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

**Хохленкова Наталя Вікторівна**

# УДК 615.454.1:638.135:616-002.3:616-001.4

**Розробка ТЕХНОЛОГІЇ та дослідження мазі “Пролідоксид”**

Спеціальність 15.00.01 – Технологія ліків та організація фармацевтичної справи

Д и с е р т а ц і я

на здобуття наукового ступеня

кандидата фармацевтичних наук

|  |  |
| --- | --- |
|  | Науковий керівник: Заслужений діяч науки і техніки України, доктор фармацевтичних наук, професор  **Ярних Тетяна Григорівна** |

Харків – 2004**ЗМІСТ**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | | Стор. |
| Перелік скорочень……………………………………………….................. | | 5 |
| ВСТУП………………………………………………………........................ | | 6 |
| РОЗДІЛ I | СУЧАСНИЙ СТАН ЛІКУВАННЯ ІНФЕКЦІЙНИХ уражень ШКІРИ.................................................................. | 12 |
| 1.1 | Патогенез інфекційних ран та основні напрямки їх лікування….........................................................................…. | 12 |
| 1.2 | Фармако-технологічні та медико-біологічні аспекти мазей………………………………………........................…. | 16 |
| 1.3 | Аналіз асортименту мазей на фармацевтичному ринку України…………………………………….......................….. | 21 |
| 1.4 | Перспективи використання фенольних сполук прополісу в лікуванні інфікованих ран.................................................... | 25 |
| Висновки | ……………………………………………………….........….. | 29 |
| РОЗДІЛ II | ТЕОРЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ СКЛАДУ МАЗІ „ПРОЛІДОКСИД”................................................................... | 30 |
| 2.1 | Вибір загальної методології досліджень…………………... | 30 |
| 2.2 | Теоретичне обґрунтування вибору діючих речовин мазі ”Пролідоксид”………………………….........................……. | 31 |
|  | 2.2.1 Порівняльний аналіз місцевоанестезуючих лікарських засобів……….......................................…. | 32 |
| 2.3 | Обґрунтування вибору основи............................................... | 36 |
| Висновки | ………………………………………………………..........…. | 41 |
| РОЗДІЛ III | ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ………............…... | 43 |
| 3.1 | Об'єкти досліджень………………………………............….. | 43 |
| 3.2 | Методи досліджень……………………………….............…. | 44 |
|  | 3.2.1 Фізико-хімічні дослідження…………….............…..... | 44 |
|  | 3.2.2 Мікробіологічні дослідження ……………........……... | 50 |
|  | 3.2.3 Біофармацевтичні дослідження …………………........ | 51 |
|  | 3.2.4 Фармакологічні дослідження…………………............ | 52 |
| РОЗДІЛ IV | ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ТА РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ МАЗІ «ПРОЛІДОКСИД».............................................................….. | 53 |
| 4.1 | Експериментальні дослідження з вибору основи................................................................................…... | 53 |
| 4.2 | Встановлення оптимальної концентрації ФГПП в мазі......................................................................................….. | 55 |
| 4.3 | Експериментальне обґрунтування концентрації лідокаїну гідрохлориду в мазі.......................................……………….. | 57 |
| 4.4 | Дослідження реологічних властивостей мазі з ФГПП та лідокаїну гідрохлоридом..................................................…... | 59 |
| 4.5 | Вивчення ефективності консервуючої дії мазі з ФГПП та лідокаїну гідрохлоридом ........................................................ | 62 |
| 4.6 | Розробка технології мазі «Пролідоксид»........................….. | 66 |
|  | 4.6.1 Розробка промислової технології мазі «Пролідоксид»...................................................................….. | 67 |
|  | 4.6.2 Дослідження показників пожежовибухонебезпеки компонентів мазі..............................................................…… | 73 |
| Висновки | ..............................................................................................…. | 74 |
| РОЗДІЛ V | Вивчення фізико-хімічних властивостей і стандартизація мазі «Пролідоксид»...........................……..………………… | 76 |
| 5.1 | Вивчення однорідності мазі і величини рН.........…………. | 76 |
| 5.2 | Вивчення осмотичних властивостей мазі ………………..... | 77 |
| 5.3 | Вивчення здатності мазі до намазування …………………. | 79 |
| 5.4 | Стандартизація мазі «Пролідоксид»...........................……... | 80 |
|  | 5.4.1 Розробка методик ідентифікації компонентів мазі.......…....................................................................... | 80 |
|  | 5.4.2 Розробка методик кількісного аналізу ФГПП та лідокаїну гідрохлориду..........................……………... | 83 |
|  | 5.4.3 Розробка методики випробування на мікробіологічну чистоту.......................................…… | 92 |
| 5.5 | Вивчення стабільності мазі «Пролідоксид» у процесі зберігання.........................................................................…… | 93 |
| Висновки | ..............................................................................................…. | 96 |
| РОЗДІЛ VI | бІофармацевтичНІ ТА ФАРМАКОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ МАЗІ «ПролІдоксид»...................….. | 97 |
| 6.1. | Біофармацевтичні дослідження мазі „Пролідоксид”.....….. | 97 |
|  | 6.1.1 Вивчення вивільнення ФГПП з мазі ............................ | 97 |
|  | 6.2.1 Вивчення вивільнення лідокаїну гідрохлориду з мазі.................................................................................. | 99 |
| 6.2 | Фармакокінетичне дослідження мазі «Пролідоксид»…….. | 99 |
| 6.3 | Вивчення антибактеріальної активності мазі «Пролідоксид»..................................................................…... | 107 |
| 6.4 | Вивчення протизапальної активності мазі «Пролідоксид»......................................................................... | 110 |
| 6.5 | Вивчення ранозагоюючої дії мазі «Пролідоксид».……….. | 112 |
| 6.6 | Вивчення токсикологічних характеристик мазі “Пролідоксид”…….………………………………………… | 113 |
|  | 6.6.1 Вивчення гострої токсичності мазі ….......................... | 113 |
|  | 6.6.2 Вивчення алергізуючої та місцевоподразнюючої дії мазі ……………………….…....................................... | 113 |
| Висновки | …………………………………………………………….….. | 115 |
| ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ....................................…………………………... | | 117 |
| СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ………………………………….. | | 119 |
| Додатки …………………………………………………………….………. | | 137 |

**ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ**

|  |  |
| --- | --- |
| **АНД**  **г/хл**  **ДП ДНЦЛЗ**  **ДФУ**  **ГХ**  **ЄФ**  **КУО**  **МЛЗ**  **МОЗ**  **НФаУ**  **ПЕО**  **РХ**  **ТФС**  **ФГПП** | – аналітична нормативна документація  – гідрохлорид  – Державне підприємство «Державний науковий центр лікарських засобів»  – Державна фармакопея України  – газова хроматографія  – Європейська фармакопея  – колонієутворюючи одиниці  – м'які лікарські засоби  – Міністерство охорони здоров'я  – Національний фармацевтичний університет  – поліетиленоксид  – рідинна хроматографія  – тимчасова фармакопейна стаття  – фенольний гідрофобний препарат прополісу |

**ВСТУП**

**Актуальність теми.** Одним з актуальних завдань сучасної медицини є лікування інфікованих ран, рішення якого має соціально-економічне значення [1-3]. Активне хірургічне лікування гнійно-запальних процесів неможливо без загального і місцевого застосування сучасних хіміотерапевтичних лікарських засобів.

З часу формування сучасного представлення про рановий процес визначена фазність плину ранового процесу і вимоги до м'яких лікарських форм для лікування гнійних ран. Асортимент сучасних препаратів для лікування даної патології досить широкий. Однак ефективність і якість препаратів для місцевого лікування ран, що випускалися донедавна хіміко-фармацевтичними підприємствами України, не забезпечували потреби сучасної медицини. Зокрема, практична хірургія не мала у своєму розпорядженні препарати з досить широким спектром ефективної антибактеріальної дії, що забезпечують пригнічення в рані як аеробної, так і анаеробной інфекції, включаючи госпітальні штами бактерій з полірезистентністю до антибіотиків. Крім того, був відсутній асортимент препаратів з необхідним спектром антимікробної дії, який би дозволяв ефективно здійснювати диференційоване місцеве лікування ран залежно від стадії ранового процесу [2].

Більш широкі можливості лікування гнійно-запальних захворювань з'явилися зі створенням мазей на водорозчинних поліетиленоксидних основах. Застосуванню антибактеріальних мазей на гідрофільних основах у місцевій медикаментозній терапії гнійних ран приділяється особливе місце [1,2]. До складу таких мазей як діючі речовини входять, переважно, препарати синтетичного походження. Головний недолік цих препаратів, як лікарських засобів для місцевого лікування раней і опіків, зв'язаний з виробленням до антибіотиків резистентності в процесі лікування і появою великої кількості госпітальних штамів бактерій [4-6]. У даному аспекті, актуальним є проведення пошуку і створення нових лікарських препаратів на основі субстанцій природного походження, що мають достатню антимікробну і протизапальну дію з мінімальними побічними проявами.

Неослабний інтерес для практичної медицини представляють лікарські препарати на основі продуктів бджільництва, зокрема – прополісу. Це зв'язано з тим, що при наявності високої терапевтичної активності препарати прополісу практично не надають побічної дії на організм, мають широкий спектр антимікробної активності і не викликають появи стійких штамів мікроорганізмів [7].

Вітчизняною промисловістю випускається біологічно активна субстанція прополісу – фенольний гідрофобний препарат прополісу (ФГПП), що володіє високою антимікробною, протизапальною та репаративною активністю. З огляду на вищевикладене, створення м'якої лікарської форми з ФГПП, що відповідає всім сучасним вимогам, щодо препаратів для місцевого лікування ран у першій фазі ранового процесу та інших захворювань, є актуальним.

***Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами*.** Дисертаційна робота виконана відповідно до планів науково-дослідних робіт НФаУ (з 1998 до 2002 р. – „Створення нових лікарських препаратів на основі рослинної та природної сировини, зокрема продуктів бджільництва, для дорослих та дітей”, № державної реєстрації 0198U007008, з 01.01.2003 р. – „Створення складу і технології біологічно-активних речовин і лікарських засобів природного походження (крім рослинних)”, № державної реєстрації 0103U000477) та проблемної комісії «Фармація» МОЗ та АМН України.

***Мета і задачі дослідження.*** Метою даної роботи є розробка науково обґрунтованого складу, технології та методик контролю якості мазі з ФГПП, що має ранозагоючу, антимікробну, протизапальну та місцевоанестезуючу дію для застосування в терапії ран у першій фазі ранового процесу, запальних інфільтратів, опіків легкого і середнього ступеня, пролежнів.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні задачі:

* проаналізувати та узагальнити сучасні літературні дані щодо терапії гнійних ран і створення лікарських препаратів для лікування ран у першій фазі ранового процесу;
* теоретично й експериментально обґрунтувати оптимальний склад мазі з ФГПП на основі комплексу технологічних, фізико-хімічних, мікробіологічних та біологічних досліджень;
* розробити й обґрунтувати технологію мазі з ФГПП;
* вивчити реологічні та інші фізико-хімічні властивості мазі;
* провести дослідження щодо визначення основних показників якості і розробки методик аналізу мазі під умовною назвою «Пролідоксид», обґрунтувати вид упаковки, умови зберігання і терміни придатності препарату, розробити проект аналітичної нормативної документації (АНД) на мазь;
* вивчити специфічну активність та нешкідливість розробленого лікарського препарату з ФГПП у формі мазі;
* провести всебічні біофармацевтичні дослідження розробленої мазі (in vitro, in vivo);
* на підставі отриманих результатів розробити проект технологічного регламенту та апробувати технологію виготовлення мазі «Пролідоксид» в умовах промислового виробництва.

*Об'єкт дослідження* **–** мазь «Пролідоксид» з концентрацією ФГПП - 5%.

*Предмет дослідження* **–** розробка науково обґрунтованого складу, технології і стандартизація комбінованої мазі «Пролідоксид» для застосування в терапії ран у першій фазі ранового процесу, запальних інфільтратів, опіків легкого і середнього ступеня, пролежнів.

*Методи дослідження.* При вирішенні поставлених у роботі задач були застосовані загальноприйняті органолептичні, технологічні, фізико-хімічні (потенціометричне визначення рН, визначення осмотичної активності, реологічних характеристик, абсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовій області), хроматографічні (тонкошарова хроматографія, газова хроматографія, рідинна хроматографія), мікробіологічні (обґрунтування концентрації діючої речовини (ФГПП), вивчення ефективності консервуючої дії препарату), біофармацевтичні (вивчення вивільнення діючих речовин методом in vitro та фармакокінетики мазі «Пролідоксид»), біологічні (вивчення місцевоанестезуючої активності експериментальних зразків мазі, специфічної активності препарату, тощо) методи досліджень, що дозволяють об'єктивно і повно оцінити якісні і кількісні показники розробленого лікарського засобу на підставі експериментально одержаних та статистично оброблених результатів*.*

***Наукова новизна одержаних результатів***. Вперше теоретично й експериментально обґрунтовано склад, раціональну технологію оригінального м'якого лікарського засобу, що містить вітчизняну субстанцію природного походження – ФГПП, з вираженою ранозагоючою, антимікробною, протизапальною та місцевоанестезуючою дією, призначеного для застосування в терапії ран у першій фазі ранового процесу, запальних інфільтратів, опіків легкого і середнього ступеня, пролежнів.

Вивчено фізико-хімічні, технологічні, мікробіологічні, біофармацевтичні властивості розробленої мазі. Розроблено методики якісного та кількісного аналізу, визначено умови зберігання та термін придатності препарату.

Вперше проведено фармакокінетичні дослідження мазі «Пролідоксид» по вивченню ступеня і кінетики трансдермального всмоктування ФГПП.

Доклінічними дослідженнями доведено високу специфічну активність мазі з ФГПП, вивчено гостру і хронічну токсичність препарату.

За результатами досліджень отримано деклараційний патент України на винахід № 60849 А від 15.10.03 р.(Бюл. № 10).

***Практичне значення одержаних результатів*.** Створено і запропоновано для практичної медицини новий лікарський засіб – мазь «Пролідоксид», призначений для застосування в комплексній терапії ран у першій фазі ранового процесу, запальних інфільтратів, опіків легкого і середнього ступеня, пролежнів.

Розроблено та апробовано в умовах промислового виробництва ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я»» проект аналітичної нормативної документації (акт впровадження від 09.12.2003 р.).

Розроблено проект технологічного регламенту на виробництво мазі «Пролідоксид». Технологію виготовлення препарату апробовано в промислових умовах ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я»» (акт впровадження від 09.12.2003 р.).

Отримано дозвіл на проведення першої фази клінічних випробувань мазі (протокол засідання науково-експертної ради Державного Фармакологічного центру МОЗ України № 6 від 25.06.1998 р., база проведення досліджень – Інститут дерматології і венерології АМН України та Інститут травматології та ортопедії).

Підготовлено і видано інформаційний лист «Технологія і контроль якості мазі «Пролідоксид» в умовах аптек» (№27 від 19.02.2002 р.), що впроваджено до роботи аптек.

Фрагменти роботи впроваджено до навчального процесу кафедри заводської технології ліків Національного фармацевтичного університету (акт впровадження від 17.02.2004 р.), кафедр технології ліків Львівського державного медичного університету ім. Данила Галицького (акт впровадження від 02.03.2004 р.), Запорізького державного медичного університету (акт впровадження від 12.03.2004 р.) та кафедри промислової фармації Київської медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України (акт впровадження від 01.04.2004 р.).

***Особистий внесок здобувача*.** Особисто здобувачем проведено аналіз і узагальнення літературних даних з досліджуваної проблемі. Проведено експериментальні дослідження з вивчення фізико-хімічних, структурно-механічних і технологічних властивостей модельних зразків. Теоретично обґрунтовано і розроблено склад та технологію нової лікарської форми з ФГПП – мазі «Пролідоксид». Вивчено фізико-хімічні властивості і розроблено методики контролю якості мазі «Пролідоксид». Узагальнено, систематизовано і статистично оброблено результати експериментальних досліджень, сформульовано висновки. Розроблено проекти АНД і технологічного регламенту на виробництво мазі «Пролідоксид».

***Апробація результатів дисертації***. Основні положення дисертаційної роботи викладені та обговорені на Всеукраїнській науково-практичній конференції “Вчені України – вітчизняній фармації” (Харків, 2000); III Міжнароднїй науково-практичній конференції “Наука і соціальні проблеми суспільства: медицина, фармація, біотехнологія” (Харків, 2003); XL Naukowa konferencja pszczelarska (Польща, Pulawy, 2003), International Scientific Conference “Pharmacy in contemporary society” (Литва, Kaunas, 2003), науково-практичній конференції з міжнародною участю „Створення, виробництво, стандартизація, фармакоекономіка лікарських засобів та біологічно активних добавок” (Тернопіль, 2004).

***Публікації.*** За матеріалами дисертації опубліковано 13 наукових праць, у тому числі 7 статей у фахових наукових виданнях, 1 інформаційний лист і 4 тез доповідей. Отримано 1 патент на винахід.

***Обсяг і структура дисертації***. Дисертаційна робота виконана на 137 сторінках друкованого тексту, складається зі вступу, огляду літератури (розділ 1), розділу, присвяченому теоретичному обґрунтуванню складу препарату і загальної методології досліджень (розділ 2), експериментальної частини (розділи 3-6), загальних висновків, списку використаних джерел і додатків. Робота ілюстрована 15 таблицями і 24 рисунками. Бібліографія включає 178 джерел літератури, у тому числі 46 іноземних авторів.

**ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ**

1. Теоретично та експериментально доведено доцільність створення мазі на основі вітчизняної субстанції природного походження – ФГПП, для лікування гнійних ран у першій фазі раневого процесу, запальних інфільтратів, опіків легкого і середнього ступеня, пролежнів.
2. На підставі проведених фізико-хімічних, технологічних, біофармацевтичних і біологічних досліджень розроблено оптимальний склад нового оригінального препарату – мазі «Пролідоксид», що містить (%): ФГПП – 5; лідокаїну гідрохлорид – 5; ПЕО-400 – 72; ПЕО-1500 – 18.
3. За результатами мікробіологічного скринінгу обґрунтовано оптимальну концентрацію ФГПП в мазі –5%. На підставі проведеного вивчення ефективності консервуючої дії мазі, доведено недоцільність введення консервантів до складу препарату.
4. Розроблено технологію мазі «Пролідоксид». Обґрунтовано температурний режим, порядок та спосіб введення діючих речовин до основи мазі.
5. Вивчено органолептичні, фізико-хімічні властивості мазі. З метою стандартизації мазі «Пролідоксид» обґрунтовано комплекс показників контролю якості мазі. Розроблено методики кількісного визначення діючих речовин методами абсорбційної спектрофотометрії в УФ-області (ФГПП, лідокаїну гідрохлорид) та методом газової хроматографії (лідокаїну гідрохлорид). Встановлено термін придатності мазі протягом 2-х років при зберіганні в алюмінієвих тубах у прохолодному місці.
6. Розроблено проекти АНД та технологічного регламенту на виробництво мазі «Пролідоксид». Технологію одержання мазі апробовано в умовах ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я»».
7. Фармакокінетичними дослідженнями виявлено, що при нашкірному нанесенні тваринам мазь «Пролідоксид» проявляє як місцеву, так і загальнорезорбтивну дію; всмоктування ФГПП носить тривалий, підтримуючий характер, що забезпечує гарний розподіл препарату в тканини і тривалу циркуляцію діючих речовин у крові.
8. При проведенні комплексу фармакологічних досліджень встановлено виражену протизапальну, ранозагоючу, антимікробну та місцевоанестезуючу активність мазі «Пролідоксид». Нешкідливість препарату підтверджено результатами вивчення алергізуючої, місцевоподразнюючої дії, гострої та хронічної токсичності.
9. Отримано дозвіл на проведення клінічних випробувань мазі «Пролідоксид» в якості препарату для лікування гнійних ран у першій фазі раневого процесу, запальних інфільтратів, опіків легкого і середнього ступеня, пролежнів.
10. Фрагменти роботи впроваджено до роботи аптек та навчального процесу ряду вищих закладів України. За одержаними результатами отримано деклараційний патент на винахід № 60849А від 15.10.03.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. Раны и раневая инфекция: Руководство для врачей /Под ред. М.И. Кузина, Б.М. Костюченок. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 1990. – 592 с.
2. Теория и практика местного лечения гнойных ран /Е.П.Безуглая, С.Г.Белов, В.Г.Гунько и др. / Под ред. Б.М.Даценко. – К.: Здоров’я, 1995. – 384 с.
3. Новые препараты для предупреждения и ликвидации госпитальной инфекции в хирургии / Л.А.Блатун, В.П.Яковлев, Н.А.Ляпунов и др. // Тез. докл. VIII Всероссийского съезда хирургов. – Краснодар. - 1995. – С. 446-447.
4. Лоуренс Д.Р., Бенит П.Н. Клиническая фармакология: В 2-х томах. Т. 1: Пер. с англ. – М.: Медицина, 1993. – 640 с.
5. Бриан Л.Е. Бактериальная резистентность и чувствительность к химиопрепаратам: Пер. с англ. – М.: Медицина, 1984. – 272 с.
6. Франклин Т., Сноу Дж. Биохимия антимикробного действия: Пер с англ. – М.: Мир, 1984. – 240 с.
7. Теория и практика производства лекарственных препаратов прополиса / А.И. Тихонов, Т.Г. Ярных, В.П. Черных, И.А. Зупанец, С.А. Тихонова; Под. Ред. А.И. Тихонова. – Х.: Основа, 1998. – 384 с.
8. Кузин М.И., Сологуб В.К., Юденич В.В. Ожоговая болезнь. - М.: Медицина, 1982. - 160 с.
9. Peacock E., van Winkle W. Wound repair. – Philadelphia – London – Toronto: W.B. Saunders, 1976. – 699 p.
10. Общие принципы лечения гнойных ран: Методические рекомендации / М.И.Кузин, Б.М.Костюченок, В.А.Карлов и др. - М., 1985. - 43 с.
11. Eaglstein WH, Falanga V. Chronic wounds // Surg. Clin. North Am.– 1997. – № 77(3). – Р. 689-700.
12. Robson M.C, Steed D.L, Franz M.G. Wound healing: Biologic features and approaches to maximize healing trajectories // Curr. Probl. Surg. – 2001. –№ 38(2). – Р. 72-140.
13. Анаэробная неклостридиальная инфекция в хирургии: Методические рекомендации / М.И.Кузин, Б.М.Костюченок, А.А.Вишневский и др. - М., 1987. - 29 с.
14. Логачев В.К. Стратегия применения мягких лекарственных форм для местного лечения гнойных ран // Вісник фармації. – 2002. - № 2(30). – С.50 –51.
15. Efficacy of clavulanate – potentiated antibiotics against bacteroides species and artificially associated cultures of anaerobes /H. Werner, W.R. Heizman, G. Freuer et al. //J. Antimicrob. Chemother. – 1989. – №24 (suppl. B). – P. 56-61.
16. Aukhil I. Biology of wound healing // Periodontol 2000. – 2000. – № 22. – Р. 44-50.
17. Раны и раневая инфекция / Под ред. В.Д.Федорова и А.М.Светухина // Материалы Международной конф. – М. – 1993. – 488 с.
18. Falanga V. Wound Healing and Chronic Wounds // Journal of Cutan Med. Surg. – 1998. – Suppl. 1.– Р.11-15.
19. Banks V. Pressure Sores: Topical Treatment and The Healing Process // Journal of Wound Care. – 1998. – №7 (10).– Р. 27-32.
20. Местное медикаментозное лечение гнойных ран: Методические рекомендации / М.И.Кузин, Б.М.Костюченок, Б.М.Даценко и др. - М., 1985. - 17 с.
21. Диагностика и лечение ранений /Под ред. Ю.Г. Шапошникова. – М.: Медицина, 1984. – 344 с.
22. Goslen JB: Wound healing for the dermatologic surgeon. J Dermatol Surg Oncol 1988 Sep; 14(9): 959-72.
23. Lawrence WT: Physiology of the acute wound. Clin Plast Surg 1998 Jul; 25(3): 321-40
24. Porras-Reyes BH, Mustoe TA: Wound healing. In: Cohen M, ed. Mastery of Plastic and Reconstructive Surgery. Boston, Mass: Little Brown; 1994: 3-13.
25. Рациональное применение мазей /Л.В. Деримедведь, И.М. Перцев, Г.В. Загорий, С.А. Гуторов //Провизор. – 2002. - № 1. – С.20 – 22.
26. Перцев И.М., Даценко Б.М., Гунько В.Г. Разработка лекарственных препаратов многонаправленного действия на гнойно-воспалительный процесс: Обоснование состава, производства, клинический опыт применения // Фармац. журн. – 1991. – №3. – С.56-61. (Спец. вып., ч. 1).
27. Блатун Л.А. Фармакотерапия: возможности современных мазей в лечении гнойных ран, пролежней, трофических язв // Фармацевтический вестник. – 2002. - № 3(242). – С.12-19.
28. Конструювання лікарських систем багатоспрямованої дії у вигляді мазей для лікування інфікованих ран / І.М. Перцев, Б.М. Даценко, В.Г. Гунько, Т.І. Тамм, С.Г. Бєлов // Вісник фармації. – 1994. – №1-2. – С. 91-95.
29. Перцев І.М., Даценко Б.М., Гунько В.Г. Розробка лікарських препаратів багато спрямованої дії на гнійно-запальний процес (обґрунтування складу, виробництво, клінічний досвід застосування) // Фармац. журн. – 1991. – №3. – С.56-61.
30. Чаадаев А.П., Климиашвили А.Д. Современные методики местного медикаментозного лечения инфицированных ран // Русский медицинский журнал. – 2002. – т.10. – № 26. – С.18-24.
31. Фармацевтические и биологические аспекты мазей: Монография / И.М. Перцев, А.М. Котенко, О.В. Чуешов, Е.Л. Халеева; Под. ред. И.М. Перцева. – Х.: Изд-во НФаУ: Золотые страницы, 2003.– 288 с.
32. Безуглая Е.П. Разработка и исследование препаратов для местного лечения ран в фазе регенерации: Дис. … канд. фармац. наук: 15.00.01. – Харьков, 1996. – 193 с.
33. Разработка препаратов для местного лечения ран в форме мазей, пенных аэрозолей и суппозиториев на новых гидрофильных основах / Н.А.Ляпунов, Е.П.Безуглая, Л.В.Иванов, А.Г.Фадейкина, Т.И.Тамм, Е.И.Корчагина, Е.В.Щеголева, А.А.Лысокобылка // Тез. докл. научно-практической конф. «Перспективы создания и производства лекарственных средств в Украине». – Харьков. – 1993. – С. 169-170.
34. Topical semi-solid Preparations. - General Monograph 0132 of European Pharmacopoeia, 2000.
35. Державна Фармакопея України / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-е вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – 556 с.
36. British Pharmacopoeia, 2000. – 2346 p.
37. Deutsches Arzneibuch 10. Ausgabe 1999.
38. The United States Pharmacopoeia 24, 2000. - 2570 p.
39. К вопросу о стандартизации мягких лекарственных средств / Н.А.Ляпунов, Н.П.Хованская, Е.П.Безуглая, Н.В.Долейко // Фармаком. – 1999. – № 2. - С. 36-41.
40. Фридрихсберг Д.А. Курс коллоидной химии: Учебник для вузов. - 2-е изд., перераб. и доп. - Л.: Химия, 1984. - 368 с.
41. Цагарейшвили Г.В., Башура Г.С. Консистентные свойства мягких лекарственных средств и методы их измерения. - Тбилиси: Мецниереба, 1969. - 97 с.
42. Евстратова К.И., Купина Н.А., Малахова Е.Е. Физическая и коллоидная химия: Учеб. для фарм. вузов и факультетов / Под ред. К.И. Евстратовой. – М.: Высш. шк., 1990. – 487 с.
43. Перцев И.М., Гриценко И.С., Чуешов В.И. Мази в современой фармакотерапии // Вісник фармації. – 2002. - № 2(30). – С.3 –6.
44. Дмитриевский Д.И. Создание комбинированных лекарственных форм с заданными фармакотерапевтическими свойствами на основе водорастворимых полимеров: Дис…д-ра фармац. наук.–Х., 1985.– 400 с.
45. Багирова В.Л., Демина Н.Б., Кулинченко Н.А. Мази. Современный взгляд на лекарственную форму // Фармация. – 2002. – № 2. – С. 24–27.
46. Технология фармацевтических эмульсий и биодоступность лекарственных веществ: Метод. рекомендации МЗ УССР / Н.А.Ляпунов, И.М.Перцев, О.А.Ляпунова и др. – Харьков, 1986. – 20 с.
47. Создание мягких лекарственных средств на различных основах. Сообщение 1. Исследование реологических свойств мазей на водорастворимых основах / Н.А.Ляпунов, Е.П.Безуглая, А.Г.Фадейкина и др. // Фармаком. – 1999. - № 6. – С. 10-16.
48. Ляпунов Н.А., Воловик Н.В. Создание мягких лекарственных средств на различных основах. Сообщение 2. Исследование реологических свойств гелей, образованных карбомерами // Фармаком. – 2001. – № 2. – С. 52–61.
49. Лысокобылка А.А., Безуглая Е.П., Ляпунов Н.А. Создание мягких лекарственных средств на различных основах. Сообщение 3. Влияние воды и эмульгаторов на реологические свойства водорастворимых мазевых основ// Фармаком. – 2001. – № 4. – С. 23–29.
50. Ляпунов Н.А., Безуглая Е.П., Драник Л.И. Состояние разработки и производства мягких лекарственных форм за рубежом и в Украине // Фармаком. – 1994. - № 2-3. – С. 3-14.
51. Безуглая Е.П. Биофармацевтические и технологические аспекты разработки мази для лечения ран в фазе регенерации // Фармаком. – 1996. - № 4-5. – С. 46-49.
52. Безуглая Е.П. Биофармацевтические аспекты создания мягких лекарственных средств для дерматологии // Журнал дерматологии и венерологии. – 1997. - № 2 (4). – С. 37-39.
53. Значение осмотических свойств мазей при их использовании в медицинской практике / И.М. Перцев, Н.Н. Беркало, С.А. Гуторов, В.В. Постольник // Вісник фармації. – 2002. - № 2(30). – С.7 –10.
54. Проблемы создания осмотически активных лекарственных систем для наружного применения / В.Г. Гунько, Б.М. Даценко, И.М. Перцев, С.Г. Белов // Фармац. журн. – 1991. – №3. – С.62-67. (Спец. вып., ч.1).
55. Создание гидрофильных препаратов для местного лечения ран / Н.А.Ляпунов, Л.А.Блатун, Е.П.Безуглая и др. // Тез. докл. Междунар. конф. «Раны и раневая инфекция». – М. – 1993. – С. 267-269.
56. Блатун Л.А., Ляпунов Н.А. Современные возможности местного медикаментозного лечения гнойных ран мягких тканей у больных сахарным диабетом // Труды научно-практ. конф. «Современные аспекты диагностики, лечения, профилактики поражений нижних конечностей у больных сахарным диабетом». – М. - 1996. – С. 24-29.
57. Местное медикаментозное лечение ран: Ведомственная инструкция МЗ Украины // Б.М.Даценко, Т.И.Тамм, В.Ф.Саенко и др. – Киев-Харьков, 1994. – 28 с.
58. Ассортимент мазей на фармацевтическом рынке Украины / И.М. Перцев, С.А. Гуторов, Е.Л. Халеева, Л.В. Деримедведь, З.Р. Сафиулина // Провизор. – 2002. – № 2. – С. 14-16.
59. Многокомпонентные мази на гидрофильной основе для профилактики и лечения местной гнойной инфекции. Сообщ. 1: Мазь «Левомеколь». Новые лекарственные препараты / Б.М. Даценко, И.М. Перцев, В.Г. Гунько и др. // Экспресс-информ. – М., 1989. – Вып. 10. – С. 15-20.
60. Многокомпонентные мази на гидрофильной основе для профилактики и лечения местной гнойной инфекции. Сообщ. 2: Мазь «Левосин». Новые лекарственные препараты / И.М. Перцев, Б.М. Даценко, В.Н. Калиниченко, В.Г. Гунько // Экспресс-информ. – М., 1989. – Вып. 11. – С. 17-21.
61. Многокомпонентные мази на гидрофильной основе для профилактики и лечения местной гнойной инфекции. Сообщ. 3: Мазь «Диоксиколь». Новые лекарственные препараты / Б.М. Даценко, Т.И. Тамм, И.М. Перцев и др. // Экспресс-информ. – М., 1989. – Вып. 12. – С. 16-20.
62. Компендиум 1999/2000 - лекарственные препараты / Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова. - К.: МОРИОН, 1999. - 1200 с.
63. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России: Справочник. – М.: АстраФармСервис, 1999. – 1520 с.
64. Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2 т.– 14-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: ООО «Издательство Новая Волна», 2000. – Т. 1.– 540 с.
65. Работы ГНЦЛС по созданию, внедрению и стандартизации мягких лекарственных средств и суппозиториев /Н.А. Ляпунов, Е.П. Безуглая, Н.Г. Козлова и др. / Фармаком.– 1999. – №3/4. – С. 61-64.
66. Ляпунов М.О, Безугла О. П. Виробництво м’яких лікарських форм в Україні // Ліки України. – 1997. - № 2. – С. 22 – 24.
67. Обоснование состава и исследование специфического действия мази Офлотримол-П для лечения гнойно-некротических процессов / Н.А.Ляпунов, Е.П.Безуглая, Н.Ф.Маслова и др. // Фармаком. – 1995. - № 3. – С. 3-9.
68. Ляпунов Н.А., Фадейкина А.Г., Осолодченко Т.П. Антибактериальные свойства мазей «Нитацид» и «Стрептонитол» // Фармаком. - 1998. - № 4. - С. 31-33.
69. Добровольский Ю.Н. «Офлокаин-Дарница» в лечении гнойных ран // Провизор. –1999.– №9.– С. 13-15.
70. Безуглая Е.П. Биофармацевтические и технологические аспекты разработки мази для лечения ран в фазе регенерации // Фармаком. – 1996. – №4/5.– С. 46-49.
71. Безугла О.П. Розробка мазі з ацикловіром та її дослідження // Вісник фармацїї. – 1997.– № 2(16).– С. 40-43.
72. О стандартизации прополиса /А.И. Тихонов, Д.П. Сало, О.Р. Пряхин, В.И. Гриценко / Химико-фармац. журн. – 1977. –№12. – С. 113-118.
73. Тихонов А.И., Явтушенко С.В. Исследование прополиса // Пчеловодство. – 1984. – №5. – С. 22-24.
74. Walker P., Crane E. Constituents of propolis // Apidologie. – 1987. –№ 18. – Р. 27–34.
75. Stangaciu S*.* A guide to the composition and properties of propolis. Constanta, Romania: Dao Publishing House, 1997.
76. Hegazi-AG Abdelhady-FK Abdallah-FAM - (2000) Chemical - Composition and Antimicrobial Activity of European Propolis - Zeitschrift fur naturforschung- C-A Journal оf Biosciencies,vol. 55, Iss 1-2, pp 70-75
77. Химический состав фенольно-полисахаридного препарата прополиса/ Н.С. Мамонтова, А.И. Тихонов, С.А. Тихонова // Химия природ. соед. – 1988.– №6. – С. 877-878.
78. **Isolation, identification and quantification of flavonoids from Macedonian propolis /** Z. Nikolovska-Coleska, Lj. Klisarova, Lj. Suturkova and K. Dorevski //53 Wourld Congress of Pharmacy and Pharmaceutical Science. – Tokyo (Japan). – 1993. – Р. 45-56.
79. **Identification of phenolic constituents isolated from macedonian propolis /** Z**.** Nikolovska-Coleska, K. Dorevski, Lj. Klisarova, Lj. Suturkova-Milosevic// Bulletin of the Chemists and Technologies of Macedonia. – 1995. – № **14**(1). – Р. 13-17.
80. **Densitometric determination of caffeic acid isolated and identified from Macedonian propolis /** Z. Nikolovska-Coleska, K. Dorevski and Lj. Suturkova // 54 Wourld Congress of Pharmacy. – Lisbon (Portugal). – 1994. – Р. 33-35.
81. О стандартизации прополиса /А.И. Тихонов, Д.П. Сало, О.Р. Пряхин, В.И. Гриценко / Химико-фармац. журн. – 1977. –№12. – С. 113-118.
82. **Determination of sugars in propolis samples from Macedonia /** Z. Nikolovska-Coleska, L. Petrusevska-Tozi, Lj. Suturkova, K. Dorevski// Bulletin of the Macedonian Pharmaceutical Association.– 1995. – №41. – Р. 59-60.
83. Микроэлементы прополиса / В.П. Кордаков, Л.Е. Потехина, А.В. Белоусова, П.Т. Савин //Пчеловодство, 1980. – № 2 — С. 29–30.
84. Охотский Б. Микроэлементы в продуктах пчеловодства. // Ценный продукт пчеловодства – прополис. – Бухарест: Апимондия, 1985. – С. 33 – 35.
85. Moreira T.F. Chemical composition of propolis: Vitamins and amino acids. // Rev Bras Farmacogn. –1986. – №1.– Р. 2-9.
86. Marcucci M. C. Propolis, chemical composition, biological properties and therapeutic activity // Apidologie. – 1995. – № 26. – Р. 83-99.
87. Khayyal M.T., El-Ghazaly M.A., El-Khatib A.S. Mechanisms involved in the antiinflammatory effect of propolis extract *//* Drugs Exptl. Clin. Res. – 1993. – № 29. – Р. 197–203.
88. Dobrowski JW, Vohora SB, Sharma K, et al. Antibacterial, antifungal, antiamoebic, antiinflammatory and antipyretic studies on propolis bee products.//J Ethnopharmacol.– 1991. – № 35. – Р. 77–82.
89. Применение прополиса при воспалительных заболеваниях дыхательных путей / А.И. Тихонов, Н.И. Никулин, Н.Я. Лисицина, В.Д. Щербина, П.Н. Стеблюк // Журн. ушных, носовых и горловых болезней. – 1979. –№6. – С. 9-12.
90. Сучасний стан розробки та впровадження в медичну практику лікарських препаратів на основі продуктів бджільництва/ О.І. Тихонов, Т.Г. Ярних, І.Н. Купченко та інш. // Вісник фармації. – 1996. - № 1–2. – С. 75–80.
91. Brumfilt W., Hamilton-Miller J.M. and Franklin I. Antibiotic activity of natural products // I. Propolis. Microbias. – 1990. – № 62. – Р. 19-22.
92. Лікарські препарати продуктів бджільництва/ О.І. Тихонов, Т.Г. Ярних, О.С. Смирнова та інш. // Фармац. журн. – 1991. - № 3. – С. 50–55.
93. Апітерапія: погляд у майбутнє: Матеріли II з’їзду апітерапевтів України (31 жовт. – 1 листоп. 2002 р., м. Харків) / Редкол.: В.П. Черних, О.І. Тихонов, Т.Г. Ярних та ін. – Х.: Вид-во НфаУ: Золоті сторінки, 2002. – 424 с.
94. Завадский И., Теляре С. Испытание использования прополиса в лечении воспалений влагалища и шейки матки //Ценный продукт пчеловодства – прополис. – Бухарест: Апимондия, 1985. — С. 135–136.
95. Сухи Х., Шеллер С. Результаты применения прополиса в гинекологии. // Ценный продукт пчеловодства – прополис. – Бухарест: Апимондия, 1985. – С. 198 – 200.
96. Тихонов А.И. Разработка и исследование лекарственных форм с фенольными соединениями прополиса: Автореф. дисс... д-ра фармац. наук. – Харьков, 1983 – 50 с.
97. Ярных Т.Г. Создание составов, разработка технологии лекарственных препаратов прополиса и их исследование. Автореф. дисс... д-ра фармац. наук. – Харьков, 1992.
98. Буднікова Т.М. Розробка складу й технології твердих лікарських форм на основі фенольного гідрофобного препарату прополісу. Автореф. дисс.. д-ра фармац. наук – Харків, 1996. – 47 с.
99. Пат. 484871, Российская Федерация, МКИ3 А 61 К 17/00. Способ получения биологически активных полифенольных соединений из прополиса / А.И Тихонов (СССР) 2010178/28–13. Заявлено 27.03.74. Опубл. 25.09.75. Бюл. №35. Приоритет 27.03.74.
100. Тихонов А.И., Сало Д.П., Гриценко В.И. Биологически активные субстанции прополиса // Ценный продукт пчеловодства – прополис. – Бухарест: Апимондия, 1985. — С. 92–96.
101. ФС 42У-34-20-95 «Фенольный гидрофобный препарат прополиса».
102. ФС 42У-34/42-112-96 «Фенольный гидрофильный препарат прополиса»
103. Тихонов А.И., Литвиненко В.И., Драник Л.И. О составе лиофобного фенольного препарата прополиса// ХПС. – 1977. - № 6. – С. 854.
104. Tikhonov A.I., Yarnykh T.G., Khokhlenkova N.V.// International Scientific Conference “Pharmacy in contemporary society”. – Kaunas. – 2003. – P. 93-97.
105. **Determination of flavonoids quercetin and chrysin by derivative ultraviolet spectrophitimetry /** Z. Nikolovska-Coleska, Lj. Klisarova, Lj. Suturkova, K. Dorevski // Bulletin of the Macedonian Pharmaceutical Association.– 1995.– № 41 (1-2).– Р. 118-119.
106. Георгиевский В.П. От химической субстанции через оптимальную лекарственную форму к эффективному и безопасному лекарственному препарату. В кн.: Технология и стандартизация лекарств.– Х.: ИГ «Рирег», 2000. – Т. II. – С. 4-37.
107. Greenblatt D.I., Benjamin D.M., Willis C.R. Lidocain plasma concentrations following administration ofintraoral lidocain solution // Arch. Otolaryngol. - 1985. -Vol. 111.-P. 298.
108. Benowitz N.L., Meister W. Clinical Pharmacokinetics of Lignocaine / Clin. Pharmacokinet. - 1978. - Vol. 3. - P. 177.
109. Руководство по анестезиологии / Под ред. А.А. Бунятяна - М.: Медицина, 1994.-656 с.
110. Лисункин Ю.И., Мохорт Н.А. Фармакологическое воздействие на чувствительные нервные окончания. - К.: Здоров'я, 1991. - 200 с.
111. Могге1 D.F., Chappel W.A., White I.W. Topical analgesia of the upper airway with lignocaine / S. afr. med. J. - 1982. - Vol. 61. - P. 551.
112. Белоусов Ю.Б., Моисеев B.C., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. - М: «Универсум паблишинг», 1997. - 532 с.
113. Биохимическая фармакология / П.В. Сергеев, Л.А. Николаев, Э.М. Хамилов и др. - М.: Высшая школа. - 1982. - 343 с.
114. Фармакология: Учебник для медицинских институтов / Под ред Г.Е. Батрака.- К.: Вища школа, 1981. - 456 с.
115. Hoist A., Evers H. Experimental studies of new topical anaesthetics on the oral mucosa / Swed. dent. J. - 1985. - Vol. 9. - P. 185.
116. Мохорт Н.А. Молекулярные механизмы действия местных анестетиков. // Журн. анестезиологии и реаниматологии. - 1986. - № 2. - С. 59-62.
117. A lignocaine patch for dental analgesia safety and early pharmacology / I.M. Brook, G.T. Tucker, E.G. Tuckley, R.N. Boyes // J. Controlled Release. - 1989. - Vol. 10.
118. Brook I.M., Tucker G.T., Tuckley E.G., Boyes R.N. A lignocaine patch for dental analgesia safety and early pharmacology / J. Controlled Release. - 1989. - Vol. 10.- P.183.
119. Об антиаритмической эффективности лидокаина и побочных реакциях при его применении / И.Г. Фомина, О.Н. Минушкин, П.И. Лидский и др. // Клиническая медицина. - 1977. – т. 55 – № 5. - С. 64-70.
120. Concepcion M., Covino B.G. Rational use of local anaesthetics / Drugs. - 1984. -Vol.27.- P.256.
121. ВФС 42–2081–91 «Лидокаина гидрохлорид».
122. Разработка гидрофильных основ с регулируемыми физико-химическими, биофармацевтическими и биофизическими свойствами / Н.А.Ляпунов, Е.П.Безуглая, Е.И.Корчагина и др. // Тез. докл. научно-практ. конф. «Лекарственные средства Украины, синтез, научные исследования, производство, реализация». – Харьков. – 1992. – С. 34.
123. Физико-химические и биофармацевтические аспекты создания мягких лекарственных средств / Е.П.Безуглая, Н.А.Ляпунов, Ю.М. Столпер и др. // Матеріали V нац. з’їзду фармацевтів України «Досягнення сучасної фармації та перспективи її розвитку у новому тисячолітті». – Харків. – 1999. – С. 134-135.
124. Ляпунов Н.А. Технологические и биофармацевтические основы создания пенных препаратов в аэрозольной упаковке антибактериального и противовоспалительного действия: Дис. … д-ра фармац. наук: 15.00.01. – Харьков, 1989. – 481 с.
125. Дашевская Б.И., Бодня В.М., Глузман М.Х. Использование полиэтиленоксидов в производстве мазей // Фармация. – 1975. – Т.24, №5. – С. 81-85.
126. Перцев И.М. Биофармацевтическое обоснование составов и технологий мази с антибактериальными и анестезирующими веществами: Дис... д-ра фармац. наук.–Х., 1980. – 513 с.
127. Перцев И.М., Даценко Б.М., Гунько В.Г. Многокомпонентные мази на гидрофильной основе // Фармация. – 1990. – №5. – С. 73-77.
128. Тамм Т.І. Удосконалення шляхів місцевого медикаментозного лікування гнійних ран: Автореф. дис. … д-ра мед. наук: 14.01.03 / Харківський держ. мед. університет. – Харків, 1998. – 32 с.
129. Иванов Л.В., Орлова И.Н. Биофармацевтические исследования, направленные на оптимизацию состава, свойств и пути введения лекарственных препаратов. В кн.: Технология и стандартизация лекарств.– Х.: ИГ «Рирег», 2000. – Т. II. – С. 558 – 613.
130. Иванов Л.В. Изучение взаимодействия некоторых гидрофильных неводных растворителей с биомембранами различных клеток методами спиновых и флюоресцентных зондов // Фармаком. – 1999. – №2. – С. 14-17.
131. Ivanov L. V., Gavrilova I.I., Moiseyv V.A. Investigation of the membrane integrity of human erytrocytes at low temperatures using spin probes // Cryo-Lettes. – 1981. – Р. 197-200.
132. Изучение возможности использования геля полиэтиленоксида в фармации / Е.В. Компанцева, А.С. Ушакова, В. А. Макаров и др. // Фармация. – 1998. – №2. – С. 20-22.
133. Bhalla H.L., Menon M.R., Gopal N.G.S. Radiation sterilization of polyethylene glycols// Int. J. Pharmaceutics. – 1983. – №17. – P. 351-355.
134. Wells J.I., Bhatt D.A., Khan K.A. Improved wet massed tableting using plasticized binder. J. Pharm. Pharmacol. – 1982. – 34(Suppl). – Р. 46.
135. Методические рекомендации по экспериментальному (доклиническому) изучению лекарственных препаратов для местного лечения гнойных ран / Б.М. Даценко, С.В.Бирюкова, Т.И.Тамм и др. – М.: Фармакологический комитет МЗ СССР, 1989. – 47 с.
136. Аркуша А.А. Исследование структурно-механических свойств мазей с целью определния оптимума консистенции: Дис… канд. фармац. наук. – Х., 1982. – 142 с.
137. Аркуша А.А., Перцев И.М. Оценка и контроль консистенции мазей с использованием реограмм. Информационное письмо – К.: РЦНМИ МЗ УССР. Вып. 10 по проблеме «Фармация», 1983. – 2 с.
138. Контроль качества и производство мягких лекарственных средств в свете требований Государственной фармакопеи Украины/ И.М. Перцев, С.А. Гуторов, Г.В. Загорий, Е.Л. Халеева // Провизор. – 2002. - № 8. – С. 29–31.
139. Изучение местноанестезирующего действия мазей на гидрофильных основах / С.В. Чащина, В.Э Колла, Н.А. Горнова и др. // Фармация. – 1992. - № 3. – С. 17–20.
140. Сравнительная оценка анестезирующего эффекта и побочных влияний новокаина, тримекаина и дикаина при эндоскопии / Е.И. Зайцева, Р.С. Богачев, О.С. Аксенов и др.// Новые лекарственные препараты: Экспресс-информ., 1985. – № 9. – С. 2–4.
141. Разработка и исследование мази с фенольным гидрофобным препаратом прополиса / С.А. Тихонова, Н.В. Хохленкова, Т.Г. Ярных, В.Н. Чушенко // Вісник фармації. – 2000. - № 2(22). – С. 26-28.
142. Handbook of Pharmaceutical Excipients: Second Edition / Ed. by Anley Wade and Paul J. Weller. - Washington/London: Amer. Pharm. Association/The Pharm. Press, 1994. - 651 p.
143. Безуглая Е.П. Специфические требования правил GMP к производству жидкостей, кремов и мазей // Фармаком. – 1998. - № 5. – С. 9-15.
144. Изучение эффективности консервирующего действия в креме «Акридерм ГК» / Е.Г. Жемерова, Н.А. Ляпунов, Е.В. Дунай, О.А. Ляпунова, А.Г. Фадейкина // Фармаком. – 2003. - № 3. – С. 37-41.
145. Хохленкова Н.В., Ярных Т.Г., Дикий И.Л. Изучение эффективности антимикробного консервирующего действия мази „Пролидоксид” // Вісник фармації. – 2004. - № 1(37). – С. 36-38.
146. Промышленная технология лекарств: Учебник в 2-х т. Том 2 / В.И. Чуешов, Н.Е. Чернов, Л.Н. Хохлова и др. / Под ред. В.И.Чуешова. - Харьков: Изд-во «Основа», 1999. - 704 с.
147. Guide to good Manufacturing Practice for medicinal Products/ The Rules Governing Medicinal Products in the European Community.– Vol.IV.–P.135-136.
148. Настанова 42-01-2001 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика» – К.: Міністерство охорони здоров'я України, 2001.– 42 с.
149. Надлежащая производственная практика лекарственных средств / Под ред. Н.А.Ляпунова, В.А.Загория, В.П.Георгиевского, Е.П.Безуглой. - К.: МОРИОН, 1999. - 896 с.
150. Wallhauser K.H. Desinfectants as an aid for GMP in the pharmaceutical industry // J. Pharm. Belg. – 1981. V. 36. – P. 283 – 297.
151. Fundamental of a Microbiological Environmental Monitoring Program/ technical Report No 13 // J. Parenteral Sci. and Technology. – Suppl. 1990. – V. 44. – P. 11-16.
152. Організація виробництва рідин, кремів та мазей на ЗАТ „Фармацевтична фірма „Дарниця” за вимогами GMP / В.А. Загорій, М.О. Ляпунов, О.О. Кричевський, О.П. Безугла // Фармац. журн. – 1998. - № 5. – С. 21-30.
153. Настанова 42-01-2003 «Лікарські засоби. Технологічний процес. Документація» – К.: Міністерство охорони здоров'я України, 2003. – 42 с.
154. ГНД 09-001-98. Регламент виробництва лікарських засобів.
155. Хохленкова Н.В., Ярних Т.Г., Зубченко Т.М. Розробка промислової технології мазі „Пролідоксид” // Фармац. журн. – 2004. - № 2. – С. 21-30.
156. ГОСТ ССБТ 12.1.044-89 «Пожаровзрывоопасность веществ и материалов. Номенклатура показателей и методы их определения».
157. Пожаровзрывоопасность веществ и материалов и средства их тушения: Справ. изд.: в 2-х т./ А.Н. Баратов, А.Я. Корольченко, Г.Н. Кравчук и др.; Под ред. А. Н. Баратова, А.Я. Корольченко. – М.: Химия, 1990. Т. 2. – 496 с.
158. Шаршунова М., Шварц В., Михалец Ч. Тонкослойная хроматография в фармации и клинической биохимии. – М.: Мир, 1980. – 621 с.
159. Хохленкова Н.В.,Ярных Т.Г., Чушенко В.Н. Исследования мази с фенольным гидрофобным препаратом прополиса // Фармаком. – 2003. - № 3. – С. 75-78.
160. Гризодуб А.И. Валидация спектрофотометрических методик количественного анализа лекарственных средств в соответствии с требованиями ГФУ // Фармаком. – 2002. - № 3. – С. 42-50.
161. Хохленкова Н.В.,Ярных Т.Г., Чушенко В.Н. Стандартизация мази „Пролидоксид” // Вісник фармації. – 2000. - № 3. – С. 75-78.
162. Исследование высвобождения некоторых лекарственных веществ из различных основ для мазей и суппозиториев / Е.П.Безуглая, А.Г.Фадейкина, А.А.Лысокобылка, и др. // Фармаком. – 1999. - № 1. – С. 26-29.
163. Стандартизація методу вивільнення in vitro лікарських субстанцій з супозиторіїв та мазей. 1. Математичне описання експериментальної кривої вивільнення / О.І. Гризодуб, Н.Г. Козлова, Л.І. Драник та ін. // Вісник фармації. – 1995. - № 3-4. – С. 14-19.
164. Стандартизація методу вивільнення in vitro лікарських субстанцій з супозиторіїв та мазей. 2. Залежність ступеня вивільнення від товщини шару препарату / О.І. Гризодуб, Н.Г. Козлова, Л.І. Драник та ін. // Вісник фармації. – 1995. - № 3-4. – С. 20-23.
165. Стандартизація методу вивільнення in vitro лікарських субстанцій з супозиторіїв та мазей. 3. Стандартизована методика проведення вивільнення речовин / О.І. Гризодуб, Н.Г. Козлова, Л.І. Драник та ін. // Вісник фармації. – 1997. - № 1. – С. 6-8.
166. Биофармация: Учеб. для студ. фармац. вузов и фак./ А.И. Тихонов, Т.Г. Ярных, И.А. Зупанец и др.; Под ред. А.И. Тихонова. – Х.: Изд-во НфаУ; Золотые страницы, 2003. – 240 с.
167. Біофармацевтичні дослідження лікарських форм прополісу / О.І. Тихонов, Т.Г. Ярних, О.С. Данькевич та ін. // Фармац. журн. – 2001. – №6. – С.85-88.
168. Доклінічне вивчення фармакокінетики лікарських засобів / М.Я. Головенко, В.Г. Зіньковецький, О.В. Жук та інші. //Доклінічні дослідження лікарських засобів. Методичні рекомендації. /Під ред. О.В. Стефанова. – Київ, 2001.- С. 515-527.
169. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними. / Ю.М. Кожем’якін, О.С. Хромов, М.А. Філоненко, Г.А. Сайфетдінова – Київ: Авіцена, 2002. – 156 с.
170. Агафонов А.А., Пиотровский В.К. Программа M-IND для оценки системных параметров фармакокинетики модельно-независимым методом cтатистических моментов. //Хим.-фарм. журнал. - 1991. - № 10. - С. 16-19.
171. Количественное определение дигидрокверцетина методом ВЭЖХ / И.В. Воскобойникова, С.В. Геодакян, Н.А. Тюкавкина и др. //Фармация. - 1992. - N 6. - С. 74-75.
172. Experimental Pharmacokinetics of Biologically-Active Plant Phenolic Compounds. II Pharmacokinetics of Likviritin / I.V. Voskoboinikova, N.A. Tjukаvkina, V.K. Kolhir //Phytotherapy Res. - 1992. - Vol. 1. - P. 368-372.
173. Gibaldi M. Preface In.: Biopharmaceutics and clinical pharmacocinetics. Lea and Febiger, Malvern, P. A., 1991. – P. VII.
174. **Determination of flavonoids quercetin and chrysin by derivative ultraviolet spectrophоtоmetry /** Z. Nikolovska-Coleska, Lj. Klisarova, Lj. Suturkova, K. Dorevski // Bulletin of the Macedonian Pharmaceutical Association. – 1995, **№41** (1-2). – Р. 118-119.
175. **First and second derivative spectrophotometric determination of flavonoids chrysin and quercetin/** Z. Nikolovska-Coleska, Lj. Klisarova, Lj. Suturkova and K. Dorevski// Analytical Letters. – 1996. – № **29** (1). – Р. 97-115.
176. Хохленкова Н.В., Либина В.В., Резниченко А.А. Фармакокинетическое исследование мази „Пролідоксид” // Фармаком. –2004.– № 1. – С. 45-48.
177. Яковлева Л.В., Кальф-Калиф С.С., Ткачева О.В. Фармакологическое изучение новой ранозаживляющей мази “Пролидоксид”// Провизор. –1999.– № 1. – С. 45-48.
178. Токсикологическая характеристика новой мази для лечения гнойных ран «Пролидоксид»/ Л. В. Яковлева, О. В. Ткачева, С. С. Кальф – Калиф и др. // Современные проблемы токсикологии. –2001.– № 1. С. 23-26.

# Д О Д А Т К И

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