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

#### Малиновська Світлана Анатоліївна

УДК 615.322:615.453.6:547.978.8

**РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ТАБЛЕТОК ЕЛАГОВОЇ КИСЛОТИ**

15.00.01 – технологія ліків та організація фармацевтичної справи

Дисертація

на здобуття наукового ступеня

кандидата фармацевтичних наук

Науковий керівник

доктор фармацевтичних наук,

професор Гладух Євгеній Володимирович

Харків – 2006

**зміст**

|  |  |
| --- | --- |
| **ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**  **ВСТУП** | 4  5 |
| **РОЗДІЛ 1.Основні напрямки розробки високоефективних лікарських форм з дубильними речовинами природного походження** | 10 |
| 1.1. Природні поліфенольні сполуки – перспективні біологічно активні речовини для використання в медичній практиці | 10 |
| 1.2. Деякі механізми терапевтичної дії поліфенольних сполук | 15 |
| 1.3.Аналіз хімічного складу та біологічних властивостей рослин роду вільха | 17 |
| 1.4. Використання рослин роду вільха в народній та практичній медицині | 21 |
| 1.5. Характеристика лікарських препаратів, які мають у своєму складі природні поліфенольні сполуки | 24 |
| 1.5.1. Використання елагової кислоти | 29 |
| 1.6. Сучасні тенденції створення твердих лікарських форм | 30 |
| 1.6.1. Основні вимоги до таблеток | 31 |
| 1.6.2. Вибір раціональної технології таблетування | 32 |
| 1.6.3. Використання допоміжних речовин в технології твердих лікарських форм  **ВИСНОВКИ** | 33  39 |
| **ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА** | 40 |
| **РОЗДІЛ 2.Обґрунтування загальної методології та методів досліджень** | 40 |
| 2.1. Об'єкти досліджень | 41 |
| 2.2. Методи досліджень | 44 |
| **РОЗДІЛ 3.Фізико-хімічні, технологічні та біофармацевтичні властивості елагової кислоти** | 54 |
| 3.1. Вивчення фізико-хімічних властивостей елагової кислоти для розробки твердих лікарських форм | 54 |
| 3.2. Дослідження технологічних і біофармацевтичних параметрів елагової кислоти | 62 |
| **ВИСНОВКИ** | 64 |
| **РОЗДІЛ 4.Обґрунтування складу та технології таблеток елагової кислоти** | 65 |
| 4.1. Вибір оптимальної концентрації елагової кислоти в лікарській формі | 65 |
| 4.2. Вивчення впливу допоміжних речовин на фізико-хімічні та фармако-технологічні властивості таблеткової маси з елаговою кислотою | 71 |
| 4.3. Вивчення режимів пресування таблеткової маси з елаговою кислотою | 86 |
| 4.4. Стадії технологічного процесу одержання таблеток | 87 |
| **ВИСНОВКИ** | 91 |
| **розділ 5.Розробка методів стандартизації діючих речовин в розробленій лікарській формі. Вивчення стабільності та обговорення фармакологічних властивостей таблеток** | 92 |
| 5.1. Розробка методики кількісного визначення елагової кислоти в таблетках | 92 |
| 5.2. Вибір упаковок для лікарського препарату та вивчення стабільності в процесі зберігання | 94 |
| 5.3. Вивчення фармакодинаміки елгацину на моделях експериментальних вільнорадикальних патологій | 97 |
| **висновки** | 109 |
| **загальні висновки** | 110 |
| **СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ** | 112 |
| **Додатки** | 126 |

#### **ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

АНД – аналітичний нормативний документ

АОС – антиоксидантна система

ДП “ДНЦЛЗ” – Державне підприємство “Державний науковий центр лікарських засобів”

ДФУ – Державна фармакопея України

ЄФ – европейська фармакопея

ЕК – елагова кислота

ЕХ – ефіри холестерину

МКЦ – мікрокристалічна целюлоза

МЦ - метилцелюлоза

НВЦ “БХФЗ” – Науково-виробничий центр “Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод”

НФаУ – Національний фармацевтичний університет

ПАР – поверхнево-активна речовина

ПВП – полівінілпіролідон

ПЕО –поліетиленоксид

ПОЛ – перекисне окислення ліпідів

СОК – слизова оболонка кишківнику

СО – слизова оболонка

СОШ – слизова оболонка шлунку

ТФС – тимчасова фармакопейна стаття

ФС – фармакопейна стаття

ЦНДЛ – центральна науково-дослідна лабораторія

ШКТ – шлунково-кишковий тракт

**ВСТУП**

**Актуальність теми**

У номенклатурі товарів медичної промисловості лікарські засоби на основі біологічно активних речовин із рослин займали головні позиції в багатьох фармакотерапевтичних групах, що істотно відрізняло вітчизняну продукцію від продукції ведучих країн світу, де перевага віддавалася синтетичним препаратам. А наявність лікарської рослинної сировини істотно впливає на фармацевтичний ринок будь-якої країни.

Аналіз даних літератури за останні десятиріччя показав, що різносторонні фармакологічні активності мають поліфенольні сполуки рослинного походження: кардіопротекторну, протизапальну, антибактеріальну, противиразкову та інші.

При комплексній переробці суплідь вільхи на ЗАТ НВЦ „Борщагівський ХФЗ” з відходів виробництва препарату альтан утворюється елагова кислота, яка проявляє виражену кардіопротекторну дію.

Хвороби серцево-судинної системи займають одне з провідних місць в загальній структурі захворювань та госпіталізації населення. Останнім часом прогнозується подальший ріст числа хворих на цю патологію, переважно тих, у розвитку яких головну роль відіграють екологічні та стресові фактори.

Серед лікарських форм для лікування вищезазначеного захворювання привертають увагу тверді лікарські засоби у формі таблеток.

У зв`язку з цим, розробка складу та технології нового природного препарату у вигляді таблеток на основі неочищеного комплексу елагової кислоти, одержаного з відходів виробництва альтану, є актуальною.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами**

Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету („Створення нових лікарських препаратів на основі рослинної та природної сировини, зокрема продуктів бджільництва, для дорослих і дітей”, керівник О.І. Тихонов, держреєстрація № 0198U007008 та проблемної комісії “Фармація” МОЗ України.)

**Мета і задачі дослідження**

Метою дисертаційної роботи є вивчення фармако-технологічних, фізико-хімічних та біофармацевтичних властивостей неочищеного комплексу елагової кислоти і створення на її основі науково обґрунтованого складу твердої лікарської форми, яка має високу біодоступність, достатню стійкість, стабільність при зберіганні.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні завдання:

* теоретично та експериментально обґрунтувати підхід до розробки лікарського препарату у вигляді таблеток на основі комплексу неочищеної елагової кислоти;
* провести комплекс фармако-технологічних, фізико-хімічних та біофармацевтичних досліджень елагової кислоти з метою вибору та обґрунтування оптимального складу лікарського препарату;
* розробити склад та технологію таблеток елагової кислоти і вивчити вплив допоміжних речовин на властивості цього препарату;
* провести біофармацевтичні дослідження розробленої лікарської форми;
* розробити методи аналізу лікарської форми;
* вивчити термін та умови зберігання, стабільність фізико-хімічних властивостей таблеток елагової кислоти з метою розробки АНД;
* розробити технологічний промисловий регламент на виробництво таблеток елагової кислоти;
* організувати доклінічні дослідження випробування лікарської форми запропонованого препарату.

**Об`єкти дослідження**

Об`єктами дослідження є неочищений комплекс елагової кислоти, таблеткові маси та таблетки з елаговою кислотою.

**Предмет дослідження**

Предметом дослідження є розробка складу та технології кардіопротекторного та антиоксидантного лікарського засобу – таблеток елагової кислоти, що дозволить розширити номенклатуру даної фармакологічної групи та забезпечити випуск продукції належної якості.

**Методи дослідження**

При вирішенні поставлених у роботі задач були використані наступні технологічні, фізичні, фізико-хімічні, методи:

* методи оцінки технологічних властивостей порошків (плинність, насипна маса, пресуємість, вологовміст);
* фармакопейні методи дослідження показників якості таблеток (розпадання, міцність на роздавлювання, стираність таблеток, мікробіологічна чистота, однорідність, середня маса і т.д.);
* методи ідентифікації та кількісного визначення діючих речовин таблеток;
* статистичні методи обробки результатів.

Дослідження специфічної активності таблеток проводили за методиками, рекомендованими Фармакологічним центром МОЗ України.

**Наукова новизна одержаних результатів**

На підставі результатів технологічних, фізико-хімічних, біофармацевтичних та біологічних досліджень вперше науково обґрунтовано оптимальний склад і технологію таблеток з неочищеним комплексом елагової кислоти, одержаної з відходів виробництва препарату альтан.

Вперше вивчено технологічні, фізико-хімічніта біофармацевтичні властивості елагової кислоти в порівнянні з іншими поліфенольними рослинними комплексами.

Розроблено методики якісного та кількісного визначення суми полі-фенолів в препараті.

Встановлено оптимальні умови зберігання та підібрано раціональну упаковку таблеток, що забезпечує їх стабільність протягом 3 років.

На розроблений препарат – таблетки „Елгацин” одержаний дозвіл на проведення клінічних випробувань.

Новизна досліджень захищена Деклараційним патентом на винахід (Пат. 67074 Україна, 7А61К35/78, А61К9/20. Кардіопротекторний та антиоксидантний засіб „Елгацин”).

**Практичне значення одержаних результатів**

Розроблено та апробовано в умовах виробництва ЗАТ НВЦ „БХФЗ” технологію оригінального вітчизняного препарату у формі таблеток кардіопротекторної та антиоксидантної дії на основі неочищеного комплексу елагової кислоти (акт впровадження від 2005р.).

Розроблено нормативно-технічну документацію на таблетки і проекти АНД та технологічного регламенту.

Фрагменти роботи впроваджені до навчального процесу кафедри заводської технології ліків Національного фармацевтичного університету (акт впровадження від 2005 р.), кафедри фармацевтичних дисциплін Тернопільської державної медичної академії ім. І.Я. Горбачевського (акт впровадження від 2005р.), кафедри технології ліків Медичного інституту Української асоціації народної медицини (м. Київ) (акт впровадження від 2005р.), кафедри технології лікарських засобів Одеського державного медичного університету (акт впровадження від 2005р.).

### Особистий внесок здобувача

### У комплексному дослідженні, над якими працював творчий колектив співавторів публікацій, особисто дисертантом проведено експериментальну роботу за темою дисертації.

* експериментальна частина роботи, викладена у дисертації, проведена особисто автором;
* експериментальна частина по встановленню фізико-хімічних та технологічних параметрів поліфенольних сполук рослинного походження;
* дисертантом розроблено склад та технологію таблеток з полі-фенольним комплексом вільхи;
* на підставі біофармацевтичних досліджень встановлено вплив допо-міжних речовин на біологічну доступність елагової кислоти в твердій лікарській формі;
* результати фізико-хімічних, технологічних, біофармацевтичних та біологічних досліджень оброблені, систематизовані та проаналізовані дисертантом.

**Апробація результатів дисертації**

Основний зміст дисертаційної роботи доповідався на ІІІ Міжнародній науково-практичній конференції „Наука і соціальні проблеми суспільства: медицина, фармація, біотехнологія” (Харків, 2003), на науково-практичній конференції „Фармацевтичне право: організаційно-правові проблеми **рецептурного та безрецептурного відпуску лікарських засобів у сучасних умовах (Харків, 2004), на Всеукраїнському науково-практичному семінарі „Перспективи створення в Україні лікарських препаратів різної спрямованої дії” (Харків, 2004),** на VI з`їзді фармацевтів України.

**Публікації**

За матеріалами дисертації одержано 1 патент, опубліковано 5 статей у наукових журналах та у збірниках праць (3 з них у фахових), 5 тез доповідей.

**Обсяг та структура дисертації**

Дисертаційна робота викладена на 125 сторінках машинопису, складається зі вступу, п’яти розділів, загальних висновків, списку використаних джерел, який містить 145 джерел, серед яких 42 іноземних. Робота ілюстрована 8 таблицями, 14 рисунками.

#### **ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ**

1. На основі проведених технологічних, фізико-хімічних, біофармацевтичних та біологічних досліджень вперше запропоновано склад твердої лікарської форми з неочищеним комплексом елагової кислоти, одержаної з відходів виробництва препарату альтан, яка має високу біодоступність, достатню стабільність та стійкість при зберіганні.
2. Вперше запропонована промислова технологія одержання таблеток елагової кислоти методом прямого пресування, яка впроваджена у виробництво на Науково-виробничому центрі “Борщагівський ХФЗ” (м. Київ).
3. Досліджено вплив допоміжних речовин на фізико-хімічні властивості таблеткових мас із елагової кислотою, що дозволило прогнозувати групи допоміжних речовин для одержання таблеток.
4. Вперше вивчено фізико-хімічні, технологічні та біофармацевтичні властивості елагової кислоти в порівнянні з іншими поліфенольними рослинними комплексами, що дало змогу розробити підходи до створення раціональних таблеткових форм на їх основі.
5. Доведена можливість використання методу прямого пресування при виробництві таблеток.
6. Розроблено методики визначення якісного та кількісного вмісту діючих речовин в розробленому лікарському засобі, які закладені в основу аналітичної нормативної документації. Експериментально доведена стабільність таблеток при зберіганні протягом 3 років при кімнатній температурі.
7. Розроблено проекти технологічного регламенту та аналітично-нормативної документації на виробництво таблеток Елгацин.
8. Фармакологічними дослідженнями доведено кардіопротекторну та антиоксидантну дію таблеток „Елгацин”.
9. На розроблений препарат - таблетки “Елгацин” одержаний дозвіл на проведення клінічних випробувань.
10. Фрагменти роботи впроваджено до навчального процесу кафедр медичних та фармацевтичних ВУЗів України.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. Андрианов Е.И. Метод определения структурно-механических характеристик порошкообразных материалов. – М.: Химия, 1982. – 256 с.
2. Антимикробная активность субстанции, выделенной из ольхи клейкой / Н.Е. Шевелева, А.М. Алексеев, А.И. Березнякова и др.; Харьк. Гос. Фармац. Ин-т. – Харьков, 1987. – 6 с. – Библиогр. 15 назв. – рус. – Деп. в УкрНИИНТИ 14.09.87. № 2490. – ук. 87.
3. Асатов С.И., Усубаев А.М., Камилов Х.М. Совершенствование технологии получения таблеток папаверина гидрохлорида на основе микрокристаллической целлюлозы // Хим.-фармац. журнал. – 2001. - Т.35, № 10. –– С. 34-35. – Библиогр.: с. 35. (5 назв.)
4. Барабой В.А. Растительные фенолы и здоровье человека. - М.: Наука, 1984. - 160 с.
5. Барабой В.А., Шестакова О.М., Ятченко О.О. Біорегулятори - адаптогени: можливості протипроменевого застосування // Фармац. журн. - 1998. - №3. - С.30-35.
6. Белоусов В.А., Вальтер М.Б. Основы дозирования и таблетирования лекарственных порошков. – М.:Медицина,1980. –216 с.
7. Блажей В., Шутый Л. Фенольные соединения растительного происхождения. - М.: Мир, 1977. - 235 с.
8. Борзунов Є.Є., Дашевський А.Н. Дослідження в галузі таблетування лікарських препаратів // Фармац. журн. –1994 - № 2, - С. 62-68.
9. Брехман И.И. Человек и биологически активные вещества. - 2-е изд. - М.: Наука, 1980. - 119 с.
10. Валгма К. Инфекционный миокардит. – Таллин, 1990. – с. 168.
11. Вальтер М.Б., Тютенков О.Г., Филипин Н.А. Постадийный контроль в производстве таблеток. – М.: Медицина, 1982. – 208 с.
12. Виробництво таблеток / Т.Н. Грошовий, Є.Є. Борзунов, М.О.Казарінов та ін. // Фармац. журн. – 1992. - № 3 – С. 65-68.
13. Власюк П.А. Научные разработки по микроэлементам и перспективы их дальнейшего развития в УССР и МССР // Микроэлементы в окружающей среде. – Киев, 1980. – С. 5-14.
14. Гедзь С.М. Влияние марганца, меди, бора и условий среды на накопление углеводов в клубнях картофеля // Микроэлементы в окружающей среде. – Киев, 1980. – С. 44-49.
15. Георгиевский В.П. и др. Биологически активные вещества лекарственных растений / В.П. Георгиевский, Н.Ф.Комиссаренко, С.Е.Дмитрук; Отв. Ред. Т.П. Березовская. - Новосибирск: Наука, 1990. - 336 с. Библиогр.: С. 295-323.
16. Георгиевский П.В., Гризодуб А.И., Пиотровская А.Г. О применении тестов «Распадаемость» и «Растворимость»для контроля качества твердых дозированных лекарственных средств // Фармаком – 1994. - № 5-6. – С. 28-42.
17. Гордиенко А.Д. Гепатопротекторный механизм действия флавоноидов // Фармация. - 1990. - Т.39, №3. - С. 75-78.
18. Государственная Фармакопея СССР: Вып.1. Общие методы анализа /МЗ СССР. - 11-е изд., доп. -М.: Медицина, 1987. - 336 с.
19. Государственная Фармакопея Украины: Вып.1 – Харьков: РИРЕГ, 2001. –556 с.
20. Государственный научный центр лекарственных средств (ГНЦЛС) Госкоммедбиопром. Технология и стандартизация лекарств: Сб. научн. тр. – Харьков: ООО «РИРЕГ», 1996. – 784 с.
21. Дикорастущие полезные растения России /Отв. ред. А.Л. Буданцев, Е.Е. Лесковская. – СПб.: Издательство сПХФА, 2001 – 663 с.
22. Дослідження впливу препаратів дубильних речовин на перебіг аскорбат-індукованого ПОЛ в залежності від концентрації екзогенного заліза / Л.В. Яковлєва, Є.М. Горбань, Т.С. Сахарова, Т.А. Костіна // Фізіологічно-активні речовини. – 2001. - №2(32). - С.56-60.
23. Експериментальне дослідження кардіотропності препаратів біофлавоноїдного складу / Т.С. Сахарова, Л.В. Яковлєва, Є.М. Горбань, О.О. Герасимова // Медична хімія. – 2001. – Т.3. - №2. – С.13-16.
24. З`ясування потенційної антиокислювальної активності оригінальних препаратів на основі рослинних поліфенольних сполук / Т.С. Сахарова, О.О. Герасимова, І.В. Карбушева, Н.А. Цубанова // Вісник Вінницького державного медичного університету. – 2002. – Т.6, №1. – С.207.
25. Запрометов М.Н. Фенольные соединения: распространение, метаболизм и функции в растениях. - М.: Наука, 1993. - 272 с.
26. Иванов В.И. Лекарственные средства в народной медицине. - М.: Воениздат, 1992. - 448 с.
27. Изучение биологической активности природных компонентов, выделенных из ольхи клейкой / О.В Радько., А.В. Таран, Б.А. Самура, А.Г. Сербин // Вісник фармації. - 1998. - №2 - С.103-107.
28. Иммуномодулирующее действие полисахаридов и водных экстрактов вегетативных и генеративных органов Alnus Glutinosa (L.) Gaertn / Е.В. Радько, В.И. Глущенко, А.Г. Сербин, С.А. Сербина (С.А. Малиновская) // Лекарства –человеку: Международный сб. научн. тр. V научно-практической конференции по созданию и апробации новых лекарственных средств. Том V. Каунас, 1997. С. 319-323.
29. Кархут В.В. Жива аптека. - К.: Здоров`я, 1992. - 309 с. Библиогр.: с. 298-308.
30. Кархут В.В. Ліки навколо нас. - 3-тє вид., випр. і доп. - К.: Здоров`я, 1993. - 232 с.
31. Ковальов В.М., Павлій О.І., Ісакова Т.І. Фармакогнозія з основами біохімії рослин. – Х.: «Прапор». Вид-во НФАУ, 2000. – 703 с.
32. Комиссаренко Н.Ф. Фенольные соединения, их распространение в природе и биологическая активность // Технология и стандартизация лекарств: Сб. науч. тр. - Харьков: ООО "РИРЕГ", 1996. - С. 28-53.
33. Кузнецова М.А., Резникова А.С. Сказания о лекарственных растениях. - М.: Высш. шк., 1992. - 272 с.
34. Кьосев П.А. Полный справочник лекарственных растений. - М.: ЭКСМО-Пресс, 2001. - 992 с.
35. Лавренова Г.В. Травы, дарующие здоровье. - Донецк: Донеччина, 1994 - 447 с. Библиогр.: с.438-440.
36. Ладыгина Е.А., Морозова Р.С. Фитотерапия. - Л.: Медицина, 1987. - 208 с.
37. Лебеда А.Ф. Перспективы использования растений в борьбе с иммунодефицитами // Четверта міжнар. конф. з мед. ботаніки: Тез. доп. - К., 1997. - С. 3-17.
38. Левицкий Е.Л. Пути и механизмы фармакологической реализации антиоксидантного эффекта в клетке // Фармакологічний вісник. - 1998. - №2. - С. 68-71.
39. Левицкий Е.Л. Экопротекторы в клинической практике // Журн. практич. врача. - 1996. - №1. - С. 36-37.
40. Лекарственные растения. Справочное пособие /Под ред. Н.И. Гринкевич. - М.: Высш. шк., 1991. - 397 с.
41. Литвиненко В.И. Природные флавоноиды // Технология и стандартизация лекарств: Сб. науч. тр. – Х.: ООО "РИРЕГ", 1996. - С. 103-152.
42. Лікарські рослини: Енциклопедичний довідник / Відп. ред. А.М. Гродзінський. - К.: Голов. ред. УРЕ, 1991. - 544 с.
43. Макаренко А.Б. Комплексное использование лекарственных растений в медицинской практике // Четверта міжнар. конф. з мед. ботаніки: Тез. доп. - К., 1997. - С. 64-65.
44. Макаренко А.Б. Общие принципы фитотерапии // Нетрадиционное растениеводство, экология и здоровье.: Тез. докл. 7-й междунар. научн.-практ. конф. - Алушта, 1998. - С. 694.
45. Малий В.В. Пошук перспективних джерел поліфенольних сполук серед рослин флори України: Диплом. робота // УкрФА. Каф. Фармакогнозії, каф. Ботаніки. - Х., 1996. - 63 с. Бібліогр. С. 58-63.
46. Малиновська С.А., Гладух Є.В. Вивчення вивільнення поліфенолів з таблеток елгацин // Досягнення та перспективи розвитку фармацевтичної галузі України: Матеріали VI Нац. з`їзду фармац. України, 28-30 вересня 2005 р., м. Харків / Ред. кол.: В.П. Черних та ін. – Х.: Вид-во НФаУ, 2005. – С. 252-253.
47. Малиновська С.А., Гладух Є.В. Вивчення впливу допоміжних речовин на якісні характеристики таблеток «Елгацин» // «Наука і соціальні проблеми суспільства: медицина, фармація, біотехнологія»: Тез. доп. III Міжнар. наук.-прак. конф. Ч.І. – Х.: Вид-во НФаУ, 2003. – С. 197.
48. Малиновська С.А., Гладух Є.В. Вивчення впливу зв`язувальних речовин на характеристики таблеток елагової кислоти // Ліки України. – 2004. - №9. – С. 134.
49. Малиновська С.А., Гладух Є.В., Зайцев О.І. Порівняльне вивчення фізико-хімічних властивостей елагової кислоти та альтану // Фармац. журн. – 2005. -№2. – С. 80-82.
50. Малиновська С.А., Гладух Є.В., Зайцев О.І. Технологічні аспекти розробки таблеток елагової кислоти // Фармац. журн. – 2005. – №3.– С. 83-86.
51. Малый В.В. Подтверждение аутентичности соединений, выделенных из отечественных растений, с эллаговой кислотой // Провизор. - 1999. - №4. - С. 54.
52. Маркова О.В., Грошовий Т.А. Оптимізація технології виробництва таблеток // Фармац. журн. – 1992. – № 5-6. – С. 59-63.
53. Машковский М.Д. Лекарственные средства. В 2-х т. - 13-е изд., новое. – Х.: Торсинг, 1997.
54. Митягина З.М., Пшеничнова И.Р., Старикова Ю.П. Препараты типа таннала из ольхи клейкой и их антибактериальные свойства // Науч. тр. Пермского гос. фармац. института. – 1967. – Вып. 2. – С. 51-58.
55. Мурашко В. В., Струтынскии А. В., Электрокардиография, Медицина, М. 1991, с. 288.
56. Нардід О.А., Цимбал Л.В., Сахарова Т.С. Дослідження впливу елаготаніновміщуючих препаратів на структурно-динамічний стан плазматичної мембрани еритроцитів // Фізіологічно активні речовини. – 2002. - №1(33). – С.81-83.
57. Носаль М.А., Носаль И.М. Лекарственные растения и способы их применения в народе. - Минск: Полымя, 1997. - 335 с.
58. Нуралиев Ю. Лекарственные растения. - Нижний Новгород: СП "ИКПА", 1991. - 285 с.
59. Пат. 64074, Україна, 7 А61К35/78, А61К9/20. Кардіопротекторний антиоксидантний засіб „Елгацин” / Бікбулатова Т.Н., Шаламай А.С., Безпалько Л.В., Сова Є.О., Черних В.П., Яковлєва Л.В., Хворост О.П., Сахарова Т.С., Малиновська С.А., Гладух Є.В., Івахненко О.К. (Україна). – заявл. 08.08.2002; опубл. 16.02.2004, Бюл. № 2,2004 р.
60. Пат. №6039976. США, МПК7А61 К 9/32. Enteric film coating compositions, method of coating therewith, and coated forms. BPS1 Holdings, Inc., Mehra Dev K., Ramireddy Chittamuru, Tang Li-Juan, Porter Stuart C (USA).
61. Пашнев П.П. Разработка составов и технологий производства ферментных препаратов на основе панкреатина // Фармаком. – 2001. - № 4. – с. 38-41.
62. Перевозченко И.И. Лекарственные растения в современной медицине. – К., 1990. - 48 с.
63. Пименов М.Г. Перечень растений – источников кумариновых соединений. – М.: Наука, 1972. – С. 202.
64. Попов А.П. Лекарственные растения в народной медицине. - 2-е изд., стереотип. - К.: Здоров"я, 1994. - 208 с.
65. Практическая фитотерапия /Под общей ред. Б.Н. Гажева. - М.: "ОЛМА-Пресс"; СПб.: Издательский дом "Нева", "Валери СПД", 1998. - 640 с.
66. Промышленныя технология лекарств / В.И. Чуешов, Н.Е. Чернов, Л.Н. Хохлова, Л.И. Богуславская, П.Д. Пашнев, О.А. Ляпунова, И.А. Егоров, Д.В. Рыбачук, Е.В. Гладух, И.В. Сайко, Г.Т. Сиренко, С.Т. Шебанова // Підручник. У 2-х т. – Т.2. – Х.: Основа; Вид-во УкрФА, 1999. – 704 с.
67. Радько Е.В., Сербин А.Г., Сербина С.А. (Малиновская С.А.) Химическое изучение коры и листьев видов Alnus Mill. S.L. Флоры Украины // Лекарства – человеку: Международный сб. научн. тр. IV научно-практической конференции по созданию и апробации новых лекарственных средств. -, М., 1997. - Т.4. - C. 333-338.
68. Радько Е.В., Сербина С.А. (Малиновская С.А.), Радько М.А. Жирнокислотный состав вегетативных и генеративных органов некоторых видов рода Alnus // Досягнення сучасної фармації та перспективи її розвитку у новому тисячолітті: Матеріали V нац. з`їзду фармац. України - Х.: Вид-во УкрФА, 1999. – С.324.
69. Разработка состава и технологии таблеток карведипола / А.П. Зуев, Н.П. Садчикова, И.И. Тюляев, С.В. Емшанова // Хим. – фармац. Журн. – 2003. – Т. 37, №11. – С.29-33.
70. Резников К. М., Леонов А. И., Китаева Р. И. .и др., Бюл. экспер. биол., 101(6), 532 - 534 .1985.
71. Решетняк В.В., Цигура И.В. Травник. - Харьков: Прапор, 1992. - 461с.
72. Роль зв`язувальних речовин при прямому пресуванні таблеток елагової кислоти / С.А. Малиновська, Є.В. Гладух, Кабба Самер, Г.І. Кабачний // Матеріали всеукраїнського науково-практичного семінару, 26 листопада 2004р., С. 144-147.
73. Сахарова Т.С. Вплив природних поліфенолів групи дубильних речовин на стан ПОЛ/АОС білих щурів при експериментальній гіперліпідемії // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2002. - №2(18). – С.15-17.
74. Сахарова Т.С. Дослідження впливу альтану на функціональний стан серцевого м`язу при експериментальній міокардіодистрофії у білих щурів // Таврический медико-биологический вестник. – 2002. – Т.5, №2. – С.180-182.
75. Сахарова Т.С. Дослідження окремих механізмів антиоксидантної дії препаратів на основі дубильних речовин у порівнянні з біофлавоноїдними препаратами // Лекарства – человеку: – 2002. – Т.XVII, №1. – С.339-345.
76. Сахарова Т.С. Експериментальне дослідження гіполіпідемічної активності нових природних антиоксидантів на основі дубильних речовин // Медична хімія. – 2001. – Т.3. - №4. –С.56-59.
77. Сахарова Т.С. Експериментальне обгрунтування можливості використання елагової кислоти як антиоксиданта-гепатопротектора // Одеський медичний журнал. – 2002. - №3(71). – С.21-24.
78. Сахарова Т.С. Електрокардіографічне дослідження впливу альтану на стан серцевого м`язу при експериментальному міокардиті // Вісник фармації. – 2001. - №3(27). – С.140.
79. Сахарова Т.С. Порівняльне експериментальне вивчення кардіопротекторної активності нових рослинних антиоксидантів на основі біофлавоноїдів та дубильних речовин // Клінічна фармація. – 2001. – Т.5. - №1. – С.64-67.
80. Сахарова Т.С., Ларьяновська Ю.Б. Патоморфологічне дослідження гепатопротекторних властивостей елагової кислоти при гострому токсичному гепатиті у білих щурів // Вісник морфології. – 2001. - №7(2). – С.201-203.
81. Сахарова Т.С., Ларьяновська Ю.Б. Патоморфологічне дослідження кардіопротекторних властивостей альтану при гострому токсичному міокардиті у білих щурів // Вісник морфології. – 2002. - №1(8). – С.47-49.
82. Сахарова Т.С., Нікітченко Ю.В., Дзюба В.М. Експериментальне дослідження антирадикальної активності елагової кислоти у порівнянні з біофлавоноїдними препаратами // Медична хімія. – 2002. – Т.4, №2. – С.56-58.
83. Сахарова Т.С., Яковлєва Л.В. Експериментальне вивчення мембранопротекторних властивостей препаратів на основі рослинних елаготанінів // Медична хімія. – 2002. – Т.4, №3. – С.89-91.
84. Сербин А.Г. Фитохимическое изучение некоторых представителей родов ольха, череда и тысячелистник и разработка на их основе препаратов антибактериального, противовоспалительного и гемостатического действия: Автореф. дис. д-ра фармац. наук. – Харьков,1989. – 43с.
85. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России: Справочник. - М.: АстраФармСервис, 1990. - 1520 с.
86. Тверді лікарські форми: підсумки та перспективи розробок технологічних лабораторій ДП ДНЦЛЗ / М.О. Казарінов, М.В. Штейнгарт, Р.О. Пашнєва, Г.Д. Сліпченко, М.І. Гончаров, Ю.В. Ведмеденко, В.О. Кармазін, Т.В. Матвєєва // Фармаком. – 2005. – №2/3. – С. 18-24.
87. Тринус Ф. П., Клебанов Б. М., Мохорт Н. А. Методы скрининга и фармакологическое изучение противовоспалительных, анальгезирующих и жаропонижающих веществ: (Методические рек.) - К., 1974.
88. ТУ 6-09-10-179-74 "Эллаговая кислота. 4,4/, 5,5/, 6,6/ -гексаоксидифеновой кислоты дилактон". Взамен ТУ 108 179-68; Введен 31.07.74. - М.: Изд-во стандартов, 1974. - 5 с.
89. Универсальная энциклопедия лекарственных растений. /Сост. И. Путырский, В. Прохоров. – Мн.: Книжный Дом; М.: Махаон, 2000.
90. Фармацевтические и медико-биологические аспекты лекарств. В двух томах / И.М. Перцев, И.А. Зупанец, Л.Д. Шевченко и др. // Под ред. И.М. Перцева, И.А. Зупанца. – Х.: Изд-во НФаУ, 1999. – Т.1- 463 с.; Т.2 – 442 с.
91. Фитотерапия в клинике внутренних болезней: Учеб. пособие для студентов ВУЗов / Б.А. Самура, В.Ф. Черных, И.П. Банный и др.; Под ред. Б.А. Самуры. – Харьков: Изд-во НФаУ: Золотые страницы, 2003.
92. Фролов В.А., Казанская Т.А., Дроздова Г.А. Предболезнь. – Ч. 1. – М., 1975. – С. 93.
93. Хворост О.П., Малий В.В., Сербін А.Г. Елагова кислота, поширеність у рослинному світі та аспекти біологічної дії // Провизор. - 1998. - №22. - С. 42-43
94. Химический состав и использование в медицине растений рода Alnus Mill. S.L. / Е.В. Радько, Б.А. Самура, А.В. Таран, Е.Д. Гольдберг, Н.А. Сербина, С.А. Радько // Лекарства – человеку. Т. 14, № 1, 2001. - С. 177-192.
95. Чекман І.С. – Клінічна фітотерапія. – К.: Видавництво А.С.К., - 552 с.
96. Щуліпенко І.М. Сучасна фітотерапія: від традиційної емпірики до новітньої наукової концепції // Фітотерапія в Україні. - 1998. - №1. - С. 4-6.
97. Яковлева Л.В., Евдокимова О.С. Альтан – новий препарат для лікування виразкової хвороби шлунково-кишкового тракту // Вісник фармації, - 1993. - № 1 – 2. – с. 96-103.
98. Яковлєва Л.В., Горбань Є.М., Сахарова Т.С. Дослідження впливу елаготанінвмісних препаратів на деякі ланки атерогенезу при експериментальному атеросклерозі у кролів // „Медична хімія”. – 2002. – Т.4, №1, - С.53-55.
99. Яковлєва Л.В., Горбань Є.М., Сахарова Т.С. Експериментальне вивчення кардіопротекторної активності альтану у порівнянні з кверцетином // Одеський медичний журнал. – 2002. - №1(69). – С.19-22.
100. Яковлєва Л.В., Горбань Є.М., Сахарова Т.С. Експериментальне дослідження гепатопротекторної активності оригінальних рослинних препаратів на основі елагової кислоти // Фармацевтичний журнал. – 2001. - №3. – С.100-103.
101. Яковлєва Л.В., Карбушева І.В., Лар`яновська Ю.Б. Вивчення впливу елгацину на морфоструктуру міокарда здорових щурів різного віку // Фармаком. – 2004. - №3. – С. 36-41.
102. Яковлєва Л.В., Сахарова Т.С. Вивчення кардіопротекторних властивостей альтану при доксорубіциновій міокардіодистрофії у білих щурів // Фізіологічно активні речовини. – 2002 - №2(34). – С.95-98.
103. Яковлєва Л.В., Сахарова Т.С. Порівняльне дослідження впливу препаратів на основі рослинних поліфенолів на активність деяких глутатіонзалежних ферментів // Український біохімічний журнал. – 2002. – Т.74, №4а (додаток 1). – С.93-94.
104. Яковлєва Л.В., Сахарова Т.С. Співставлення кардіопртекторних властивостей нових рослинних антиоксидантів фенольної структури при експериментальному міокардиті // Фармацевтичний журнал. – 2002. - №2. – С.92-96.
105. Яковлєва Л.В., Сахарова Т.С., Карбушева І.В. Дослідження гальмуючого впливу альтану на процес генерації активних метаболітів кисню у модельних системах // Сборник „Лекарства – человеку”. – 2002. – Т.XVII. - №2. – С.282-286.
106. A novel tannin and related compounds isolated from the lerf surface of Chrysolepis sempervirens / М. Adameczeski, X. Ni Jiu, H. Jaber et al. // J. Natur. Prod. - 1992. - Vol.55, N 4. - P. 521-524.
107. Activite anti-oxydante de flavonoi'des. Reactivite avec le superoxyde de potassium en phase heterogene / C. Tounaire, М. Hocqaux, I. Beck et al. // Tetrahedron. - 1994. - Vol.50, N 31. - P. 9303-9314.
108. Antioxidant activiti of plant phenolic. Flavonoids and phenolic acids / М. Mimica - Durik Neda, M.M. Butincuic, B.N. Mihajlovic, O.S. Gasic // J.Serb.Chem. Soc. - 1994. - Vol.59, N 11. - P. 823-828.
109. Application of near-infrared reflectance spectroscopy to the simultaneous prediction of alkaloids and phenolic substances in green tea leaves / H. Schulz, U.H. Engelhardt, A. Wegent, H. Drews, S. Lapczynski // J. Agr. and Food Chem. 1999. - Dec. 47(12). - P 5064.
110. Bueb W., Warnke G., Bauer K. H. // Drug Dev. and Ind. Pharm. – 1994. – Vol. 20, № 9. – P. 1555 – 1569.
111. Chen S.C, Chung K.T. Mutagenicity and antimutagenicity studies of tannic acid and its related compounds // Food and Chem. Toxicol. – 2000, - 38(1). - P 1-5.
112. Comparative antibacterial activity of quercetol gallates / S.Muney, 0. Tsutomu, H. Nobuyiki et al.//Agr. and Biol. Chem. - 1991. - Vol.55, N.7.-P. 1893-1894.
113. Effect of composition of reagents for activated partial thromboplastin time on their sensitivity during analysis of blood coagulation factors / A.L. Berkovski, S.A. Vasil'ev, E.V. Sergeeva, A.A. Kozlov // Klin Lab Diagn. – 2000. - №4. - P 34.
114. Effects of interaction of tannins with Co-existing substanses. VII. Inhibitory effects of tannins and related polyphenols on xanthine oxidase /T. Hatano, T. Gasuhara, R. Yoshihara et al. // Chem. and Pharm. Bull. -1990. - Vol. 38., N 5. - P. 1224-1229.
115. Ellagic acid content in small fruits, mayhaws, and other plants/ Y. Wang Shiow, L. Maas John, A. Payne Jerry, J. Galleta Gene // Small Fruit and Viticult. - 1994. - Vol.2, N 4. - P. 39-49.
116. Ellagic acid from Oroxylum indicum Vent. /Vasanth Saradha, Natarajan Meenakshi, Sundaresan Rukmoni, R. Bhima Rao, A. B. Kundu // Indian Drugs.- 1991.-Vol.28, N 11.-P. 507.
117. Flavonoids as antioxidants / S.V. Sovanevic, S. Steenken, M. Tosic, B. Marjanovic, M.G. Simic//J. Amer. Chem. Soc. - 1994. - Vol.116, N.l. -Р. 4846-4851.
118. Fyfe C.A, Blazek-Welsh A.I. Quantitative NMR imaging study of the mechanism of drug release from swelling hydroxypropylmethylcellulose tablets // J. Control Release. - 2000 – Vol. 3, № 68(3). – P. 313.
119. Haslam E. Plant polyphenols and their Association with proteins// Chimia. -1982. - Vol.36, N 7-8. - P.304.
120. Identification of tricyclic analogs related to ellagic acid as potent: Selective tyrosine protein kinose inhibitors / R.L. Pov, T.I. Chou, B.M. Bechle, C.C Goddard, E.R. Larson // J. Med. Chem. - 1994. - Vol.37, N14.-P. 2224-2231.
121. Interaction between ellagic acid and calf thymus DNA studied with flow linear dichroism UV-VIS spectroscopy / P.W. Thulstrup, T. Thormann, J. Spanget-Larsen, H.C. Bisgaard // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1999 Nov 19. 265(2). – P. 416-21.
122. Jones L. Science, medicine, and the future. Genetically modified foods // BMJ. 1999. - Feb 27. 318(7183). P 581-4.
123. Jurd L. Plant polyphenols. I: The Polyphenolic Constituents of the Pellicle of the Walnut (Juglans regia) // J. Amer. Chem. Soc.-1995. - Vol.78, N14.-P. 3445-3448.
124. Li X.C., elSohly H.N., Clark A.M. 7-Caffeoylsedoheptulose from Nyssa sylvatica // Phytochemistry. - 2000 Apr. 53(8). - P 1033.
125. Luckes W.V. Tannins: does structure determine function An ecological perspective //Amer. Natur. - 1983. - Vol.121, N 3. - P. 335-365.
126. Martos I., Ferreres F., Tomas-Barberяan F.A. Identification of flavonoid markers for the botanical origin of Eucalyptus honey // J Agr. and Food Chem. 2000. - May. 48(5). P 1498-502.
127. Nishioka I., Yakugaku J. Chemistry and Biological Activites of Tannins // J. Pharm. Soc. Japan. - 1983. - Vol.103, N2. - P. 125-142.
128. Oenothein В, a dimeric hydrolyzable tannin of cyclic structure //T. Hatano, T. Yasbihara, M. Matsuda et al. // Chem. and Pharm. Bull. -1989. - Vol.37, N 8. - P. 2269-2271.
129. Opota D., Prinderre P., Kaloustian J. // Drug. Dev. and Ind. Pharm. – 1999. – Vol. 25, № 6. – P. 795-799.
130. Plant polyphenols - the ultimate ansuor to free radical termination: Pap. 85-th AOCS Annu.Meet.and Expo, Atlanta, May 8-12 1994 / Pas V N p. // Int. Neus Fats, Oils and kelat. Mater. - 1994. - Vol.5, N4.- P. 518.
131. Ramjee M.K. The use of fluorogenic substrates to monitor thrombin generation for the analysis of plasma and whole blood coagulation // Anal Biochem. - 2000 Jan 1. 277(1). - P 11-8.
132. Rejo L. A method for the paper - chromatografic separation and identification of phenol derivatives, muild metabolites and related compounds of biochemical interest, using a "reference system." //J. Chromatogr. - 1958. -Vol.1, N3. - P. 338-373.
133. Scalbert A. Antimicrobial properties of tannins //Phytochcmistry. - 1991. Vol.30, N 12.-P. 3875-3883.
134. Schoel K., Schwanitz H.J. Gerbstoffe in der Dermatologie //TW Dermatol. - 1994. - Vol.24, N 2. - P. 98, 101-102, 104. 107.
135. Synthesis of [CO] ellagic acid / W. Zeng, Y.-H. Heur, Th. H. Kinstle,G. D. Stoner//J. Labelled compounds and radiopharm. - 1991. Vol. 29, N 6. - P. 657-666.
136. Synthesis of ellagic acid 0-alkyl derivatives and isolation of ellagic as a tetrahexanoyl derivative liom Fragaria ananassa / Heur Young-Hun, Zeng Wenguang, D. Stoner Gary, A. Nementh Gregory, Hilton Bruce// J. Natur. Prod. - 1992. - Vol.55, N 10. - P. 1402-1407.
137. Tannin and Related Compounds. XCVII. Structure of C-Glycosidic Ellagitannins, Castalagin, Vescalagin, Casuarinin and Stachyurin, and Related Hydrolyzable Tannins /G.-I. Nonaca //Chem. Pharm. Bull. -1990. - Vol. 38, N 8. - P. 2151-2156.
138. Tannin antioxidants from Osbeckia chinensis /J.-S. Su, T. Osawra, S.Kawakishi, M. Namiki. // Phytochemistry. - 1988. - Vol. 27, N 5. - P. 1315-1319.
139. The efficacy of the polyphenol plant preparation piflamin in drug damage to the liver / L.V. Iakovleva, N.D. Buniatian, O.A. Gerasimova, V.V. Chikitkina, A.M .Kovaleva // Eksp Klin Farmakol. 1998. - Nov-Dec. 61(6). - P. 48-50.
140. The United States Pharmacopeia. – 23\*d ed. – US Pharmacopoeial Convention, Inc, 1995. – 2391 p.
141. Tubaro F, Rapuzzi P, Ursini F. Kinetic analysis of antioxidant capacity of wine // Biofactors. 1999. - № 9(1). – P. 37-47.
142. Valenzuela A., Lagos С., Schmidt К., and Videla L., Biochem. Pharmacol., 34, 2209 – 2212. 1985.
143. Vergleichende phytochemische Untersuchungen an Hypericum perforatum L. und H. maculatum Crantz / A.Branther, Th. Karting, F. Quchenberger //Sci. pharm. - 1994. - Bd.62, N3. - S. 261-267. 127.
144. Wagner H., Proksch A. Economic and medicinal plant research. - London: Acad. Press, 1985. – Vol. 1. – P. 133.
145. Yazaki К., Okuda Т. Ellagitannin formation in callus ultures of Het-erocentron roseum //Phytochemistry. - 1992. - Vol. 29, N 4. - P. 1127-1130.

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