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

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ

НАЦИОНАЛЬНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

На правах рукописи

**Хамам Салих Бадри Хамам**

УДК: 615.451.22 : 615.244 : 615.322

**РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ**

**МАСЛА РАСТОРОПШИ ПЯТНИСТОЙ**

15.00.01 - технология лекарств и организация фармацевтического дела

Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук

Научный руководитель:

**Демьяненко Виктор Григорьевич,**

доктор фармацевтических наук,

профессор

Харьков - 2004**СОДЕРЖАНИЕ**

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ 5

ВВЕДЕНИЕ 6

Глава 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ТЕХНОЛОГИИ СУСПЕНЗИЙ 11

1.1. Основные физико-химические свойства суспензий 12

1.2. Реология суспензий 20

1.3. Современное состояние производства суспензионных препаратов 27

1.4. Современные методы контроля стабильности суспензий 34

Выводы к главе 41

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ**

Глава 2. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ 43

2.1. Характеристика объектов исследований 43

2.2. Основные приборы и методы исследований 45

2.3. Приготовление стандартных растворов и реактивов 50

для качественного и количественного анализа

Глава 3. РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ВЫДЕЛЕНИЯ МАСЛА ИЗ ПЛОДОВ

РАСТОРОПШИ ПЯТНИСТОЙ СЖИЖЕННЫМИ ГАЗАМИ 52

3.1. Исследование технологических свойств плодов расторопши 52

3.1.1. Определение влажности плодов расторопши 53

3.1.2. Изучение степени и способа измельчения сырья 53

3.1.3. Определение объемной, насыпной плотности,

пористости и порозности 55

3.1.4. Определение коэффициента набухания сырья 56

3.2. Влияние различных факторов на процесс экстракции

плодов расторопши сжиженными газами 58

3.2.1. Влияние влажности, степени измельченности сырья

и типа экстрагента на выход масла плодов расторопши 59

3.2.2. Исследование динамики процесса экстракции в зависимости

от скорости и направления подачи экстрагента 62

3.3. Изучение качественных и количественных показателей

масла расторопши 66

3.3.1. Определение основных физико-химических показателей масла 67

3.3.2. Определение остаточного количества хладонов

в масле расторопши 68

3.3.3. Исследование качественного состава масла расторопши 70

3.3.4. Качественный и количественный анализ неомыляемой фракции 74

Выводы к главе 79

Глава 4. РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ СУСПЕНЗИИ

КВЕРЦЕТИНА В МАСЛЕ РАСТОРОПШИ 80

4.1. Исследование вязкости и поверхностной активности

масляных растворов ПАВ 81

4.2. Разработка технологии масляной суспензии кверцетина 85

4.2.1. Изучение возможности механического диспергирования 85

4.2.2. Исследование процесса ультразвукового диспергирования 91

4.3. Изучение седиментационной устойчивости суспензий кверцетина 95

4.4. Реологические исследования суспензии кверцетина 98

4.5. Разработка методик контроля качества

масляной суспензии кверцетина 100

4.5.1. Количественное определение кверцетина в суспензии 100

4.5.2. Разработка методики контроля гомогенности суспензии 102

4.5.3. Качественные реакции на подлинность суспензии 107

4.5.4. Оценка ресуспендируемости 108

Выводы к главе 109

Глава 5. РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ПРЕПАРАТА

«СИЛИЦЕТИН» В КАПСУЛАХ 111

5.1. Изучение способов герметизации капсул «Силицетин» 111

5.2. Описание стадий технологического процесса 114

5.3. Исследование показателей качества капсул «Силицетин» 123

5.4. Технико - экономическое обоснование разработки

препарата «Силицетин» 133

Выводы к главе 137

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ 139

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 141

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АНД - аналитическая нормативная документация

ГЛБ - гидрофильно-липофильный баланс

ДМСО - диметилсульфоксид

ДМФА - диметилформамид

ДФУ - Державна фармакопея України

ЕР - Европейская фармакопея (European Pharmacopoeia)

ККМ - критическая концентрация мицеллообразования

ККС - критическая концентрация стабилизации

КОЕ - колониеобразующая единица

МГД - моноглицерид(ы) дистиллированный(ые)

ОКК - отдел контроля качества

ПАВ - поверхностно-активное вещество

ПЭО - полиэтиленоксид

РПА - роторно-пульсационный аппарат

РСО - рабочий стандартный образец

ТСХ - тонкослойная хроматография

УЗ - ультразвук, ультразвуковой

УФ - ультрафиолетовый

Rf - отношение фронтов (ratio of fronts)

**ВВЕДЕНИЕ**

**Актуальность темы.** Значительное распространение заболеваний печени и желудочно-кишечного тракта, а также наличие гепатотоксического действия многих синтетических препаратов обусловливают актуальность поиска новых лекарственных средств растительного происхождения, которые проявляют выраженное терапевтическое действие и минимальные побочные эффекты.

В последние годы в Украине и за рубежом разработан и выпускается ряд лекарственных средств из группы гепатопротекторов, содержащих в качестве активного ингредиента сумму флаволигнанов, выделенных из плодов расторопши пятнистой. В то же время масло, полученное из данного сырья, обладает в свою очередь гепатозащитным, противовоспалительным, эпителизирующим и ранозаживляющим действием, однако не используется как лекарственная субстанция и является отходом при производстве вышеуказанных препаратов.

Кроме того, современная фармакотерапия заболеваний печени и ЖКТ предусматривает использование гепатопротекторов в комплексе с мощными антиоксидантами, одним из которых является кверцетин, что позволяет достичь более выраженного и быстрого фармакологического эффекта вследствие синергетических взаимодействий компонентов.

Учитывая вышеизложенное, актуальной проблемой является разработка технологии новых гепатозащитных фитопрепаратов, позволяющей осуществлять комплексную переработку растительного сырья.

**Связь работы с научными программами, планами, темами.** Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ НФаУ «Фармакогностическое изучение биологически активных веществ, создание лекарственных средств растительного происхождения» (№ госрегистрации 0103U000476) и проблемной комиссии «Фармация» МЗ и АМН Украины.

**Цель и задачи исследований.** Целью работы является разработка состава и технологии нового лекарственного фитопрепарата «Силицетин» в виде суспензии кверцетина в масле плодов расторопши, дозированной в твердые желатиновые капсулы.

Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие задачи:

* изучить процесс экстракции плодов расторопши сжиженными газами и разработать технологию выделения масла из данного сырья;
* провести анализ качественных, количественных показателей и микробиологической контаминации полученного продукта в сравнении с маслом заводского производства;
* теоретически и экспериментально обосновать состав масляной суспензии кверцетина;
* исследовать физико-химические и технологические свойства масляной суспензии и подобрать оптимальный способ диспергирования;
* разработать методики контроля качества суспензии кверцетина;
* изучить возможность заполнения твердых желатиновых капсул суспензией и обосновать выбор способов герметизации;
* разработать технологию производства препарата «Силицетин» в капсулах и проект временного технологического регламента;
* провести анализ качественных и количественных показателей готовой лекарственной формы и разработать проект АНД на препарат;
* изучить стабильность лекарственной формы в процессе хранения;
* провести фармакологические исследования капсул «Силицетин».

*Объекты исследований*. Объектами исследований являются плоды расторопши пятнистой, масло расторопши, масляная суспензия кверцетина, капсулы «Силицетин».

*Предмет исследований*. Предметом исследований служит разработка состава и технологии нового фитохимического препарата гепатозащитного действия, что позволит расширить номенклатуру лекарственных средств данной фармакологической группы, решить проблему комплексной переработки плодов расторопши и обеспечить выпуск готовой продукции надлежащего качества.

*Методы исследований*. При выполнении настоящей работы использовались следующие методы:

* фармакопейные методы определения технологических и физико-химических свойств растительного сырья, суспензии и капсул;
* тонкослойную, газовую хроматографию, УФ- спектроскопию и качественные химические реакции для идентификации объектов исследования;
* газовую хроматографию для определения остаточных количеств растворителей;
* спектрофотометрические, титриметрические и гравиметрические методы количественного анализа действующих веществ;
* микрофотосъемки и компьютерный кристаллографический анализ при исследовании фракционного состава суспензий;
* инфракрасную фотометрию для оценки гомогенности суспензий;
* ротационную вискозиметрию для реологических исследований;
* метод прямого высевания на чашки Петри при проведении микробиологических исследований;
* фармакологические методы определения специфической активности и острой токсичности препаратов;
* обработку экспериментальных данных методами математической статистики, программой Microsoft Excel XP.

**Научная новизна.** Впервые в Украине исследован процесс экстракции масла из плодов расторопши сжиженными газами, проведен анализ его качественных и количественных показателей в сравнении с маслом заводского производства.

Впервые теоретически обоснованы и экспериментально воспроизведены состав и технология оригинального препарата в новой лекарственной форме, представляющей собой масляную суспензию кверцетина, в которой дисперсная фаза и дисперсионная среда обладают фармакологической активностью. Данный препарат защищен патентом Украины № 63301А от 15.01.04 г.

Проведены комплексные исследования физико-химических, технологических и реологических свойств масляной суспензии кверцетина, предложены объективные методики и прибор для анализа гомогенности дисперсных систем.

Впервые в Украине изучена возможность выпуска суспензий в форме твердых желатиновых капсул, разработаны методики контроля их герметичности, проведены исследования стабильности готовой лекарственной формы при хранении.

**Практическое значение полученных результатов.** Разработана и апробирована в условиях промышленного производства (г. Хартум, Судан) технология препарата «Силицетин» в форме твердых желатиновых капсул, составлен проект временного технологического регламента.

Разработаны методики качественного и количественного анализа масляной суспензии кверцетина и капсул «Силицетин». Создан проект аналитической нормативной документации на препарат.

Проведены фармакологические исследования препарата «Силицетин», свидетельствующие о его более высокой специфической активности по сравнению с существующими гепатопротекторами.

Отдельные фрагменты работы внедрены в учебный процесс Киевской медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, Национального медицинского университета им. О.О. Богомольца (г. Киев), Национального фармацевтического университета (г. Харьков).

**Личный вклад диссертанта.** Автором лично проведен патентный поиск и анализ литературных данных, касающихся проблем современного состояния технологии и контроля качества суспензий, экстракции сжиженными газами, производства жидких лекарственных субстанций в форме герметизированных твердых желатиновых капсул.

Диссертантом лично исследован процесс экстракции плодов расторопши сжиженными газами (хладонами), проведен качественный и количественный анализ полученного масла.

В научных работах, опубликованных с соавторами, диссертантом изучено влияние различных способов и режимов диспергирования на технологические и физико-химические характеристики полученных суспензий, разработаны методики контроля их качества.

Соискателем теоретически и экспериментально обоснованы состав и технология гепатопротекторного препарата «Силицетин». Совместно с соавторами разработаны проекты АНД и временного технологического регламента на указанный препарат.

**Апробация результатов диссертации.** Основные положения диссертационной работы докладывались и обсуждались на ІIІ Международной научно-практической конференции «Наука і соціальні проблеми суспільства: медицина, фармація, біотехнологія» (Харьков, 2003 г.), Международной научно-практической конференции «Україна наукова–2003» (Днепропетровск, 2003 г.), Межвузовской студенческой научной конференции «Актуальні питання створення нових лікарських засобів» (Харьков, 2004 г.), VIІ Международной научно-практической конференции «Наука і освіта–2004» (Днепропетровск, 2004 г).

**Публикации.** По материалам диссертационной работы опубликовано 7 научных работ, в том числе 3 статьи, 1 патент и 3 тезиса докладов.

**Объем и структура диссертации.** Диссертационная работа состоит из вступления, обзора литературы, 4 разделов экспериментальной части, общих выводов, списка использованных литературных источников и приложений. Диссертация изложена на 158 страницах машинописного текста, содержит 21 таблицу и 37 рисунков. Библиография включает 176 литературных источников, в том числе 125 иностранных.

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

1. Теоретически и экспериментально обоснованы состав и технология выделения жирного масла из плодов расторопши и создано комплексное гепатопротекторное средство «Силицетин» в форме твердых желатиновых капсул, заполненных масляной суспензией кверцетина, что позволяет решить проблему комплексной переработки плодов расторопши.
2. Исследовано влияние различных факторов на процесс экстракции плодов расторопши сжиженными хладонами. Показано, что наибольшее влияние на эффективность процесса оказывают измельченность сырья и скорость подачи экстрагента.
3. Проведено изучение качественных и количественных характеристик масла расторопши, полученного экстракцией сжиженными газами. Было показано, что данная технология позволяет сохранять основные группы БАВ в нативном состоянии и получать продукт, микробиологическая чистота которого на 2 порядка выше, а перекисное число в 9 раз ниже по сравнению с прессованным маслом.
4. Изучены различные способы диспергирования суспензии кверцетина в масле расторопши. Установлено, что наиболее рациональной является гомогенизация в реакторе с турбинной мешалкой со скоростью 5000 об/мин в течение 15 мин, либо ультразвуком мощностью 3 Вт/см2 на частоте 22 кГц в течение 5 минут.
5. Исследования по выбору стабилизатора показали, что применение 0,1 % спена-65 в качестве ПАВ обеспечивает необходимую седиментационную устойчивость и реологические характеристики суспензии.
6. Предложены методика и прибор, основанные на сканирующей ИК-фотометрии. Проведенные эксперименты характеризовались воспроизводимостью и достоверностью результатов.
7. Экспериментально обоснован способ герметизации твердых желатиновых капсул путем микронапыления 60% этанола на область шва с последующей сушкой холодным воздухом, в результате чего обеспечивалась герметичность 99% капсул.
8. Проведены фармакологические испытания препарата «Силицетин», которые свидетельствуют о его более высокой гепатопротекторной и противоязвенной активности по сравнению с существующими фитопрепаратами на основе расторопши.
9. На основе проведенных исследований разработаны проекты АНД и временного технологического регламента на промышленное производство капсул «Силицетин».
10. С использованием фармакоэкономических подходов рассчитана проектная себестоимость и цена препарата «Силицетин». Показано, что стоимость капсул обеспечит рентабельность производства и конкурентоспособность на отечественном и зарубежном рынках.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Бодрі Хамам Саліх, Дем’яненко В.Г., Дем’яненко Д.В. Розробка складу та технології капсульованої суспензії на основі олії розторопші // Вісник фармації.- 2004.- Т. 39, № 3.- С. 41-44.
2. Бондаренко Л.Т., Кирьянов А.А., Перельсон М.Е. Хроматоспектрофотометрический метод количественного определения силибина в плодах Silybum marianum // Хим.-фарм.журн.-1980. - №4.- С.57-60.
3. Горелова Е.Г., Курмаева А.И., Юсупова Л.М. и др. Физико-химические свойства субстанции нитроксан в водных средах // Химия и компьютерное моделирование. Бутлеровские сообщения.- 2001.- № 4.- C. 29-32.
4. Демьяненко В.Г., Бодри Хамам Салих, Демьяненко Д.В. Применение ИК-анализатора для оценки качества суспензий // Матеріали VII Міжнародної науково-практичної конференції «Наука і освіта – 2004». Том 52. Хімія та хімічні технології.- Дніпропетровськ: Наука і освіта, 2004.- С. 60-62.
5. Демьяненко В.Г., Бодри Хамам Салих, Зинченко А.А., Демьяненко Д.В. Разработка методик контроля качества препарата «Силицетин» // Фармаком.- 2004.- №2. – С. 43-48.
6. Демьяненко В.Г., Бодри Хамам Салих. Изучение возможности заполнения твердых желатиновых капсул маслом расторопши // Тез. доп. ІIІ Міжнародної науково-практичної конференції «Наука і соціальні проблеми суспільства: медицина, фармація, біотехнологія», м. Харків, 21-23 травня 2003 р.- Х.: Вид-во НФаУ, 2003.- С. 100.
7. Демьяненко В.Г., Бодри Хамам Салих. Изучение седиментационной устойчивости суспензии масла расторопши пятнистой // Матеріали Міжнародної науково-практичної конференції «Україна наукова – 2003». Том 14. Хімія та хімічні технології.- Дніпропетровськ: Наука і освіта, 2003.- С. 9-10.
8. Демьяненко В.Г., Тихонов А.И., Чуешов В.И. и др. Радиационное облучение в технологии фитохимических препаратов.- Харьков: Основа, 2000.- 226 с.
9. Державна Фармакопея України / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”.- 1-е вид. – Харків: Рірег, 2001.- 556 с.
10. Деримедведь Л.В., Демьяненко В.Г., Бодри Хамам Салих, Демьяненко Д.В. Изучение влияния препарата «Силицетин» на течение экспериментального тетрахлорметанового гепатита // Фармаком.- 2004.- № 3. – С. 45-48.
11. Дихтиевская Л.В., Гончарик И.И., Пилипенко З.Б., Ледовская З.Е. Свойства пенных систем на основе оксиэтилированных ПАВ // Вести Нац. Акад. Наук Беларуси.- 2001.- №2.- С. 10-14.
12. Дмитрієвський Д.І., Котвіцька А.А. Обґрунтування складу емульсії за допомогою фізико-хімічних та структурно-механічних досліджень // Вісник фармації.- 2001.- Т.28, №4.- С. 49-51.
13. Драник Л.И., Никитюк В.Г., Шемет H.A. Исследования по капсулированию суспензионной субстанции // Тез.докл. НПК «Перспективы создания и производства лекарственных средств в Украине», Одесса, 4-8 окт. 1993 г.- Харьков: ГНЦЛС,1993.- С. 150-151.
14. Езерский М.Л., Добротворский А.Е. Получение струйным измельчением тонкодисперсных фармацевтических порошков и регулировка их технологических характеристик // Хим.-фарм. журн.- 1995.- № 3.- С. 53-55.
15. Жогло Ф., Возняк В., Попович В., Богдан Я. Допоміжні речовини та їх застосування в технології лікарських форм : Довідковий посібник.- Львів: “Центр Європи”, 1996.- 95 с.
16. Захарова Т.С., Фортинская Е.С., Кочетова М.М., Торховская Т.И., Хали-лов Э.М. Сравнение параметров распространения фосфатидилхолинов и лекарственного сурфактанта // Бюл. эксперим. биол. и мед.- 2000.- № 4.- С. 411-413.
17. Капориков В.П., Марцуль В.Н. Коллоидно-химические свойства суспензии полиэлектролитного комплекса поли-диметил-, диаллил- аммония хлоридов с лигносульфонатами натрия // Вести Нац. Акад. Наук Беларуси.- 2001.- №2.- С. 15-18.
18. Кархут В.В. Ліки навколо нас. - 3-є вид., випр. і доп. - К.: Здоров`я, 1993. - 232 с.
19. Ковалев В.Б., Ковган В.В., Колчина Е.Ю. Механизмы лечебного действия биофлавоноида кверцетина (обзор литературы) // Укр. мед. Альманах. – 2000. – Т.2, № 4. – С. 176-183.
20. Коваленко Т.А., Строев Е.А. Исследование стабильности пероральной суспензии метазида при хранении // 4-й Рос. нац. конгр. "Человек и лекарство", Москва, 8-12 апр.- М.,1997. – С. 323.
21. Кольцова И.С., Михайлов И.Г. Рассеяние ультразвуковых волн в гетерогенных системах // Акустич. журн.- 1969.- Т.15.- С. 453-456.
22. Кольцова И.С., Мысун М.А. Затухание ультразвуковых волн в суспензиях в широком диапазоне концентраций // Акустич. журн.- 1997.- Т.43.- С. 362-366.
23. Компанцева Е.В.; Вергейчик Е.Н.; Петров А.Ю. и др. Оптимизация состава и стандартизация сиропа-суспензии мефенаминовой кислоты // Сб. тр. 5-го Рос. нац. конгр. "Человек и лекарство", Москва, 21-25 апр. 1998 г.- М., 1998.- С. 577.
24. Котова Э.Э., Зинченко А.А., Куликов А.Ю. и др. К вопросу о методах стандартизации рыбьего жира. Определение жирнокислотного состава и количественного содержания витамина D в рыбьем жире // Фармаком.- 2002. - №2.- С.83-91.
25. Лагазидзе Л.С., Муравьева Д.А., Бостоганашвили В.С. Содержание фармакологически активных веществ в жирном масле мякоти плодов облепихи, произрастающей в Грузии // Хим.-фарм.журн.-1984. - №6.- С.713-717.
26. Максютина H.П., Пилипчук Л.Б. Новые профилактические и лечебные средства с кверцетином // Тез.докл. НПК «Перспективы создания и производства лекарственных средств в Украине», Одесса, 4-8 окт. 1993 г.- Харьков: ГНЦЛС,1993.- С.171-172.
27. Машковский Г.Д. Лекарственные средства : В 2 т. Т. 2. - М.: ООО "Издательство Новая Волна", 2000. - С. 91.
28. Митина Т.Д., Домовская Т.Г., Можейко Ф.Ф., Пилипенко З.Б. Поверхностные свойства и пенообразующая способность вводно-солевых растворов натрия алкилсульфатов // Вести Нац. Акад. Наук Беларуси.- 2001.- №2.- С. 23-27.
29. Молчанов Г.И. Интенсивная обработка лекарственного сырья. - М.: Медицина, 1981.- 208 с.
30. Молчанов Г.И. Ультразвук в фармации.- М.: Медицина, 1980.- 176 с.
31. Николаев С.М. Растительные лекарственные препараты при повреждениях гепатобилиарной системы / Отв. ред. Т.П.Анцулова. - Рос. Акад. наук Сиб., 1992. - 152 с.
32. Пат. 2014840 Российской Федерации, МКИ А61К 35/78. Средство, обладающее ранозаживляющим и гепатопротекторным действием / А.А. Лебедев, Л.В. Симерзина, П.А. Лебедев (Россия); Самароагробанк.- № 5043755/14; Заявл. 30.03.92; Опубл. 30.06.94, Бюл. № 12. – 4 с.
33. Пат. 63301A України, МКВ А61К35/78. Гепатопротекторний лікарський засіб „Силіцетин” (Варіанти) / В.Г. Дем’яненко (Україна), Бодрі Хамам Саліх (Судан), Л.В. Деримедвідь, С.М. Дрововоз, В.С. Кисличенко, Д.В.Дем’яненко (Україна); Національний фармацевтичний університет.- Заявл. 31.03.03; Опубл. 15.01.04, Промислова власність №1.- 4 с.
34. Патент РФ № 2045757, МКИ G01N15/02, 15/04. Способ фотоседиментационного анализа дисперсности порошковых материалов однородного вещественного состава / А.В. Астахов, А.В. Бунин, С.П. Хазов (РФ); А.В. Астахов, Акционерное общество «Агрохим-Бизнес» (РФ).- № 5057709/25; Заявл. 05.08.92; Опубл. 10.10.95, Бюл.№28.- 10 с.
35. Патент РФ № 2127080, МКИ A61B 8/00, A61B 8/06. Способ измерения эффективной вязкости суспензии / В.С. Савельев, В.Ю. Богачев, В.П. Демидов и др. (РФ); В.С. Савельев (РФ).- Заявл. 02.12.96; Опубл. 10.03.99, Бюл.№28.- 8 с.
36. Перцев И.М., Зупанец И.А. Биофармация и эффективность лекарств // Провизор.- 2001.- №2.- С. 30-33.
37. Пироговский Р.В.; Лиходед В.А. Влияние Tween 80, поливинилпирролидона и поливинилового спирта на стабильность и микробиологическую активность водной суспензии экстракта прополиса // Башк. хим. журн.- 1996.- №4.- С. 48-50.
38. Пономарев В.Д. Экстрагирование лекарственного сырья. – М.:Медицина, 1976.- 202 с.
39. Прошин А.Ю., Вайнштейн В.А., Плюшкин С.А., Маркова Л.М. Устройство для диспергирования суспензий // Хим.-фарм. журн.- 1999.- №1.- С. 50-53.
40. Решетняк В.В., Цигура И.В. Травник. - Х.: Прапор, 1993. - 463 с.
41. Селянина С.Б., Макаревич Н.А., Афанасьев Н.И., Тельтевская С.Е. Роль лигнина в агрегационной стабильности дисперсной системы твердый жир–водно-солевой раствор // Вести Нац. Акад. Наук Беларуси.- 2001.- №2.- С. 5-9.
42. Сокольская Т. А. Комплексная переработка плодов расторопши пятнистой и создание на ее основе препарата «Силимар» // Хим.-фарм.журн.- 2000. - №9.- С.27-30.
43. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России: Справочник.- М.: АстраФармаСервис, 2001.- 1536 с.
44. Старкова Н. Н., Ершов Ю. А., Соколов Я. В., Тенцова А. И. Прогнозирование седиментационной устойчивости суспензий некоторых противомикробных средств // Фармация.- 1992.- Т. 2.- С. 19-24.
45. Старкова Н.Н., Гринева Н.В. К вопросу получения устойчивых суспензий липоевой кислоты и липамида // Актуал. вопр. мед. науки.- Курск, 1997.- С.652.
46. Тальрозе В.Л., Трофимов В.И. Проблемы радиационной стерилизации // Химия высоких энергий.- 1983.- Т. 17, №3.- С. 233-243.
47. Технология и стандартизация лекарств: Сб. науч.трудов / Под ред. акад. НАН Украины В.П.Георгиевского и проф. Ф.А. Конева. - Х.: Рирег, 1996.- Т.1. - С. 431-462.
48. Третинник В.Ю., Гончарук В.В., Рибачук Д.В. та ін. Вивчення колоїдно-хiмiчних характеристик суспензії клиноптиллiту з метою використання у фармації // Фiзiол. актив. речовини.- 1999.- №2.- С. 66-69.
49. Фигуровский Н.А. Седиментометрический анализ. – М.; Л., 1948. - 170 с.
50. Хмелев В.Н., Попова О.В. Многофункциональные ультразвуковые аппараты и их применение в условиях малых производств, сельском и домашнем хозяйстве. – Барнаул: Изд-во АлтГТУ, 1997.- 160 с.
51. Ходарченко Г.Б., Тихонов О.І., Грицан Л.Д. Вибір стабілізаторів при розробці суспензії з силіксом // Вісник фармації.- 2004.- Т.37, №1.- С. 39-42.
52. Alexander K.S. The Formulation Development and Stability of Metronidazole Suspension // Int. J. Pharm. Cosm. – 1997.- N 1.- P.200-205.
53. Ali S., Buckton G., Mills S.N. A study of poloxamer aggregation using isothermal titration microcalorimetry // J. Pharm. Pharmacol.- 1999.- №9.- Р. 270.
54. Allen L.V., Erickson M.A. Stability of Ketoconazole, Metolazone, Metronidazole, Procainamide HCL, and Spironolactone in Extemporaneously Compounded Oral Liquids // Am. J. Health-Syst. Pharm.-1996.- Vol. 53.- P. 2073-2078.
55. Amidon G.L., Lennernas H., Shah V.P., Crison J.R. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability // Pharmaceutical Research.- 1995.- Vol.12, N 3.-P. 413-420.
56. Azuma K., Ippoushi K., Ito H., Higashio H., Terao J. Combination of lipids and emulsifiers enhances the absorption of orally administered quercetin in rats // J.Agric. Food. Chem.- 2002.- Vol. 50.- P. 1706-1712.
57. Bain D.F., Cherry I.R., Shakoor O. An investigation of the stabilization of rifampicin for suspension formulation // J. Pharm. Pharmacol.- 1999.- Vol. 51.- P.340.
58. Bonhomme-Faivre L., Mathieu M.C., Dipraetere P., Grossiord J.L., Seiller M. Formulation of charcoal suspension for intratumoral injection: influence of the pluoronic F68 concentration // Int. J. Pharm.- 1997.- Vol.152.- P. 251-255.
59. Borrego E. Pseudo-nonionic complexes as a new approach to the determination of ionic amphiphilic substances // Analytica Chimica Acta.- 1999.- Vol. 384, N1.- P.105-115.
60. Braun P., Windhab E.J. Deagglomeration and its influence on rheological properties of concentrated suspensions // Proceeding of the 1st International Symposium on Food Rheology and Structure, Zurich, 1997. – P. 133- 138.
61. Bridal S.L., Wallace Kirk D., Trousil R.L., Wickline S.A., Miller J.G. Frequency dependence of acoustic backscatter from 5 to 65 MHz // J. Acoust. Soc. Amer.- 1996.- N 3.- P. 1841-1848.
62. Buckin V., O'Driscoll B. Expanding Laboratory Applications for Ultrasonic Spectrometry // Lab. Equip.- 2002.- N7.- P.15-18.
63. Buckin V., Smyth C. High-Resolution Ultrasonic Resonator Measurements for Analysis of Liquids // Sem. Food Anal.- 1999.- Vol.4, N 2.- P. 89.
64. Bürger R., Karlsen K.H., Tory E.M., Wendland W.L. Model equations and instability regions for the sedimentation of polydisperse suspensions of spheres.- Los Angeles: UCLA Computational and Applied Mathematics Report, 2001.-29 p.
65. Bürger R., Wendland W. L., Concha F. Model equations for gravitational sedimentation-consolidation processes // Z. Angew. Math. Mech.- 2000.- Vol.80.- P.79–92.
66. Bürger R., Wolfgang L. Sedimentation and suspension flows: Historical perspective and some recent developments // Journal of Eng. Math.- 2001.- Vol.41.- P. 101–116.
67. Cadé D., Cole E.T., Mayer J-Ph., Wittwer F. Liquid Filled and Sealed Hard Gelatin Capsules // Acta Pharm.Technol.-1987.- Vol.33, №2.- Р.97-100.
68. Calvör. A., Müller B.W. Production of microparticles by high-pressure homogenization // Pharm. Development and Tech.- 1998.- Vol. 3, N 3.- P. 297-305.
69. Carlotti M.E., Pattarino F., Gasco M.R., Cavalli R. Use of polymeric and non-polymeric surfactants in o/w emulsion formulation // Int. J. Cosmet. Sci.- 1995.- Vol.17.- P. 13-25.
70. Chang D., Lee T., Jang Y., Kim M., Lee S. Non-colloidal sedimentation compared with Kynch theory // Powder Technol.- 1997.- Vol. 92.- P. 81–87.
71. Christiansen L.I., Rantanen J.T., von Bonsdorff A.K., Karjalainen M.A., Yliruusi J.K. A novel method of producing a microcrystalline β –sitosterol suspension in oil // Eur. J. Pharm. Sci.- 2002.- Vol.15, N 3.- P. 261-269.
72. Christini V., Blawzdzievvicz J., Lowenberg M. Drop break-up in three-dimensional viscous flow // Physics of Fluids.- 1998. - Vol.10, N 8.- P. 1781-1783.
73. Davis K.E., Russel W.B., Glantschnig W.J. Settling suspensions of colloidal silica: observations and X-ray measurements // J. Chem. Soc. Faraday Trans.- 1991.- Vol. 87.- P. 411–424.
74. De Jaeghere F., Allemann E., Cerny R. et al. // pH- Dependent dissolving nano- and microparticles for improved peroral delivery of a highly lipophilic compound in dogs // AAPS Pharm. Sci.- 2001.- Vol. 3, N 1. P. 48-54.
75. Diehl S. On boundary conditions and solutions for ideal clarifier-thickener units // Chem. Eng.J.- 2000.- Vol. 80.- P. 119–133.
76. Doreswamy R., Sharma D. Plant drugs for liver disorders management // Indian Drugs.- 1995.- Vol.32.- P. 139-144.
77. Dukhin A.S., Goetz P.J. Acoustic Spectroscopy for Concentrated Polydisperse Colloids with High Density Contrast // Langmuir.- 1996.- N12.- P. 4987–5003.
78. Duro R., Alvarez C., Martinez-Pacheco R. et al. The adsorption of cellulose ethers in aqueous suspensions of pyrantel pamoate: effects on zeta potential and stability // Eur. J. Pharm. Biopharm.- 1998.- Vol.45.- P. 181-188.
79. Duro R., Souto C., Gomez-Amoza J.L., Martinez-Pacheco R., Concheiro A. Interfacial adsorption of polymers and surfactants: Implications for the properties of disperse systems of pharmaceutical interest // Drug Dev. Ind. Pharm.- 1999.- Т 7.- P. 817-829.
80. Esalah J.O. Reverse micelle formation using a sodium di(n-octyl) phosphinate surfactant // J.of Colloid and Interface Sc.- 1999.- Vol. 218, N1.- P. 344-346.
81. Esumi K., Wake T., Terayama H. Preparation of stable aqueous dispersion of drug in the presence of polymer as stabilizer // Colloids Surf.- 1998.- N 11.- P. 223-229.
82. European Pharmacopoeia. – 3rd ed. supplement. Strasbourg: Council of Europe, 1998. – 1777 p.
83. Fairhurst D., McFadyen P. Particle sizing feature // Int. Labmate.- 2000.- №1.- Р.16.
84. Fujii M., Bouno M., Fujita S. et al. Preparation of griseofulvin for topical application using N-methyl-2- pyrrolidone // Biol. Pharm. Bull.- 2000.- Vol.23, N11.- P.1341-1345.
85. Gaillon L. Counterion effects in aqueous solutions of cationic surfactants: Electromotive force measurements and thermodynamic model. // J.of Colloid and Interface Sc.- 1999.- Vol. 213, N2.- P. 287-297.
86. Galal S., El-Massik M., Abdallah O., Daabis N. Formulation of fast release glibenclamide liquid and semi-solid matrix filled capsules // Acta Pharm.- 2003.- Vol.53, N1.- P. 57-64.
87. Gasperlin M., Kristl J., Smid-Korbar J., Kerc J. The structure elucidation of semisolid w/o emulsion systems containing silicone surfactant // Int. J. Pharm.- 1994.- Vol.107.- P.51-56.
88. Greiner J., Riess J.G., Vierling P. Fluorinated Surfactants Intended for Biomedical Uses.- In: Organofluorine Compounds in Medical Chemistry and Biomedical Applications / R. Filler, T. Kobayashi, Y. Yagupolski (eds.).- Elsevier, 1993.- P. 339-380.
89. Gupta S.S. Prospects and perspectives of natural plant products in medicine // Indian J. Pharmacol.- 1994.- Vol.26.- P.1-12.
90. Harzallah O., Dupuis D. Suspensions of titanium dioxyde particles in polymer solutions: yield stress and maximum volume packing fraction // XIIIth Int. Congr. On Rheol.- 2000.- Vol. 1.- P. 34-37.
91. Hawley A.R., Rowley G., Lough W.J., Chatham S.M. Physical and chemical characterisation of thermosoftened bases for molten filled hard gelatin capsule for-mulations // Drug Devel. Ind. Pharm.- 1992.- Vol.18, N 16. - P. 1719.
92. Hemar Y., Herrmann N., Lemarechal P., Hocquart R., Lequeux F. Effective Medium Model for Ultrasonic Attenuation due to the Thermoelastic Effect in Concentrated Emulsions // J. Phys. France.- 1997.- N7.- P. 637–642.
93. Hino T., Takeuchi H., Niwa T., Kitagawa M., Kawashima Y. Analysis of drug release from diluted water/oil/water emulsions by a model of the rupture of oil membrane // J. Pharm. Pharmacol.-1995.- Vol.47.- P.1-7.
94. Hollmann P.C.H., van Trijp J.M.P., Mengelers M.J.B. et al. Bioavailability of the dietary atioxidant flavonol quercetin in man // Cancer Letters.- 1997.- Vol.114.- P. 139-140.
95. Huabei Jiang, Guillermo Marquez, Lihong V.W. Particle sizing in concentrated suspensions by use of steady-state, continuous-wave photon-migration techniques // Optics Letters.- 1998.- Vol. 23, N 5.- P. 394-396.
96. Humberstone A.J., Charman W.N. Lipid-based vehicles for the oral delivery of poorly water soluble drugs // Adv. Drug. Delivery Rev.-1997.- Vol.25.- P. 103-128.
97. Idkaidek N.M., Najib N.M. Enhancement of oral absorption of metronidazole suspension in humans // Eur. J. Pharm. Biopharm.- 2000.- Vol.50.- P. 213-216.
98. Jahnke S. The theory of high-pressure homogenization. In: Emulsions and nanosuspensions for the formulation of poorly soluble drugs / R.H. Muller Ed. - Medpharm Scientific Publ., 1998.- Р. 177-199.
99. Jiao J., Burgess D.J. Rheology and stability of water-in-oil-in-water multiple emulsions containing Span 83 and Tween 80 // AAPS Pharm. Sci.- 2003.- N 5.- P. 62-73.
100. Kaatze U., Trachimow C., Pottel R., Brai M. Broadband Study of the Scattering of Ultrasound by Polystyrene-Latex-in-water Suspensions // Ann. Physik.- 1996.- N5.- P.13–33.
101. Kaufmann S., Fischer P., Windhab E.J. Investigation of droplet dispersing processes in shear and elongational flow // Proc. 2nd ISFRS-Conference, Zurich, 2000. – P. 404-405.
102. Kaukonen A.M., Boyd B.J., Charman W.N., Porter C.J. Drug solubilization behavior during in vitro digestion of suspension formulations of poorly water-soluble drugs in triglyceride lipids // Pharm. Res.- 2004.- Vol.21, N 2.- P. 254-260.
103. KieBlich O., Lerche D. New possibilities for simultaneous space- and time-dependent optical investigations of suspensions in centrifugational fields // Biorheology.- 1999.- N 1-2.- P.133.
104. Kim K.J., White J.L. Rheological investigations of suspensions of talc, calcium carbonate, and their mixtures in a polystyrene melt // Polym. Eng. Sci.- 1999.- Vol. 39.- P. 2189–2198.
105. Kostner U. Interactions between quaternary ammonium surfactant oligomers and water-soluble modified guars // J.of Colloid and Interface Sc.- 1999.- Vol. 218, N2.- P. 468-479.
106. Kynch G.J. A theory of sedimentation // Trans. Faraday Soc.- 1952.- Vol.48.- P.166–176.
107. Leroux J.C., Allémann E., Doelker E., Gurny R. New approach for the preparation of nanoparticles by an emulsification-diffusion method // Eur. J. Pharm. Biopharm.- 1995.- Vol.41.- P.14-18.
108. LeVeque R.J. Numerical Methods for Conservation Laws. Second Ed.- Basel: Birkhäuser Verlag, 1992.- 223 p.
109. Lewis F.L. Long-acting oily chloramphenicol for meningococcal meningitis // Lancet.-1998.- Vol.352.- P. 822-823.
110. Lowenberg M., Hinch E.J. Numerical simulation of a concentrated emulsion in shear flow // J.Fluid Mech.- 1996.- Vol. 321.- P. 395-419.
111. Madjid Saeedi, Naser Dallalpoor-Mohammadi, Djavad Farid. Prevention of crystal growth in acetaminophen suspensions by the use of polyvinyl pyrrolidone and Bovine serum albumin // DARU.- 2003.- Vol.11, N 3.- P. 106-114.
112. Majda Hadolin, Mojca Škerget, Davorin Bauman, Zeljko Knez. High pressure extraction of vitamin E-rich oil from Silybum marianum // Food chem.- 2001.- Vol.74.- Р. 355-364.
113. Marti-Mestres G., Nielloud F, Marti R., Maillols H. Optimization with experimental design of non-ionic, anionic, and amphoteric surfactants in mixed system // Drug Dev. Ind. Pharm.- 1997.- Vol.23, N 10.- P. 993-998.
114. Marti-Mestres G., Nielloud F. Main surfactants used in the pharmaceutical field. In: Pharmaceutical emulsions and suspension.- Marcel: Dekker Inc., 2000.- P. 1-18.
115. McClements D.J. Ultrasonic Characterization of Emulsions and Suspensions // Adv. Coll. Int. Sci.- 1991.- Vol. 37.- P.33–72.
116. Mengual O.A., Meunier G.A., Cayré I.A., Puech K.A., Snabre P.B. Turbiscan MA 2000: multiple light scattering measurement for concentrated emulsion and suspension instability analysis // Talanta.- 1999.- Vol: 50, N 2.- P. 445 – 456.
117. Merisko-Liversidge E., Sarpotdar P., Bruno J. et al. Formulation and antitumor activity evaluation of nanocrystalline suspensions of poorly soluble anticancer drugs // Pharm. Res.- 1996.- Vol.13, N 2.- P. 272-278.
118. Michaels A.S., Bolger J.C. Settling rates and sediment volumes of flocculated Kaolin suspensions // Ind. Eng. Chem. Fund.- 1962.- N 1.- P. 24–33.
119. Mollee H., de Vrind J., De Vringer T. Stable reversed vesicles in oil: characterization studies and encapsulation of model compounds // J.Pharm.Sci.-2000.- Vol.89, N7. – P. 930-939.
120. Morazzoni P., Bombardelli E. Silybum marianum // Fitoterapia. - 1995.-Vol. 66, №1. – Р. 166-171.
121. Muller R.H., Bohm Berhard H.L., Grau M.J. Nanosuspensionen - Formulierungen fur schwerlosliche Arzneistoffe mit geringer Bioverfugbarkeit // Pharm. Ind.- 1999.- N2.- P.175-178.
122. Nielloud F., Marti-Mestres G., Fortuné R., Mestres J.P., Maillols H. Formulation of insoluble drugs. Study of pharmaceutical suspensions by response surface methodology // Analusis.- 1998.- Vol. 26.- P. 277-281.
123. Ntawukulilyayo J.D., De Smart S.C., Demeester J., Remon J.P. Stabilization of suspensions using sucrose esters and low substituted n-octenylsuccinate starch-xanthan gum associations // Int. J. Pharm.- 1996.- Vol. 128.- P. 73-79.
124. Opawale F.O., Burgess D.J. Influence of interfacial rheological properties of mixed emulsifier films on the stability of water-in-oil-in-water emulsions // J.Pharm. Pharmacol.- 1998.- Vol. 50.- P. 965-973.
125. Pan Yan, Zheng Jun-Min, Zhao Hui-Ying. Relationship between drug effects and particle size of insulin-loaded bioadhesive microspheres // Acta Pharmacol. Sin.- 2002.- Vol. 23, N 11.- P. 1051-1056.
126. Pat. US 20020110599, IPC A61K 009/50. Production of solid preparations of water-soluble, sparingly water-soluble or water-insoluble active compounds / H. Auweter, H. Bohn, E. Luddecke et al. (DE); H. Auweter et al. (DE).- № 0988109; Filed 19.11.2001; Publ. 15.08.2002.- 28 p.
127. Pat. US 4562181, IPC A61K 31/545; CB7D 501/24. Amorphous form of cefuroxime / Harold A. Crisp, John C. Clayton (GB); Glaxo Group Limited (GB).- №518693; Filed 29.07.83; Publ. 31.12.85.- 9 p.
128. Pat. US 5036212, IPC G01N 015/06; G01N 023/06; G01N 021/01. Method of and apparatus for analyzing a suspension in a cuvette / Gernot Staudinger (AT); Gernot Staudinger (AT).- № 513287; Filed 17.04.90; Publ. 30.07.91.- 8 p.
129. Pat. US 5084186, IPC C02F 001/56. Sedimentation control process. / C.R.Gilchrist Ian (ZA); C.R. Gilchrist Ian (ZA).-№ 539823; Filed 19.06.90; Publ. 28.01.92.- 5 p.
130. Pat. US 5776987, IPC A61K 047/08; A61K 047/36. Pharmaceutical suspension formulation / A. Rocco, L. William, M. Sharon (USA); Sanofi Pharmaceuticals, Inc. (New York, NY). - № 0810560; Filed 03.03.97; Publ. 07.07.98.- 4 p.
131. Pat. US 5780060, IPC A61K 009/50; A61K 035/78. Microcapsules with a wall of crosslinked plant polyphenols and compositions containing them / Marie-Christine Levy, Marie-Christine Andry (FR); Centre National de la Recherche Scientifique (FR).- № 525619; Filed 27.09.95; Publ. 14.07.98.- 27 p.
132. Pat. US 6028065, IPC A61K 009/10; A61K 031/56. Flocculated suspension of megestrol acetate / N. Ragunathan, J. Chao, R. Femia, M. Ross, (USA); Pharmaceutical Resources, Inc. (Spring Valley, NY).- № 063241; Filed 20.04.98; Publ. 22.02.2000.- 7 p.
133. Pat. US 6172059, IPC A61K 031/551. Pharmaceutical suspension comprising nevirapine hemihydrate / K.G. Grozinger, A.A. Hawi (CT); Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc. (Ridgefield, CT).- № 131829; Filed 11.08.98; Publ. 09.01.2001.- 5 p.
134. Pat. US 6458376, IPC A61K 009/10; A61K 047/24; A61P 027/02. Nonaqueous fluorinated drug delivery suspensions / David Louis Meadows (USA); Allergan Inc. (USA).- № 179508; Filed 30.12.93; Publ. 01.10.2002.- 12 p.
135. Pat. US 6517853, IPC A01N 025/04; A01N 047/12; B01F 003/12. Process for preparing a crystal suspension / George Neil, Stephen Dawson, William Malcolm Logan Wood (GB); Syngenta Limited (GB).- № 715615; Filed 17.11.2000; Publ. 11.02.2003.- 7 p.
136. Pat. US 6587206, IPC G01B 009/02. Method for characterizing particles in a liquid medium using interferometry / Aristide Dogariu, Gabriel Popescu (USA); Lucent Technologies Inc.(USA).-№ 690941; Filed 18.10.2000; Publ. 01.07.2003.- 9 p.
137. Pat. US 6607784, IPC B01J 013/02; B32B 015/02. Microprecipitation method for preparing submicron suspensions / J.E. Kipp, J. Wong, Chung Tak, M.J.Doty, Ch.L. Rebbeck (USA); Baxter International Inc. (USA).- № 874799; Filed 05.06.2001; Publ. 19.08.2003.- 24 p.
138. Pat. US 6682747, IPC A61K 009/10; A61K 031/541.5; A61K 047/ 04; A61K 047/38. Process for preparing an oral suspension of a pharmaceutical substance / Dietrich Turck, Veit Schmelmer (DE); Boehringer Ingelheim Pharma KG (DE).- № 707526; Filed 07.11.2000; Publ. 27.01.2004.- 10 p.
139. Pat. WO 0113930, IPC А61К35/78. Utilisation dietetique des huiles de суnara cardunculus et de silybum marianum / Julia Jean (France) .- № 9902046; Filed 26.08.99; Publ. 01.03.2001.- 11 p.
140. Pat. WO 02/094221, IPC A61K 9/10, A61K 9/107, 47/14, 47/24, A01N 25/02, 25/04. Emulsion and dispersion formulations and method / John Coote Wayne, David Wayne Miles, Leonardus Regtop Hubertus, Raymond Biffin John (AU); Jupitar PTY Ltd (AU).- №PR5100; Filed 18.05.2001; Publ. 28.11.2002.- 9 p.
141. Patell N.K., Kennon L., Levinson R.S. Pharmaceutical suspensions. In: The theory and practice of industrial pharmacy / L. Lachman, H.A. Lieberman, J.L.Kanig (eds). - Philadelphia: Lea and Febiger, 1986. - P. 492-494.
142. Petty C.A. Continuous sedimentation of a suspension with a nonconvex flux law // Chem. Eng. Sci. – 1975.- Vol. 30.- P. 1451–1458.
143. Pinfield V.J., Dickinson E., Povey M.J. Modeling of concentration profiles and ultrasound velocity profiles in a creaming emulsion: Importance and scattering effects // J. Colloid Interf. Sci.- 1994.- Vol. 166.- P. 363 – 374.
144. Ponche A., Dupuis D. Relation entre rhéométrie et structure dans le cas des suspensions de dioxyde de titane dans les solutions de polymères // Rhéologie.- 2002.- Vol. 2.- P. 39-45.
145. Raja Naresh R.A., Pillal G.K., Udupa N., Chandrashekar G. Anti-inflammatory activity of niosome encapsulated diclofenac sodium in arthritic rats // Indian J. Pharmacol.- 1994.- Vol. 26.- P. 46-48.
146. Ratsimbazafy V., Bourret E., Duclos R., Brossard C. Rheological behavior of drug suspensions in Gelucire mixtures and proxyphylline release from matrix hard gelatin capsules // Eur. J. Pharm. Biopharm.- 1999.- Vol.48, N3.- P.247-252.
147. Rico-Lattes Isabelle. Tensioactifs derives des carbohydrates reducteurs: Applications biologiques // C. r. Acad. Agr. Fr.- 1997.- №3.- Р. 83-92.
148. Roedig-Penman A., Gordon M. Antioxidant properties of myricetin and quercetin in oil and emulsions // J. Am. Oil Chem. Soc.- 1998.- Vol.75, N 2.- P.169-180.
149. Ruddy S.B. Design and characterization of a surfactant-enriched tablet formulation for oral delivery of a poorly water-soluble immunosuppressive agent // Int. J. of Pharm.- 1999.- Vol.182, N2.- P. 173-186.
150. Saija A. Scalese M., Lanza M. et al. Flavonoids as antioxidant agents: importance of their interaction with biomembranes // Free Radic.Biol.Med.- 1995.- Vol.19.-P.481-486.
151. Scott K.J. Experimental study of continuous thickening of a flocculated silica slurry // Ind. Eng. Chem. Fund. – 1968.- Vol. 7.- P. 582–595.
152. Semmler A. Surface properties of alkylpyridinium chlorides and the applicability of the pendant drop technique // J.of Colloid and Interface Sc.- 1999.- Vol. 218, N1.- P. 137-144.
153. Sha Z. Palosaari S. Mixing and crystallization in suspensions // Chem. Eng. Sci.- 2000.- Vol. 55.- P. 1797-1806.
154. Shinde R.R., Balgi G.V., Nail S., Sevick-Muraca E.M. Frequency- domain photon migration measurements for quantitative assessment of powder absorbance: a novel sensor of blend homogeneity // J. Pharm. Sci.- 1999.- Vol.88.- P. 959-966.
155. Sjostrom B., Bergenstahl B., Kronberg B. A method for the preparation of submicron particles of sparingly water- soluble drugs by precipitation in oil-in-water emulsions. II: Influence of the emulsifier, the solvent, and the drug substance // J.Pharm.Sci.-1993.- Vol.82, N 6.- P. 584-589.
156. Stranzinger M., Feigl K., Windhab E. Shear and Secondary Flow Behaviour in Annular Gaps of Scraping Crystallizers // Proc. 1st Int Symp. on Food Rheology and Structure, Zurich, March 16-21, 1997.- Ed. Vincentz Verlag Hannover, 1997.- P. 333-337.
157. Streete P.J., Ruprah M, Ramsey J.D., Flanagan R.J. Detection and identification of volatile substances by head-space capillary gas chromatography to aid the diagnosis of acute poisoning // Analyst.- 1992. – Vol. 117.- P. 1111-1127.
158. Sun Z., Tomlin C.D., Sevick-Muraca E.M. An approach for colloidal particle sizing in dense, polydisperse suspensions // Langmuir.- 2001.- Vol.17.- P. 6142- 6147.
159. Tadros Th. F. Correlation of viscoelastic properties of stable and flocculated suspensions with their interparticle interactions // Adv. Colloid Interface Sci.- 1996.- Vol. 68.- P. 97–200.
160. Tassan S., Ferrari G.M. Proposal for the measurement of backward and total scattering by mineral particles suspended in water // Appl. Opt.- 1995.- Vol.34.- P.8345–8353.
161. Terayama H., Okumura K., Sakai K., Torigoe K., Esumi K. Aqueous dispersion behavior of drug particles by addition of surfactant and polymer // Colloids Surf. Bull.- 2001.- Vol. 20.- P. 73-77.
162. Thorsteinn Loftsson, Marcus E. Brewster. Pharmaceutical applications of cyclodextrins. 1. Drug solubilization and stabilization // J. Pharm. Sci.- 1999.- Vol.85, N10.- P.1017 – 1025.
163. Tripathi D.K., Ghosal S.K., Biswal S.K. Electrokinetic potentials and flocculation of particles in pharmaceutical suspensions // J. Sci. Ind. Res.- 1998.- N8.- P. 467-470.
164. Voisin D., Vincent B. Flocculation in mixtures of cationic polyelectrolytes and anionic surfactants // Adv. Colloid. Interface Sci.- 2003.- Vol.106, N1.- P.1-22.
165. Wade A., Weller P.J. Handbook of pharmaceutical excipients, 2nd Ed.- London: The pharmaceutical Press, 1994.- 374 p.
166. Wang Y., Yu M.J. Effect of volume loading and surface treatment on the thixotropic behavior of polypropylene filled with calcium carbonate // Polym. Compos.-2000.- Vol. 21.- P.1–11.
167. Wilhelm C., Elias F., Browaeys J., Ponton A., Bacri J.C. Local rheological probes for complex fluids: application to Laponite suspensions // Phys. Rev. Stat. Nonlin. Soft. Matter Phys.- 2002.- N 8.- P.66.
168. Windhab E.J. Fluid immobilization – a structure--related key mechanism for the viscous flow behavior of concentrated suspension systems // Appl.Rheol.- 2000.- Vol.10, N 3.- P. 134-144.
169. Wolf B., Windhab E. Interfacial Rheology of Deformable Droplets in Viscometric Flows // Rheology.- 1995.- Vol.5.- P. 182-187.
170. Wollny K. New Rheological Test Method to Determine the DewateringKinetics of Suspensions // Appl. Rheol.- 2001.- Vol.11,N2.- P. 197-202.
171. Workman J.Jr., Veltkamp D.J., Doherty S. et al. Process Analytical Chemistry // Anal. Chem.- 1999.- Vol. 71.- P. 121-180.
172. [www.capsugel.com/products/](http://www.capsugel.com/products/) licaps.html.
173. [www.PVPSC.com](http://www.PVPSC.com).
174. www.sci-tec-inc.com.
175. www.systat.com.
176. Yang S.C., Zhu J.B. Preparation and characterization of camptothecin solid lipid nanoparticles // Drug Dev. Ind. Pharm.- 2002.- Vol.28, N3.- P. 265-274.

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