна фармакопея України / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр” – 1-е вид. – Х.: РІРЕГ, 2001. – 556 с.
20. Державний реєстр лікарських засобів України. – Київ: PS World Ucraine, 1996.–364с.
21. Допоміжні речовини та їх застосування в технології лікарських форм. Довідковий посібник / Ф.Жогло, В.Возняк, В.Попович, Я.Богдан. – Львів, 1996. - С.20-51.
22. Дорошенко В.Е., Воронцов И.Н. Азы пчеловодства и применение пчелиных лекарств. – Киев: об-во “Знание”, 1993. — 27 с.
23. Дорошенко П.Н. Мед в оториноларингологии // Пчеловодство. - 1987. – №5 - С.43.
24. Дорошенко П.Н. Опыт применения прополиса при ЛОР-заболеваниях // Апитерапия. Биология и технология продуктов пчеловодства. – 1988. – Ч. II.– С. 66-75.
25. Евдощенко Е.А. Консервативное лечение больных хроническим гнойным средним отитом // Журнал ушных, носовых и горловых болезней. – 1990. – № 1. – С. 14-18.
26. Заводский Н.В. Острое воспаление среднего уха // Журн. ушных, носовых и горловых болезней – 1989. – № 4. – С. 8-14.
27. Зуйкіна С.С., Тихонов О.І., Тихонова С.О. Науково-експеримен­тальне обгрунтування складу вушних крапель з прополісом // Вчені України – вітчизняній фармації: Матер. Всеукраїнської наук.-практ.конф. – Х.: НФАУ, 2000. – С. 80-82.
28. Иванов Л.В. Изучение механизмов дегидратации клеток эритроцитов под действием некоторых гидрофильных неводных растворителей // Фармаком. – 1998. – № 5. – С. 43-46.
29. Исследование физико-химических и технологических свойств фенольного гидрофильного препарата прополиса / А.И.Тихонов, Т.Г.Ярных, Л.И.Вишневская, И.В.Кулeшов, С.А.Скрипник // Лекарственные средства Украины, синтез, научные исследования, производство, реализация: Тез.докл.науч.-практ.конф., 23-24 сент., 1992 г. – Харьков, 1992. – С. 3-5.
30. Исследование продуктов переработки прополиса, получаемых по новой технологии / Т.В.Петухова, Л.Н.Олешко, В.Д. и др. // Достижение современной фармації - в медицинскую практику: Материалы наук.-практ. конф., посвященной 75-річчю УкрФА. - Харьков, 1996. - С.118.
31. Качный Г.Г. Апитерапия при тугоухости // Пчеловодство. – 1990. – № 6. – С. 45.
32. Качный Г.Т. Применение аэрозоля “Оксицизоль” для лечения больных гнойным средним отитом // Журн. ушных, носовых и горловых болезней. – 1985. – № 2. – С. 67-68.
33. К вопросу о применении фенольных соединений прополиса. / А.И.Тихонов, И.А.Дадешидзе, В.Н.Левсковский, Лао Саветки, И.НМаровина, Т.Г.Ярных. // Пути повышения эффективности фармацевтической науки и практики: Сб. научн. тр. — Запорожье, 1991. — С. 163-165.
34. Кожура І.М., Мусялківська А.О., Давидова Г.І. Продукти бджільництва – “ідеальна” їжа чи цінні харчові добавки і ліки? // Пасіка. – 1996. – № 12. – С. 13-15.
35. Курбат Н.М., Станкевич П.Б. Рецептурный справочник врача. – Мн.: Высш.шк., 1996. – 495 с.
36. Лавренова Т.В. Лечение заболеваний уха, горла, носа. – М.: терра, 1997. – 256 с.
37. Лайко А.А. // Журн. ушных, носовых и горловых болезней. – 1998. – № 5. – С. 27-29.
38. Лебедев В.И., Лебедева В.П. Технология производства биологически активных продуктов пчеловодства. – М., 1995. – С. 46-68.
39. Лекарственные препараты зарубежных фирм в России: Справочник. – М.: АстраФармСервис, 1993. – 717 с.
40. Лекарственные препараты зарубежных фирм. — Киев, 1994. — С. 390.
41. Лекарственные препараты прополиса / А.И.Тихонов, Т.Г.Ярных, Т.Н.Будникова, Л.И.Вишневская // Ш науч. съезд фармацевтов Молдовы, 30 сент.-10 окт. 1993 г.: Тез.докл. — Chisinay, 1993. — С. 265-266.
42. Лекарственные средства, применяемые у медицинской практике в СССР / Под ред. М.А.Клюева. - Г.:Медицина, 1990. - 512с.
43. Лікарські препарати продуктів бджільництва / О.І.Тихонов, Т.Г.Яр­них, О.С.Смирнова та ін. // Фармац.журн. – 1991. – № 3. – С. 50-55.
44. Лудянский Э. Помогут жить препараты прополиса // Пчеловодство. – 1991. – № 10. – С. 48.
45. Маннапова Р.Т., Маннапов А.Г. Адъювантное действие препаратов прополиса на завершенность фагоцитоза // Апитерапия и пчеловодство.– Гадяч, 1991. – С. 62-72.
46. Маркосян А.А., Нерсесян Д.Г. Прополис и микроорганизмы // Пчеловодство. – 1990. – № 11. – С. 38-40.
47. Машковский М.Д. Лекарственные средства: Пособие для врачей. – Х.: Торсинг, 1997. – Т. 2. – 368 с.
48. Машковский М.Д. Лекарственные средства. В 2-х т. - Вильнюс, 1993, – Т. I. – 544 с., Т. 2 – 528 с.
49. Методические рекомендации по представлению документации на лекарственные средства в Фармакологический комитет Министерства здравоохранения Украины -Киев, 1993. – С. 36.
50. Митюнін Ю.В. Антибіотикотерапія захворювань верхніх дихальних шляхів // Ліки України. – 1998. – № 6. – С. 48-51.
51. Нечаев Э.А. Научная концепция лекарственного обеспечения населения России // Фармация. – 1994. – Т. 43, № 1. – С. 5-10.
52. О возможности сочетанного применения прополиса с антибиотиками / В.П.Кивалкина, А.И.Ибрагимова и др. // Апитерапия. Биолог. и технол. продуктов пчеловодства. Матер. Всесоюзн. конф. ч.2. – Днепропетровск, 1990. – С.50-59.
53. Овчинников Ю.М. Болезни уха, горла и носа. – Москва, 1990. –
С. 190.
54. Овчинников Ю.М. Оториноларингология: Учебник. – М.: Медицина, 1995. – 288 с.
55. Омаров Ш.М. Целебные тайны продуктов пчеловодства. – Махачкала: Даг.кн.изд-во, 1997. – 328 с.
56. Опыт применения продуктов пчеловодства в педиатрии / Н.В.Дмитриева, Е.П.Гузюкина, А.В.Дмитриев и др. // Апитерапия сегодня: Матер. ІV науч.практ.конф. по апитерапии. – Рыбное, 1995. – С. 72-75.
57. Пальчун В.Т., Кунельская Н.Л., Кислова Н.М. Уринтные заболевания уха (сравнительные статистические данные) // Вестник оториноларингологии. – 1998. – № 6. – С. 4-10.
58. Павлищук А.В. Распространенность оториноларингологических заболеваний среди лиц пожилого возраста // Вестник оториноларингологии. – 1997. – № 5. – С. 48-50.
59. Пальчун В.Т. Съезд оториноларингологов России: Тез.докл. – М., 1984. – С. 193-195.
60. Пальчун В.Т. Болезни уха, горла, носа. Атлас: Учеб. пособие. – М.: Медицина, 1991. – 240 с.
61. Пат. 2020946. Средство, обладающее антиоксидантным и гепатозащитным свойствами / Тихонов А.И., Хворостинка В.Н., Ефремова О.А., Ярных Т.Г., Пушкарь С.Н., Котенко А.М. – № 4864094/14; Заявл. 05.09.90; Опубл. ОБ “Изобретения”. – 1994. – № 19. – С. 42.
62. Пат. 2033798. Средство для апитерапии и апипрофилактики / Трифонов Е.И. – № 93056725/14; Заявл. 20.12.93; Опубл. ОБ “Изобретения”. – № 12. – С. 115.
63. Пат. 1741, Україна, МКИ3 А 61 К 35/64. Спосіб одержання біологіч-но активних сполук із прополісу / О.І.Тихонов, А.Є.Бутко, Ю.П.Бла-гой, О.М.Котенко, Т.Г.Ярних, В.Г.Гончаров (Україна) 4683091/SU. Заявлено 29.10.93. Опубл. 25.10.94. Бюл. № 3. Пріоритет 29.10.93.
64. Полякова Т.С., Вознесенский Н.Л., Миронов А.А., Маджид Аль-Сакир. “Отинум” в лечении заболеваний среднего уха // Вестник оториноларингологии. – 1991. – № 2. – С. 56-58.
65. Померанцев Г.А. Оториноларингологическая помощь детям. – Куйбышев, 1981. – С. 140-141.
66. Порохняк Л.А., Рогожин Б.А. Фармакодинамика экстрактов прополиса / Реализация научных достижений в практической фармации: Тез.докл.респ. науч.конф., 16-18 окт. 1991. — Харьков, 1991. — С. 241-242.
67. Продукти бджільництва і їх застосування / Укладачі: Стег-
ній С.І., Городинська З.А. – Київ: Вища шк., 1993. – 128 с.
68. Пути контаминации нестерильных лекарственных средств / Т.А.Шуб, К.А.Каргаманова, Г.Л.Кивман и др. // Хим.-фармац.журн. — 1991. — № 12. — С. 55-56.
69. Прополис и система иммунитета / Н.С.Асфандиярова, Т.В.Вахонина, Е.А.Вахонина и др. // Апитерапия сегодня. – Рыбное, 1993. – С. 32-36.
70. Рецептурный справочник врача / Под ред. И.С.Чекмана. Киев: Здоров’я, 1990. – 414 с.
71. Розробка складу вушних крапель з прополісом / О.І.Тихонов, Т.Г.Ярних, Л.І.Яковенко, С.С.Зуйкіна // Досягнення сучасної фармації та перспективи її розвитку у новому тисячолітті: Матер. V Націон. з’їзду фармацевтів України. – Харків, 1999. – С. 267-268.
72. Романова Е.Б. Продукты пчеловодства как сырье фармацевтической промышленности (обзор) // Хим.-фармац.журн. – 1990. – Т. 24. – № 8. – С. 51-52.
73. Роль солюбілізаторів у технології лікарських препаратів / О.І.Тихонов, Т.Г.Ярних, Л.І.Яковенко, С.С.Зуйкіна // Досягнення сучасної фармації та перспективи її розвитку у новому тисячолітті: Матер. V Націон. з’їзду фармацевтів України. – Харків, 1999. – С. 214-215.
74. Сако Амиду Баба. Гнойное воспаление среднего уха, бактериологические исследования и терапевтические возможности // Вестник оториноларингологии. – 1995. – № 1. – С. 12-14.
75. Синяков А.Ф. Пчелиная аптека. – М.: Терра, 1997. – С. 100-169.
76. Состав, способ получения и анализ в условиях аптеки ушных капель с настойкой прополиса, используемых для комплексной терапии отитов / А.И.Тихонов, Т.Г.Ярных, Л.И.Яковенко, С.С.Зуйкина // Информац. письмо № 81-99. – Киев, 1999. – 2 с.
77. Состояние разработок в области создания и внедрения в производство препаратов на основе прополиса. / А.И.Тихонов, Т.Г.Ярных, Т.Н.Будникова, В.П.Черненко. // Новости медицины и фармации. – 1994. – № 5-6. – С. 63-67.
78. Способ растворения прополиса / Токапев И.Н., Карев А.Ю. – № 93010796/14; Заявл. 01.03.93; Опубл. ОБ “Изобретения”. – 1995. – № 32. – С. 30.
79. Справочник Видаль. Лекарственные препараты России. – М.: Астрафарм Сервис, 1995. – 1168 с.
80. Справочник практического врача / Ю.Е.Вельтищев, Ф.И.Комаров, С.М.Навашин и др.; Под ред.А.И.Воробьева, Сост. В.И.Бородулин. – 4-е изд., перераб. и доп. – М.: Баян, 1992. – 608 с.
81. Сравнительное изучение антимикробной активности препаратов прополиса / А.И.Тихонов, Т.Н.Будникова, Г.Ю.Меркурьева // Апитерапия и пчеловдоство. – Гадяч, 1991. – С. 167-174.
82. Средние отиты. Лечение наружных и средних отитов / А.И.Тихонов, Т.Г.Ярных, Л.И.Яковенко, С.С.Зуйкина // Провизор. – 1999. – № 10. – С. 30-31.
83. Створення нових лікарських препаратів на основі субстанції природного походження. / О.І.Тихонов, Т.Г.Ярних, Л.І.Вишневська, С.О.Скрипнік // І Конкрес світової федерації Українських фармацевтичних товариств, 27-29 трав. 1994 г.: Тез.доп. – Львів, 1994. –
 С. 77-78.
84. Створення нових лікарських препаратів на основі фенольного гідрофільного препарату прополісу / О.І.Тихонов, Т.Г.Ярних, С.О.Тихонова та ін. //. Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини на сучасному рівні: Тез.доп.наук.конф. 20 травня 1996 р. – Полтава, 1996 – С. 409.
85. Створення та впровадження в медичну практику рідких лікарських форм на основі продуктів бджільництва / О.І.Тихонов, Т.Г.Ярних, М.Л.Сятиня, С.С.Зуйкіна та ін. // Вісник фармації. – № 2(20). – 1999. – С. 59-64.
86. Сучасний стан розробки та впровадження в медичну практику лі­карських препаратів на основі продуктів бджільництва // О.І.Тихо­нов, Т.Г.Ярних, Т.Н.Буднікова та ін. // Вісник фармації. – 1996. – № 1-2. – С. 75-81.
87. Тарасов Д.И., Федорова О.К., Быкова В.П. Заболевания среднего уха: Руководство для врачей. – М.: Медицина, 1988. – 285 с.
88. Тенцова А.И., Киселева Г.С. Тенденции и перспективы развития биофармацевтических исследований // Фармация. - 1993. - 42. - №6. - С.43-45.
89. Тихонов А.И. Новые лекарственные препараты на основе биологически активных продуктов пчеловодства. // Апитерапия сегодня: Матер.сов. по апитерапии, 2-4 дек. 1992. — Рыбное, 1993. — С. 49-54.
90. Тихонов А.И. Разработка технологии и исследование лекарственных форм с фенольными соединениями прополиса: Автореф. дис. ... докт. фармац. наук. – Харьков, 1993. – С. 76-83.
91. Тихонов А.И., Будникова Т.Н., Кобзарь А.И. Сравнительное изучение антимикробной активности препаратов прополиса // Апитерапия и пчеловодство. – Гадяч, 1991. – С. 83-88.
92. Тихонов А.И., Скрипник С.А., Ярных Т.Г. Перспективы использования фенольного гидрофильного препарата прополиса в создании новых лекарственных средств // Матер.науч.конф. по фармации и фармакологии "Проблемы фармации, подготовки и использования провизорских кадров". – Пятигорск, 1993. – С. 123-124.
93. Тихонов А.И., Тихонова С.А., Зуйкина С.С. Создание нового лекарственного препарата для местной терапии отитов – ушных капель с прополисом // Апитерапия сегодня – с биологической аптекой пчел в XXI век: Мат. II Междунар.научн.-практ.конф., 5-6 июля 2000 г.,
г. Уфа, Россия. – Уфа. – 2000. – С. 42-46.
94. Тихонов О.І., Зуйкіна С.С. Фенольні сполуки прополісу та їх біологічна активність // Хімія азотовмісних гетероциклів (ХАГ – 2000): Тез.доп. Міжнародн.конф., 2-5 жовтня 2000 р. – Харків, 2000. – С. 35.
95. Тихонов О.І., Тихонова С.О., Зуйкіна С.С. Вивчення впливу допоміжних речовин на терапевтичну ефективність вушних крапель з прополісом // Научные направления в создании лекарственных средств в фармацевтическом секторе Украины: Тез.докл.респ. науч.-практ.конф., 26-28 сент. 2000 г., г. Харьков. – Харьков, С. 41-42.
96. Тихонов А.И., Ярных Т.Г., Гончаров В.Г. Разработка технологии настойки прополиса // Апитерапия и пчеловодство. – Гадяч, 1991. – С. 43-49.
97. Тихонов А.И., Ярных Т.Г., Скрипник С.А. Перспективы применения фенольных препаратов прополиса в аптечном производстве лекарств: Тез. докл. съезда фармацевтов Украины. – Полтава, 1992. – С.
98. Тихонов О.І., Ярних Т.Г. Аптечна технологія ліків. – Харків: РВП "Оригінал", 1995. – 599с.
99. Тихонов О.І., Ярних Т.Г. Оригінальні лікарські препарати на основі продуктів бджільництва // До першого з’їзду апітерапевтів України "Продукти бджільництва в біології і медицині", Київ, 12-15 листопада 1996 р. // Пасіка. – 1996. – № 10. – С. 9.
100. Тихонов А.И., Ярных Т.Г., Черных В.П., Зупанец И.А., Тихоно-
ва С.А. Теория и практика производства лекарственных препаратов прополиса (под ред. Тихонова А.И.) / Х.: Основа, 1998. – 384 с.
101. Тихонов О.І., Ярних Т.Г., Буднікова Т.М. Ліки з продуктів бджільництва, як препарати широкого спектру дії // В кн.: Наукомісткі технології подвійного призначения. – Київ, 1994. - С. 169-170.
102. Тихонов О.І., Ярних Т.Г. Лікарські препарати продуктів бджільництва – охороні здоров’я України // Тез.доп. XVII Укр. конф. з органічн. хімії. – Харків, 1995, ч.3. – С. 734.
103. Тихонов О.І., Ярних Т.Г. Створення і впроваждення в медичну практику препаратів з продуктів бджільництва // Досягнення сучасної фармації – в медичну практику: Матеріали наук.-практ. конф., присвяченої 75-річчю УкрФА. - Харків, 1996. - С. 133.
104. Тихонов О.І., Ярних Т.Г., Яковенко В.К. Перспективи створення дитячих лікарських форм на основі препаратів прополісу // Сучасні проблеми фармації: Тез.доп.респ.наук.конф. - Харків, 1994. - С. 65.
105. Тринус Ф.П. Фармакологический справочник. – К.: Здоров’я, 1993. – 592 с.
106. Ульянович Н.В. Лечение продуктами пчеловодства. – С. 192-193.
107. Уткин Д.В. Разрабтка технологий растворов глицерина для инъекций и биофарамацевтическое обоснование их клинического применения: Автореф. Дис.... канд. фармац. наук. – Х., 1975. – 154 с.
108. Фармакотерапия / Б.А.Самура, Л.Т.Малая, А.Д.Визир и др. – Х.: Прапор, 2000. – Т. 1. – С. 327-335.
109. Фармакотерапия в педиатрии / Под ред. Е.М.Лукьяновой, М.Л.Тараховского. – К.: Здоров’я, 1993. – 352 с.
110. Фізико-хімічне дослідження вушних крапельз прополісом / О.І.Тихонов, Т.Г.Ярних, Л.І.Яковенко, Т.О.Томаровська, С.С.Зуйкіна // Фармац. журн. – 1999. – № 6. – С. 76-79.
111. Французов Б.Л., Французова С.Б. Лекарственная терапия заболеваний уха, носа и горла. – 3-е изд., перераб. и доп. – К.: Здоров’я, 1998. – 280 с.
112. Френкель Е.Я., Френкель Ф.Ф. Опыт апитерапии некоторых аутоиммунных заболеваний // Апитерапия и пчеловодство. – Гадяч, 1995. – С. 248-253.
113. Цагарейшвили Г.В. Технологические аспекты повышения биологической доступности дейсвующих веществ из лекарственных средств. - Тбилиси.: Мецниереба. - 1986. - С.167.
114. Черкасова А.И. Апитерапия и пчеловодство. - Гадяч, 1991. - C.327.
115. Чижмарик А.И. Прополicнi препарати. // Пасiка. - 1994. - N2. - С.25.
116. Чканников А. Ушные шумы // Врач. – 1996. – № 11. – С. 20-21.
117. Шеврыгин Б.В. Справочник оториноларинголога. – М.: Кронпресс, 1996. – 480 с.
118. Шантуров А.Г. Клинические аспекты работы детского оториноларинголога.- Иркутск, 1988. - С.250.
119. Якушева Е.Н., Семенченко М.В., Чугунова Л.Г. Влияние продуктов пчеловодства на общую неспецифическую резистентность организма // Апитерапия сегодня. Материалы IV научно-практ.конф. по апитерапии. – Рыбное, 1995. – С. 55-57.
120. Ярных Т.Г. Создание составов, разработка технологии лекарственных препаратов прополиса и их исследование: Автореф.дис. ... докт.фармац.наук. – Харьков, 1992. – 45 с.
121. Ясницкий Ф.Ю. Современные тенденции создания и применения вспомогательных веществ лекарственных препаратов // Состояние и перспективы создания новых лекарственных средств и фитохимия препаратов: Тез. докл. Всесоюз. научн.-техн. конф. - Харьков, 1990. - С.65.
122. Ясницкий Б.Г., Оридорога В. Вспомогательные химико-фармацевтические вещества. Состояния и пути дальнейшего развития // Фармаком. – 1992. – № 2. – С. 3-8.
123. Яшан И.А., Протасевич Г.С., Ковалик П.В. Непосредственные результаты лечения больных хроническим гнойным мезотимпанитом спиртовым раствором прополиса // Журнал ушных, носовых и горловых болезней – 1984. – № 5. – С. 51-55.
124. Anti-MLRSA (anti- Methicillin resistant Staphylococcus aureus) Compounds in Brazilian propolis / Nakano, M.; Shibuya, T.; Sugimoto, T.; Fukuda, S.; Kurimoto, M. // Honey Bee Science. – 1995. – N 16 (4). – P. 175-177.
125. Bianchi, E. M. The preparation of the tincture, the soft extract, the ointment, the soap and other propolis - based products // Apiacta XXX. – 1995. – N 2. – P. 56-62; N 3-4. – P. 121-27.
126. Digrak, M.; Yilmaz, O.; Ozcelik, S. In vitro antimicrobial effect of propolis collected in Elazig region // Turkish Journal of Biology. – 1995. – N 19 (3). – P. 249-257.
127. Donadieu, Yves. An essential natural drug: Propolis(VI) (Romanian) // Romania apicolã. – 1995. – N 2. – P. 31-32.
128. Donadieu, Yves. Apitherapy for diseases specific to cold seasons (Romanian) // Romania apicolã. – N 3. – P. 29-30.
129. Dustmann, H. Jost. Bee products for human health. The problem of apitherapy // In the XXXIV-Th. International Apiculture Congress, Lausanne, Switzerland. – 1995. – P. 136.
130. Effect of some honeybee products on immune response of chicken infected with virulent NDV (Newcastle Disease Virus) / Hegazi, Ahmed Gaffer, El Miniawy, H. F.; El Miniawy F. A. / Egyptian Journal of Immunology. – 1995. – N 2 (2). – P. 79-86.
131. Fierro Morales, Walter. Propóleos: Propiedades terapeuticas y uso clinico // Tendencias en medicina. – 1995. – N III (6). – P. 30-38.
132. Lund Arne. Natürlich heilen mit Honig. Mit Honig, Pollen, Gelee Royale und Propolis Krankheiten vorbeugen und wirksam behandeln. Die besten Rezepturen für Gesundheit und wohlbefinden // W.Ludwig Buch - Verlag in der Südwest Verlag Gmbh & Co., KG, München, Germany. – 1997. – 97 p.
133. Marcucci, M. C. Propolis: chemical composition, biological properties and therapeutic activity // Apidologie. – 1995. – N 26. – P. 83-99.
134. Masterov, G. D. Apitherapy in the combined treatment of patients with pulmonary tuberculosis taking into account the hypophyseal-adrenal system indices // Lik Sprava. – 1995. – N 1-2. – P. 120-122.
135. Mahran L.G., El-Khatib A.S., Agha A.M., Khayyal M.T. The protective effect of aqueous propolis extract on isolated rat hepatocytes against carbon tetrachloride toxicity // Drugs Exp. and Clin Res. – 1996. – N 22, N 6. – P. 309-316.
136. Mirzoeva, O. K.; Grishanin, R. N.; Calder, P. C. Antimicrobial action of propolis and some of its components: the effects on growth, membrane potential and motility of bacteria // Microbiol Res. – 1997. – N 152(3). – P.239-246.
137. Papay V., Soltesz M., Csizmadia, B. Chemical and pharmacological study of propolis from various locations // Acta pharmaceutica Hungarica. – 1997. – N 57. – P. 143-151.
138. Plant-derived leading compounds for chemotherapy of human immunodeficiency virus (HIV) infection / Vlietinck A.J., De Bruyne T., Apers S., Pieters L.A. // Planta Med. – 1998. – N 64 (2). – P. 97-109.
139. Sabin, Ivan. Health without drugs // Publishing House, Bucharest, Romania. – 1995. – 398 p.
140. Salinka V. Practical and research problems of Apitherapy in Lithuania // in the XXXIV-Th. International Apicultural Congress, Lausanne, Switzerland. – 1995. – P. 139-140.
141. Sposob pripvavy praskovaho propolisu: A.C. 248590 ЧССР, МКИ4 А 61 К 35 / 64 / Lamanova Jarmila, Kovar Jozef, Skubia Frantisek. – № 5054-85; Заявл. 05.07.85 г.; Опубл. 01.01.89 г.
142. Stangaciu, Stefan. Apitherapy of throat infections (abstract) // Bee sсene, (British Columbia Honey Producers Association’s Magazine). – 1995. –Vol. II. – N 3. – P. 4.
143. Stangaciu, Stefan. Bazele stiintifice ale utilizarii propolisului in medicina (Romanian) // Romania apicola. – 1999. – N 7. – P. 24-25.
144. Uberdie Inhaltsstaffe der Propolis. I / Seifert Michael, Haslinger Erust // Liebigs ann. Chem. – 1998. – N 11. – P. 1123-1126.
145. Umari M., Hietala J., Tuokko H. Risk of acute otits media in relation to theviral etiology of infections in children // Clin. Infect. – 1995. – Vol. 20, N. 3. – P. 521-524.
146. Velea D. Propolis extraction in special aqueous solutions (Romanian) // Romania apicolã. – 1995. – N 6. – P. 17-18.
147. Velea Daniel. Antibiotic action of propolis // Romania apicolã. – 1995. – Sept. – P. 9-10.
148. Velea D., Roming Florentina, Milescu Mirela. Effect of propolis aqueous extracts on enzymatic activity // Romania apicolã. – 1995. – Aug. – P. 19-20.
149. Volpert R., Elstner Erich F. Interactions of different extracts of propolis with leukocytes and leukocytic enzymes // Arzneim. – Forsch. – 1996. – Vol. 46, N 1. – P. 47-51.
150. Weichselgartner-Schroder C. Healing naturally with propolis. With bee propolis to new health // Pflege Z. – 1997. – N 50(3). – P. 98-102.
151. Yamamoto, Ts. Present State of Basic Studies on Propolis in Japan // Apiacta XXXII. – 1997. N 2. – P. 51-64.
152. Zhang Cong; Wang Yi-jie. Study on the increase of the weight and improvement of the quality of meat in poultry by means of bee pollen and propolis as additives (abstract) // Apimondia: Congress. – Lausanne, 1995. – P. 141-42.

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