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

#### Ковалевська Інна В’ячеславівна

УДК 615.22:615.453.42.014.21

**РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ПРЕПАРАТУ КАРДІОТОНІЧНОЇ ДІЇ В КАПСУЛАХ**

15.00.01 – технологія ліків та організація фармацевтичної справи

Дисертація на здобуття наукового ступеня

кандидата фармацевтичних наук

Науковий керівник

кандидат фармацевтичних наук,

доцент Рубан Олена Анатоліївна

Харків – 2009ЗМІСТ

|  |  |
| --- | --- |
| ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ ……………………………………. | 5 |
| ВСТУП………………………………………………………………………. | 7 |
| РОЗДІЛ 1. СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ СТВОРЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ І ТЕХНОЛОГІЇ ЇХ ВИРОБНИЦТВА…………………. | 13 |
| 1.1. Обґрунтування доцільності розробки нових лікарських засобів для лікування серцево-судинних захворювань…………………………………………………………… | 13 |
| 1.1.1. Лікарські засоби, що використовують для лікування серцево-судинних захворювань………………………………………………………….. | 15 |
| 1.1.2. Фітотерапія при кардіологічних захворюваннях………………………………………………………… | 21 |
| 1.2. Сучасний стан технології виробництва капсульованих лікарських форм……………………………………………………….. | 26 |
| 1.2.1. Переваги застосування капсульованих препаратів……….. | 26 |
| 1.2.2. Фактори, що впливають на технологічні та біофармацевтичні показники маси для інкапсулювання…………. | 29 |
| 1.2.3. Допоміжні речовини, які застосовуються при використанні методу вологої грануляції…………………………………………… | 30 |
| ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1……………………………………………… | 35 |
| РОЗДІЛ 2. ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАГАЛЬНОЇ КОНЦЕПЦІЇ ДОСЛІДЖЕННЯ…………………………………………………………… | 36 |
| 2.1. Загальна методологія досліджень з розробки складу та технології капсул………………………………………………………. | 36 |
| 2.2. Обґрунтування вибору діючих компонентів лікарської форми……………………………………………………………………. | 38 |
| 2.3. Характеристика лікарських та допоміжних речовин як об’єктів досліджень………………………………………………………………. | 42 |
| 2.4. Характеристика методів дослідження……………………………. | 45 |
| ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2……………………………………………… | 59 |
| РОЗДІЛ 3. РОЗРОБКА СКЛАДУ КАПСУЛ КАРДІОТРОПНОЇ ДІЇ…… | 60 |
| 3.1. Визначення фізико-хімічних і технологічних характеристик порошків діючих речовин………………………………………………. | 60 |
| 3.2. Визначення впливу допоміжних речовин на технологічні властивості маси для інкапсулювання………………………………… | 72 |
| 3.3. Експериментальне обґрунтування вибору зволожувача та наповнювача у складі маси для інкапсулювання……………………. | 75 |
| 3.3.1. Вибір зволожувача…………………………………………… | 75 |
| 3.3.2. Визначення виду наповнювача у складі препарату……….. | 78 |
| 3.4. Визначення оптимального складу препарату за допомогою математичних методів………………………………………………….. | 80 |
| ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3……………………………………………… | 91 |
| РОЗДІЛ 4. РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ ОДЕРЖАННЯ КАПСУЛ ПІД УМОВНОЮ НАЗВОЮ «КАРДАПАН»…………………………………. | 92 |
| 4.1. Обґрунтування технології одержання гранульованої маси…… | 92 |
| 4.2. Дослідження хімічної індиферентності діючих та допоміжних речовин у складі маси для інкапсулювання…………………………. | 101 |
| 4.3. Опис технологічного процесу виробництва капсул……………. | 105 |
| ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 4……………………………………………… | 109 |
| РОЗДІЛ 5. Розробка МЕТОДИК ЯКІСНОГО ТА КІЛЬКІСНОГО АНАЛІЗУ діючих речовин та ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ фармакологічних ДОСЛІДЖЕНЬ капсул «КАРДАПАН»…… | 110 |
| 5.1. Розробка методик контролю ідентифікації та кількісного визначення капсул «Кардапан»………………………………………. | 110 |
| 5.2. Вивчення стабільності препарату в процесі зберігання……….. | 121 |
| 5.3. Дослідження специфічної активності та нешкідливості препарату……………………………………………………………….. | 125 |
| 5.3.1. Дослідження специфічної дії………………………………….  5.3.2. Вивчення гострої токсичності капсул………………………… | 125  130 |
| ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 5……………………………………………… | 135 |
| ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ…………………………………………………… | 136 |
| ДОДАТКИ…………………………………………………………………… | 138 |
| СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ…………………………………. | 139 |

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

|  |  |
| --- | --- |
| АНД | – аналітична нормативна документація |
| АТ | – артеріальний тиск |
| АТФ | – аденозин трифосфосфорна кислота |
| ВЖК | – вільні жирні кислоти |
| ВООЗ | – Всесвітня організація охорони здоров’я |
| ДСТ | – Державний стандарт |
| ДТА | – диференціальнометрична крива |
| ДТГ | – диференціальногравіметрична крива |
| ДФУ | – Державна фармакопея України |
| ЕКГ | – електрокардіограма |
| ЕПГ | – електроп’єзограма |
| ЕПГ | – електроп’єзографія |
| ЄФ | – Європейська фармакопея |
| ІХС | – ішемічна хвороба серця |
| КУО | – колонієутворююча одиниця |
| ЛД | – летальна доза |
| МКЦ | – мікрокристалічна целюлоза |
| МОЗ | – Міністерство охорони здоров’я |
| НФаУ | – Національний фармацевтичний університет |
| ОПМЦ | – оксипропілметилцелюлоза |
| ПВП | – полівінілпіролідон |
| ПВС | – полівініловий спирт |
| ПСН | – підгостра серцева недостатність |
| Р | – речовина або розчин, зазначені в статті реактиви |
| СФ | – спектрофотометр |
| ТГ | – термогравіметрична крива |
| ТУ | – технічні умови |
| ТФС | – тимчасова фармакопейна стаття |
| ФС | – фармакопейна стаття |
| ФСЗ | – Фармакопейний стандартний зразок |
| цАМФ | – циклічний аденозинмонофосфат |
| ЦНС | – центральна нервова система |
| ЧСС | – частота серцевих скорочень |

**ВСТУП**

**Актуальність теми.** Хвороби системи кровообігу займають значне місце в загальній структурі смертності населення і становлять 62,2 %. Рівень інвалідності та смертності, спричинений хворобами серцево-судинної системи, свідчить про недостатню ефективність заходів, що вживаються в Україні для їх подолання. Водночас на фармацевтичному ринку України відмічається поширення асортименту за рахунок, як правило, імпортних препаратів, не доступних за ціною широким верствам споживачів.

Перспективним напрямом пошуку нових ефективних кардіотропних препаратів є створення лікарських форм комплексної дії, яким властива протиішемічна, метаболічна та антиоксидантна активність і мінімальна кількість побічних ефектів.

Переваги застосування капсул обумовлюють розширення номенклатури цих лікарських форм, які на сьогоднішній день займають до 9-12 % від загальної номенклатури готових лікарських засобів.

На сьогоднішній час активно застосовуються препарати з рослинної сировини, які мають низку переваг перед препаратами синтетичного походження:

– мала токсичність;

– м’яка фармакологічна та політропна дія на організм;

– можливість тривалого застосування без істотних побічних проявів;

– спорідненість хімічних сполук до людського організму.

Таким чином, розробка комбінованих препаратів на основі поєднання речовин рослинного та синтетичного походження з різноспрямованою фармакологічною дією у формі капсул кардіотропної дії є актуальним завданням сучасної фармації та медицини.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація виконана згідно з планами науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету («Хімічний синтез і аналіз біологічно активних речовин, створення лікарських засобів синтетичного походження», номер державної реєстрації 0103U000475; «Фармакогностичне вивчення біологічно активних речовин, створення засобів рослинного походження», номер державної реєстрації 0103U000476) та проблемної комісії «Фармація» МОЗ України.

**Мета та завдання дослідження.** Метою роботи є створення нового комбінованого лікарського препарату кардіотропної дії у формі капсул на основі поєднання речовин синтетичного та рослинного походження. Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні завдання:

* проаналізувати сучасний стан проблеми лікування серцево-судинних захворювань;
* провести дослідження технологічних та фізико-хімічних властивостей тіотриазоліну, дипіридамолу, сухих екстрактів глоду та меліси, а також отриманих на їх основі гранул для інкапсулювання;
* теоретично та експериментально обґрунтувати склад та технологію нового лікарського препарату кардіотропної дії у формі капсул;
* розробити методики контролю якісних та кількісних характеристик розробленого препарату;
* провести дослідження з визначення основних показників якості розроблених капсул та вивчення їх стабільності при зберіганні;
* провести фармакологічні дослідження по визначенню специфічної активності та безпечності препарату;
* розробити та апробувати у промислових умовах нормативно - технічну документацію (проект технологічного регламенту та АНД) на препарат.

*Об’єкти дослідження* – тіотриазолін, дипіридамол, сухі екстракти глоду та меліси, допоміжні речовини, маса для інкапсулювання та капсули на їх основі.

*Предмет дослідження* – розробка складу та технології лікарського препарату кардіотропної дії в капсулах під умовною назвою «Кардапан» на основі поєднання синтетичних та рослинних компонентів.

*Методи дослідження.* Під час виконання поставлених у роботі завдань використовували методи оцінки фізико-хімічних властивостей порошків та гранулятів (вологовміст, вологопоглинання, форма та розмір частинок), технологічних показників (плинність, кут природного укосу, насипна маса, ущільненість), дериватографічний метод для визначення температурних параметрів технологічного процесу, рентгеноструктурний метод для визначення впливу на лікарську форму механічної та термічної обробки, математичні методи (математичне планування та моделювання експерименту для оптимізації складу препарату, статистична обробка результатів), хроматографічні методи для ідентифікації та кількісного визначення діючих речовин, спектрофотометричний метод визначення суми поліфенольних сполук, методи дослідження показників якості розроблених капсул (однорідність маси, розпадання, розчинення), біологічні методи для вивчення специфічної активності та гострої токсичності препарату. Застосування цих методів дозволило об’єктивно і повно оцінити показники якості розробленого лікарського засобу на підставі отриманих експериментальних даних.

**Наукова новизна одержаних результатів**. Вперше проведено систематизоване комплексне дослідження з визначення теоретичних та практичних підходів до створення капсул кардіотропної дії на основі тіотриазоліну, дипіридамолу, сухих екстрактів глоду та меліси.

Проведено комплексне дослідження діючих речовин із вивченням усіх технологічних факторів, які впливають на процес одержання маси для інкапсулювання. За результатами фізико-хімічних, технологічних досліджень із застосуванням методу математичного планування та моделювання експерименту обґрунтовано склад багатокомпонентного лікарського засобу.

Запропоновано математичну модель процесу сушіння грануляту для інкапсулювання, яка дозволяє розраховувати кінетичні параметри сушіння аналітичним шляхом.

Доведено, що речовини хімічно не взаємодіють в багатокомпонентному препараті після термічної та механічної обробки.

Запропоновано методики ідентифікації та кількісного визначення діючих речовин за умови їх спільної наявності для створення проекту АНД.

Визначено термін зберігання капсул, які забезпечують стабільність препарату протягом двох років.

Подано заявку на одержання патента на корисну модель до ДП «Українського інституту промислової власності» № U200900341 від 19. 01. 2009 р.

**Практичне значення одержаних результатів**.Створено і запропоновано для практичної медицини новий вітчизняний препарат у формі капсул із речовинами рослинного та синтетичного походження під умовною назвою «Кардапан» для застосування в комплексній терапії серцево-судинних захворювань.

Розроблено проект аналітичної нормативної документації, проект технологічного регламенту на виготовлення капсул під умовною назвою «Кардапан». Технологію отримання та методики аналізу капсул апробовано в умовах промислового виробництва на базі ВАТ «Хімфармзавод «Червона зірка» (акт апробації від 1.10.2008 р.) [Додаток Д].

Фрагменти роботи впроваджено у навчальний процес кафедри технології органічних речовин Інституту хімічних технологій СНУ ім. Володимира Даля (м. Рубіжне) (акт впровадження від 9.10.08 р.), кафедри біологічно активних сполук, фармації і біотехнології Національного університету «Львівська політехніка» (акт впровадження від 27.09.08 р.), кафедри технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (акт впровадження від 3.10.08 р.), кафедри заводської технології ліків Національного фармацевтичного університету (акт впровадження від 27.04.09 р.) [Додатки Е, Ж, З, И].

**Особистий внесок здобувача.** Автором особисто проаналізовано та узагальнено дані літератури щодо сучасного стану фармакотерапії серцево-судинних захворювань та асортименту лікарських засобів для їх лікування; проведено комплекс досліджень з метою вибору оптимального складу та технології одержання препарату; вивчено фізико-хімічні та біофармацевтичні показники створеного препарату; розроблено методики контролю якості препарату та кількісного визначення діючих речовин в капсулах, які увійшли до проекту АНД; розроблено проект технологічного регламенту на виробництво капсул; проведено апробацію технології та методик аналізу препарату в умовах промислового виробництва; статистично оброблено, систематизовано та проаналізовано результати експериментальних досліджень.

Персональний внесок у всіх опублікованих зі співавторами працях (О.А. Рубан, В.І. Чуєшовим, О.В. Кутовой, О.С. Кухтенком та ін.) вказується за текстом дисертації.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертаційної роботи викладені й обговорені на ІІ Міжнародній науково-практичній конференції «Створення, виробництво, стандартизація, фармакоекономічні дослідження лікарських засобів та біологічно активних добавок (Харків, 2006 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції студентів та молодих вчених «Актуальні питання створення нових лікарських засобів» (Харків, 2008 р.), Всеукраїнському конгресі «Сьогодення та майбутнє фармації» (Харків, 2008 р.), першій науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні досягнення фармацевтичної технології» (Харків, 2008 р.).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 11 наукових праць, у тому числі 7 статей (5 у фахових журналах), 4 тези доповідей.

**Обсяг та структура дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 153 сторінках машинопису, складається із вступу, п’яті розділів, загальних висновків, додатків та списку використаних джерел. Список використаної літератури містить 143 джерела, у тому числі 35 іноземних авторів. Робота проілюстрована 33 таблицями та 28 рисунками. Обсяг основної частини складає 134 сторінок.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

Уперше на підставі проведених технологічних, фізико-хімічних та фармакологічних досліджень науково обґрунтовано та експериментально підтверджено раціональний склад та технологію виробництва кардіотонічного лікарського засобу у формі капсул на основі поєднання речовин синтетичного та рослинного походження.

1. Проаналізовано та узагальнено сучасні дані літератури щодо фармакотерапії серцево-судинних захворювань. Обґрунтована загальна концепція проведення досліджень з розробки складу та технології нового комбінованого препарату.

2. Досліджено фізико-хімічні й технологічні властивості діючих речовин, що дозволило обґрунтувати вибір технології одержання капсул із застосовуванням методу вологої грануляції. Результати вивчення вологовмісту, вологопоглинання порошків та їх суміші підтвердили доцільність створення препарату у формі капсул.

3. За допомогою методу математичного планування і моделювання експерименту встановлено, що одержання якісного грануляту можливе за умови застосування крохмалю картопляного (49%) як наповнювача, гелю мікрокристалічної целюлози (5%) як зволожувача. На підставі отриманих результатів встановлено оптимальний склад маси для інкапсулювання.

4. Досліджено вплив виду сушіння на мікробну чистоту одержаних гранул. Встановлено, що в технологічному процесі доцільно використовувати контактне сушіння. За допомогою термогравіметричного та математичного методів обґрунтовано вибір параметрів сушіння вологого грануляту. Встановлено, що оптимальна температура сушіння складає 60ºС, час перебігу процесу – 1,49 год.

5. Рентгеноструктурним аналізом встановлено, що під час технологічної обробки хімічні перетворення у діючих та допоміжних речовинах не відбуваються. На підставі проведених досліджень було розроблено технологію одержання капсул кардіотропної дії.

6. Розроблено методики кількісного визначення суми фенольних сполук спектрофотометричним методом. Кількісне визначення дипіридамолу та тіотриазоліну запропоновано проводити методом рідинної хроматографії. Досліджена стабільність препарату в процесі зберігання ротягом двох років.

7. Визначено показники якості капсул. На підставі проведених досліджень розроблено проект аналітичної нормативної документації на капсули «Кардапан». Розроблений препарат включено до перспективного плану розвитку підприємства на 2009 – 2010 рр.

8. Досліджена фармакологічна активність препарату. Встановлено, що лікарська форма у дозі 1,5 мг/кг виявляє кардіотропний вплив у вигляді різноспрямованої фармакологічної дії на серце та гемодинаміку. Вивчена безпечність капсул при внутрішньошлунковому введенні.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Актуальные вопросы классификации функционального состояния больных ишемической болезнью сердца / Д.М. Аронов, Б.А. Сидоренко, В.П. Лупанов и др. // Кардиология. – 1982.– № 1.– С. 5 –10.
2. Алексанян И.Ю. Исследование процессов сушки гранулированных продуктов растительного происхождения / И.Ю. Алексанян, С.Б. Попова, С.В. Синяк // Вестн. Астрах. гос. техн. ун–та. – 2004. – № 1. – С. 215–224.
3. Амосова Е.Н. Метаболическая терапия повреждений миокарда, обусловленного ишемией: Новый подход к лечению ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности / Е.Н. Амосова // Украинский кардиологический журнал. – 2000. – № 4. – С. 86–92.
4. Андреев П.В. Применение отечественных модифицированных крахмалов в химико–фармацевтической промышленности (обзор) / П.В. Андреев // Хим.–фармац. журн. – 2004. – Т.38, №8. – С. 37–41.
5. Андрианов Е.И. Метод определения структурно–механических характеристик порошкообразных материалов / Е.И. Андрианов. – М.: Химия, 1982. – 256 с.
6. Батюк В.С. Про деякі проблеми створення та виробництва лікарських засобів в Україні / В.С. Батюк // Фармац. журн .– 1994. – № 3 .– С. 3–6.
7. Белоконь И.Ф. Влияние вспомогательных веществ на противомикробную активность / И.Ф. Белоконь // Фармаком. – 2004. – №.2.– С. 101–104.
8. Беляев Е.Ю. Новые медицинские материалы на основе модифицированных полисахаридов (обзор) / Е.Ю. Беляев // Хим.–фармац. журн.– 2000.– Т.34, №11.– С. 36–41.
9. Болтаревич З.І. Народна медицина українців / З.І. Болтаревич.– К.: Наук. думка, 1990.– 230 с.
10. Вiзiр А.Д. Новий антиоксидант тiотриазолiн у комплексному лiкуваннi хворих на хронiчну iшемiю серця / А.Д. Вiзiр, З.С. Григор’єва, С.В. Поливода //Лiки.– 1994.– № 5–6.– С. 80–84.
11. Васильев А.Н. Кардиметаболическая терапия ИБС / А.Н. Васильев, Н.Н. Стрельцова, Ю.Н. Сенаторов // Клінічна фармація.– 2004.– №4.– С. 59–62.
12. Вивчення впливу природи допомiжних речовин на властивостi таблеток тіотриазолiну з пірацетамом / Л.І. Кучеренко, Б.С. Зiменковський, Т.А. Грошовий, І.Ф. Беленічев // Актуальнi питання фармац. та мед. науки та практики : зб. – Запорiжжя, 2002. – Вип. VIII. – С. 93–100.
13. Вивчення фізико–хімічних і фармакотехнологічних властивостей порошків, які володіють кардіотонічною дією / І.В. Ковалевська, О.А. Рубан, В.І. Чуєшов, І.В. Сайко // Запорожский мед. журн.– 2008.– №3.– С. 124 – 127.
14. Визир А.Д. Влияние тиотриазолина на состояние кардиогемодинамики у больных ишемической болезнью сердца с явлениями недостаточности кровообращения / А.Д. Визир, А.Е. Березин, О.В. Крайдашенко // Украинский кардиологический журнал. – 1996. – № 4. – С. 15–17.
15. Визир А.Д. Отчет о клиническом испытании препарата «тиотриазолин» / А.Д. Визир; Фарм. комитет МЗ Украины.– Запорожье, 1993.– 8 с.
16. Виноградов В.М. Лекарственные растения в лечении заболеваний сердечнососудистой системы / В.М. Виноградов, В.К. Мартынов, В.В. Чернакова.– Л.: Ленингр. орг. о–ва "Знание" РСФСР, 1991.– 144 с.
17. Воробьева Н.В. Номенклатура лекарственных средств в капсулах / Н.В. Воробьева, С.Н. Егорова, Т.Н. Галиуллина // Новая аптека. Директор аптеки. – 2004. – № 2. – С. 64–72.
18. Воронков Л.Г. Хроническая сердечная недостаточность: механизмы, стандарты диагностики и лечения / Л.Г. Воронков, В.Н. Коваленко, Д.В. Рябенко.– К.: Морион, 1999.– 128 с.
19. Гажев Б.Н. Лечение атеросклероза и ишемической болезни сердца / Б.Н. Гажев, Т.А. Виноградова.– СПб.: ИД МиМ, 1996.– 23с. (Серия: "Домашняя фитотерапия").
20. Гажев Б.Н. Лечение гипертонической болезни и других артериальных гипертензий / Б.Н. Гажев, Т.А. Виноградова.– СПб.: ИД МиМ, 1997.– (Серия: "Домашняя фитотерапия").
21. Газохроматографiчне визначення тiотриазолiну в таблетках тiотриазолiну / Л.В. Вронська, Л.І. Кучеренко, Л.О. Лебединець, В.П. Георгієвський // Актуальнi питання фармацевтичної та медичної науки та практики. – Запорiжжя, 2000. – Вип. VI. – С. 17–23.
22. Гарник Т.П. Проблеми фітотерапії / Т.П. Гарник // Фітотерапія в Україні.– 1998.– №1.– С. 2–3.
23. Георгиевский В.П. Физико–химические методы анализа биологически активных веществ растительного происхождения / В.П. Георгиевский, Н.А. Казаринов, М.О. Каррыев.– Ашхабад: “Ылым”, 1976.– 240 с.
24. Георгиевский Г.В. Биологическая активность производных 1,2,4–триазола / Г.В. Георгиевский // Фармаком.– 2006.– № 3.– С. 33 – 35.
25. Геруш О.В. Реальні ефекти тіотриазоліну : метод. рек. / О.В. Геруш, Р.Б. Косуба, О.Р. Піняжко. – К., 2003. – 21 с.
26. Голиков А.П. Свободнорадикальное окисление и сердечно–сосудистая патология: коррекция антиоксидантами / А.П. Голиков, С.А. Бойцов, В.П. Михин // Лечащий врач. – 2003. – № 4. – С. 70–74.
27. Горчакова Н. Кардіпротектори: перспективи досліджень / Н. Горчакова // Вісник фармакології та фармації.– 2005.– №11.– С. 2–7.
28. Горчакова Н.А. Антиоксидантные средства, необходимая компонента комплексной фармакотерапии / Н.А. Горчакова, С.А. Олейник, Е.Г. Гаркавая // Фитотерапия в Украине.– 2000.– № 1.– С. 7–12.
29. Грабарець М.О. Фітотерапія / М.О. Грабарець, В.Г. Западню.– К.: Вища шк., 1987.– 317 с.
30. Губергриц А.Я. Лекарственные растения Донбасса / А.Я. Губергриц, Н.И. Соломченко.– Донецк: Донбасс, 1990.– 280 с.
31. Державна Фармакопея України / Державне підприємство “Науково–експертний фармакопейний центр”.– 1–е вид. – Х.: РІРЕГ, 2001.– 556с.
32. Державна Фармакопея України / Державне підприємство “Науково–експертний фармакопейний центр”.– 1–е вид., допов. 2. – Х.: РІРЕГ, 2008. – 620с.
33. Дзяк Г. Хроническая сердечная недостаточность: современные представления / Г. Дзяк, Л. Ваcильева, А. Ханюков // Журн. Doctor.– 2001.– № 4.– С. 7–11.
34. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) // под. ред. О.В. Стефанова – К.: Авіцена, 2001., – С. 84 – 90.
35. Допоміжні речовини та їх застосування в технології лікарських форм : довід. посіб. / Ф. Жогло, В. Возняк, В. Попович, Я. Богдан.– Львів: “Центр Європи”, 1996.– 95 с.
36. Дослідження стабільності лікарської форми у вигляді гранул на основі таурину та рослинних екстрактів / Р.О. Пашнева, М.О. Казарінов, С.М. Шевченко та ін. //Вісник фармації. – 1997.– №2 (16).– С. 10–12.
37. Дрёмова Н.В. Современный фармацевтический рынок: Состояние и тенденции развития / Н.В. Дрёмова // Фармація.– 1998.– №4.– С. 57–59.
38. Дунаев В.В. Применение нового кардиопротекторного средства тиотриазолина в терапии ишемической болезни сердца у лиц старшего возраста / В.В. Дунаев, О.В. Крайдашенко, А.Е. Березин // Экспериментальная и клиническая фармакология.– 1996.– №1.– С. 21–24.
39. Езерский М.Л. Основные характеристики порошкообразных материалов и методы их измерения / М.Л. Езерский.– М.,1989.– 47с.
40. Заугольников С.Д. Єкспрессные методы определения токсичности и опсности химических веществ / С.Д. Заугольников, М.М. Коченов, А.О. Лойт  Ленинград. – «Медицина». – 1978. – 184с.
41. Зіменковський Б.С. 4–Тіазолідони. Хімія, фізіологічна дія, перспективи : моногр. / Б.С. Зіменковський, Р.Б. Лесик.– Вінниця: НОВА КНИГА, 2004. – 106с.
42. Зупанець І.А. Раціональна фармакотерапія хронічної серцевої недостатності / І.А. Зупанець, О.М. Корж // Клінічна фармація.– 2002.– №1.– С. 38–42.
43. Информационное обеспечение для идентификации фенольных соединений растительного происхождения в обращенно–фазовой ВЭЖХ. Флавоны, флавонолы, флаваноны и их гликозиды / В. М. Косман, И. Г. Зенкевич // Растительные ресурсы. – 1997.– Т. 33, №2. – С. 14–26.
44. Исследование органических кислот в некоторых представителях рода боярышник / Н.Ф. Гончаров, М.А. Карнафель, А.В. Пшеничных, О.Г. Мельникова // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции : сб. науч. тр. – Пятигорск, 2007. – Вып. 62.– С. 36–38.
45. Іванов Д.О. Вплив наповнювачів на якість таблеток індометацину / Д.О. Іванов, В.І. Чуєшов, М.М. Слободянюк // Вісник фармації.– 2000.– №1(21).– С.58–60.
46. Каграманова К.А. Изучение уровня микробиологической чистоты лекарственного растительного сырья и изготовленных из него отваров и настоев / К.А. Каграманова, О.В. Гунар // Фармация.– 1992.– №6.– С. 24–26.
47. Кардиопротекторы / И.С. Чекман, Н.А. Горчакова, С.Б. Французова и др.– К., 2003.– 204 с.
48. Карнаух С.Є. Маркетингові дослідження ринку антиаритмічних лікарських препаратів / С.Є. Карнаух, Д.Ю. Лисенко, Л.I. Кучеренко // Актуальнi проблеми фармацевтичної науки та практики : матерiали мiжрегiональної наук.–практ. конф. – Запорiжжя, 1995. – 177.
49. Касаткин А.Г. Основные процессы и аппараты химической технологии / А.Г. Касаткин.– М., 1971. – С. 643–651.
50. Кемертелидзе Э.П. Физико–химические методы анализа некоторых биологически активных веществ растительного происхождения / Э.П. Кемертелидзе, В.П. Георгиевский.– Тбилиси: Мицениереба, 1976.– 224 с.
51. Кивман Г.Я. Проблемы нормирования микробиологической чистоты лекарственного растительного сырья / Г.Я. Кивман, Т.А. Шуб, В.С. Чудаева // Хим.–фармац. журн.– 1994.– Т.28, №6.– С. 60–63.
52. Кирик С.Д. База дифракционных стандартов ВТСП / С.Д. Кирик, С.А. Дубкова, Е.В. Елистратова. – Красноярск : Препринт, 1990.– 197с.
53. Киселев Т.Л. Разработка методологических подходов к созданию лекарственных средств природного происхождения на основе опыта традиционной медицины России : автореф. дис… д-ра фармац. наук / Т.Л. Киселев.– СПб, 2000.– 44 с.
54. Клиническое применение тиотриазолина в терапии / И.А. Мазур, Н.А. Волошин, И.С. Чекман и др. // Сучасна гастроентерологія. – 2006. – №1. – С. 71–74.
55. Ковалевська І.В Обґрунтування технології одержання гранул з рослинними екстрактами / І.В. Ковалевська, О.А. Рубан, В.І. Чуєшов // Фармацевтична технологія. Історія розвитку та погляд у майбутнє : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 26 листоп. 2008 р.– Х.: НФаУ, 2008. – С. 174 – 178.
56. Ковалевська І.В. Визначення параметрів режиму сушіння гранул з рослинними екстрактами в комбінації з синтетичними речовинами /  
    І.В. Ковалевська, О.А. Рубан, А.М. Чернов // Фармаком. – 2009. − № 1. – С. 78 – 82.
57. Ковалевська І.В. Визначення технологічних параметрів одержання капсул з рослинними екстрактами / І.В. Ковалевська, О.А. Рубан, О.В. Кутова // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2009. – № 1 (4). – С. 22–25.
58. Ковалевська І.В. Дослідження технології отримання гранул з рослинними екстрактами методом вологої грануляції / І.В. Ковалевська, О.А. Рубан, В.І. Чуєшов // Фармацевтичний журнал. – 2008. – № 6. – С. 103 – 106.
59. Ковалевська І.В. Оптимізація складу гранул для інкапсулювання / І.В. Ковалевська, О.В. Кутова, О.А. Рубан, О.В. Шаповалов // Сучасні досягнення фармацевтичної технології : матеріали І наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 20 - 21 листоп. 2008 р.– Х. : Вид-во НФаУ, 2008. – С. 66.
60. Ковалевська І.В. Пошук нових лікарських засобів для лікування захворювань серцево-судинної системи / І.В. Ковалевська, О.А. Рубан, В.І. Чуєшов // Актуальні питання створення нових лікарських засобів : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. студ. та мол. вчених, 16–17 квіт. 2008 р.– Х.: Вид-во НФаУ, 2008. – С. 133.
61. Ковалевська, I.В. Термографiчне дослiдження лiкарських порошкiв кардiотонiчної дiї / I.В. Ковалевська, О.А. Рубан, В.I. Чуєшов // Сьогодення та майбутнє фармацiї : тез. доп. Всеукр. конгр., м. Харкiв, 16-19 квiт. 2008 р.- Х., 2008.- С. 268.
62. Компендиум 2001/2002 – лекарственные препараты / под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторов.– К.: МОРИОН, 2001.– 1536 с.
63. Королев Д.В. Определение дисперсного состава порошков микроскопическим методом : метод. указ. к лабораторной работе / Д.В. Королев, В.Н. Наумов, К.А. Суворов.– СПб.: ГОУ ВПО СПбГТИ(ТУ), 2005.– 41 с.
64. **Королев Д.В. Определение физико-химических свойств компонентов и смесей дериватографическим методом :** метод. указ. к лабораторной работе / Д.В. Королев, К.А. Суворов.– СПб.: СПбГТИ(ТУ), 2003.– 33 с.
65. Кузнецова Г.А. Качественный рентгенофазовый анализ : метод. указ. / Г.А. Кузнецова.– Иркутск: Наука, 2005 – 27с.
66. **Кузьмин Н.М.** Микроволновая пробоподготовка / **Н.М. Кузьмин, И.В.** **Кубракова //** Журн. аналитической химии.– 1966.– Т.51, №1.– С. 44–48.
67. Кучеренко Л.І. Порівняльна оцінка допоміжних речовин при отриманні таблеток тіотриазоліну прямим пресуванням / Л.І. Кучеренко, Т.А. Грошовий // Наука і соціальні проблеми суспільства: медицина, фармація, біотехнологія : зб. наук. ст. – Х., 2003. – С. 178.
68. Лавренова Г.В. Фитотерапия : в 2–х ч. / Г.В. Лавренова.– СПб.: Диамант, Золотой век, СМИО Песс, 1996.– ч.1.– 478 с., ч.2.– 478 с.
69. Лекарственные препараты в России : справ. – М.: АстраФармСервис, 2000.– 1067с.
70. Мiсце тiотриазолiну серед кардiопротекторних препаратiв / С.Є. Карнаух, М.О. Кривець, Л.I. Кучеренко, В.О. Кiсельова // Актуальнi проблеми фармацевтичної науки та практики : матерiали мiжрегiональної наук.–практ. конф. – Запорiжжя, 1995. – С. 178.
71. Мазур Н.А. Основы клинической фармакологии и фармакотерапии в кардиологии / Н.А. Мазур.– М., 1988.– 197 с.
72. Малая Л. Лечение ХСН: современное состояние и перспективы / Л. Малая, А. Жмуро // Журн. Doctor.– 2001.– № 4.– С. 18–27.
73. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень / Т.А. Грошовий, В.П. Марценюк, Л.І. Кучеренко та ін.– Тернопіль, ТДМУ, «Укрмедкнига», 2008. – 368 с.
74. Микробиологическая чистота – показатель качества готовых лекарственных форм / А.И. Кобзарь, А.И. Гризодуб, Н.З. Деркач, Т.П. Скубко // Фармаком.– 1995.– №11–12.– С. 8–12.
75. Микробная чистота нестерильных лекарственных средств и пути ее повышения / П.П. Барашев, В.Ю. Василевская, Г.Я. Кивман, В.И. Трофимов // Химико–фармацевтическая промышленность. Обзорная информация.– М.: ЦБНТИ Мин.мед.пром–сти, 1985.– Вып. 1.– 32 с.
76. Моррисон С. Химическая физика поверхности твердого тела / С. Моррисон.– М.: Мир, 1980.– 488 с.
77. Нарушение агрегационных свойств крови у больных стабильной стенокардией и их коррекция дипиридамолом / И.В. Летик, Н.П. Косенко, В.Д. Макуха и др. // Острая и хроническая коронарная недостаточность.– Х., 1998.– С. 86–89.
78. Неведома И.Н. Расшифровка рентгенограмм порошков / И.Н. Неведома.– М.: Металлургия, 1975.– 364с.
79. Никитюк В.Г. Современное состояние и перспективы развития в Украине производства препаратов в форме желатиновых капсул / В.Г. Никитюк, Н.А. Шемет // Фармаком.– 1999.– №5.– С. 6–9.

## **Никітюк В.Г.** Місце капсульованих препаратів серед номенклатури лікарських засобів. Їх розвиток в Україні / **В.Р. Никітюк, Н.А. Шемет** // Провизор.– 1999.– № 5.– С. 39 – 41.

1. Николаенко Е.Я. Применение курантила для коррекции реологических нарушений у больных с хронической сердечной недостаточностью / Е.Я. Николаенко, А.Н. Корж, С.З. Лурье // Український медичний часопис. – 2000. – №2 (16). – С. 41 – 47.
2. Определение продолжительности процесса сушки / О.В. Кутова, А.М. Чернов, І.В. Ковалевська, К.А. Чернов // Створення, виробництво, та стандартизацiя та фармакоекономiчнi дослiдження нових лiкарських засобiв та бiологiчно активних добавок : тез. доп. II Мiжнар. наук.-практ. конф., м. Харкiв, 12-13 жовт. 2006 р.– Х., 2006. – С. 165.
3. Оптимизация состава многокомпонентной лекарственной смеси / О.В. Кутовая, И.В. Ковалевская, А.В. Шаповалов, Н.Б. Маркова // Вісник Національного технічного університету «Харківський політехнічний інститут» : зб. наук. пр. тематичний вип. «Хімія, хімічна технологія та екологія». – 2008. – № 39. – С. 144 – 148.
4. Оптимизация состава смеси кардиотонического действия / И.В. Ковалевская, О.В. Кутовая, А.В. Шаповалов, А.Н. Чернов // Сьогодення та майбутнє фармацiї : тез. доп. Всеукр. конгр., м. Харкiв, 16-19 квiт. 2008 р.– Х., 2008.– С. 267.
5. Пашнева Р.О. Розробка та дослідження твердих лікарських форм серцево – судинної дії : автореф. дис. … канд. фармац. наук. / Р.О. Пашнева. – Х., 1997 . – 18 с.
6. Перспективи створення нових лікарських засобів для лікування захворювань серцево–судиної системи / І.В. Ковалевська, О.А. Рубан, В.І. Чуєшов та ін. // Вісник фармації.– 2008.– № 3 (55)– С. 50–52.
7. Пояркова А.И. Боярышник–Crataegus L. / А.И. Пояркова // Флора СССР.– М.–Л,. Изд–во АН СССР, 1939.– Т. 9.– С. 416.
8. Применение тиотриазолина в комплексном лечении больных ИБС с постинфарктным и атеросклеротическим кардиосклерозом, осложненным мерцательной аритмией / Б.Н. Безбородько, О.В. Величко, В.Г. Косовский, И.А. Мазур // Актуальні питання фармацевтичної науки та практики : матеріали наук.–практ. конф.– Запорожье, 1995.– С. 43–44.
9. Пробоподготовка в микроволновых полях. Теория и практика / пер. с англ.; под ред. **Г.М. Кингстона, Л.Б. Джесси.** – М.: Мир, 1991.– 350 с.
10. Промышленная технология лекарств : учеб. : в 2–х т., Т.1 / под. ред. В.И. Чуешова.– Х.: МТК – Книга, 2002.– 558 с.
11. Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции : сб. науч. тр. / под ред. Е.Н. Вергейчика, Н.Н. Каревой; Пятигорская ГФА, Санкт–Петербургская ГХФА. – Пятигорск, 2007. – Вып. 62. – 797 с.
12. Сидоренко Т. Будем здоровы 2003: рынок лекарственных средств / Т. Сидоренко // Бизнес. – 2003. – №18(537). – С. 82–85.
13. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России.– М.: АстраФармСервис, 2004.– 1488 с.
14. Стан здоров’я народу України у зв’язку із хворобами системи кровообігу та можливі шляхи його покращання. Аналітично–статистичний посібник для лікарів кардіологів, ревматологів, терапевтів загальної практики / за ред. В.М. Коваленка.– К., 2004.– 124 с.
15. Сумм Б.Д. Физико-химические основы смачивания и растекания / Сумм Б.Д., Горюнов Ю.В. .– М.: Наука, 1979. – 136 с.
16. Сычев О.С. Руководство Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с фибрилляцией предсердий / О.С. Сычев // Укр. мед. вісн.– 2007.– № 3.– C. 5–11.
17. Тиотриазолин в комплексном лечении функциональных заболеваний сердечно–сосудистой системы у детей и подростков / Л.Н. Боярская, В.И. Мазур, И.В. Солодова и др. // Провизор. – 2003. – № 6. – С. 22–23.
18. 4–Тіазолідони. Сучасне трактування відомої групи біологічно активних сполук як потенційних лікарських засобів / Б.С. Зіменковський, Р.Б. Лесик, О.Р. Піняжко та ін. // Ліки. –2004. – №3–4.– С. 52–62.
19. Tиотриазолин: фармакологические аспекты и клиническое применение / И.А. Мазур, Н.А. Волошин, И.С. Чекман и др.– Запорожье, 2005.– 146 с.
20. Тишкин В.С. Отчет об экспериментальном исследовании антиангинальной и антиаритмической активности препарата тиотриазолин / В.С. Тишкин, Е.Г. Береговая; Фармкомитет МЗ Украины.– Запорожье, 1992.– 8с.
21. Трунов В.К. Рентгенофазовый анализ / В.К. Трунов, Л.М. Ковбой.– М.: Изд–во московского ун–та, 1976. –234с.
22. Фитохимия в Украине – итоги и перспективы / В.П. Георгиевский, С.И. Дихтярев, Ю.И. Губин и др. // Фармаком.– 1999.– № 3–4.– С. 39–43.
23. Фролов Ю.Г. Курс коллоидной химии. Поверхностные явления и дисперсные системы / Ю.Г. Фролов.– М.: Химия, 1982.– 400 с.
24. Чекман I.С. Клiнiчна фiтотерапiя / I.С. Чекман.– К., "А.С.К.", 2003.– 552с.
25. Чекман И.С. Препараты метаболического типа действия в кардиологии / И.С. Чекман, Н.А. Горчакова // Лікування та діагностика. – 2003.– №4.– С. 50–56.
26. Черепанов С.К. Свод дополнений и изменений к «Флоре СССР» (тт. I–XXX) / С.К. Черепанов.– Л.: Наука, 1973.– С. 314.
27. Ярних Т.Г. Технологічні дослідження твердої лікарської форми з янтарною кислотою та обніжжям бджолиним / Т.Г. Ярних, О.С. Данькевич, М.В. Лелека // Вісник фармації.– 1998.– №1(17).– С. 59.
28. Ясницкий Б.Г. Вспомогательные химико–фармацевтические вещества. Состояние и пути дальнейшего развития / Б.Г. Ясницкий, В.А. Оридорога // Фармаком.– 1993.– №1.– С. 9 – 13.
29. Antibrombotic and Tbrombolytic Tberapy for Iscbemic Stroke / G.W. Alberts, J.D. Easton, R.L. Sacco // Cbest.– 1998.– Vol. 114, № 3.– Р. 683–698.
30. Anxiolytic effects of a combination of Melissa officinalis and Valeriana officinalis during laboratory induced stress / D.O. Kennedy, W. Little, C.F. Haskell et al. // Phytother Res.– 2006.– Vol. 20, № 4. – P. 96–102.
31. Bear R.S. The Significance of the V X–Ray Diffraction Patterns of Starches / R.S. Bear // J. Am. Chem.Soc.– 1942.– Vol. 64, № 4.– Р. 1388–1391.
32. Characterization of C–glycosylflavones from Dissotis rotundifolia by Liquid Chromatography–UV Diode Array Detection — Tandem Mass Spectrometry / G. Rath, A. Toure, M. Nianga, J.l. Wolfender // Chromatographia.– 1995.– Vol. 41, № 5/6.– P. 332–342.
33. Chlabicz J. Studies on substances of plant origin with anticipated cyto– and oncostatic activity. Part 1: The influence of water extracts from Melissa officinalis on the protein biosynthesis in vitro / J. Chlabicz, A. Rozanski, W. Galasinski // Pharmazie.– 1984.– Vol. 39, № 11.– Р. 770.
34. Chlabicz J. The components of Melissa officinalis L. that influence protein biosynthesis in–vitro / J. Chlabicz, W. Galasinski // J. Pharm. Pharmacol.– 1986.– Vol. 38, № 11.– Р. 791–794.
35. Comparative effects of low–dose versus high–dose lisinopril on survatal and major events in chronic heart failure: the Assesment of Treatment with Lizinopril and Survival study (ATLAS) / M. Packer, P. Poole–Wilson, P. Armstrong et al. // Eur. Heart J.– 1998.– Vol. 19, № 4.– P.142.
36. Controlled trial of dipyridamole in cerebral vascular disease / A.R. Hawley, G. Rowley, W.J. Lough et al. // Br Med J.– 1969.– Vol.1.– Р. 614–615.
37. Eflect of extracts of St. John’s wort (Hypericum perforatum L.) and lemon balm (Melissa officinalis L.) herbs on local graft versus host reaction and production of anti–SRBC antibodies / E. Skopinska–Rуzska, H. Rzadkowska–Bodalska, W. Olechnowicz–Stepien et al. // Bull. Pol. Acad. Sci.: Biol. Sci.– 1991.– Vol. 39, № 3.– P.257–266.
38. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology / Ed. J. Swarbrick, J.C. Boyalan. – 2–ed. – New–York, Dasel: Marcel Dekker, Inc., 2002. – Vol. 3. – P. 2654 – 2668.
39. European Pharmacopeia / 4–th ed. – Strasbourg: Council of Europe, 2001. – 2416 p.
40. Houghton M.E. Microscopic characterization of particle size and shape: an inexpensive and versatile method / M.E. Houghton, G.E. Amidon // Pharm. Res.– 1992.– № 9.– P. 856 – 863.
41. Hovard S.A. Profile fitting of Powder Diffraction Patterns / S.A. Hovard, K.D. Preston // Modern Powder Diffraction – Reviews in Minerology. – 1989. – Vol. 20, № 4. – P. 217 –275.
42. HPLC of honey flavonoids / F.A. Tomasbarberan, M.A. Blazquez, C. Garciaviguera, F. Tomaslorente // J. of Chrom.– 1993.– Vol. 634.– Р. 41–46.
43. Igloe M.C. Treatment of angina pectoris with dipyridamole; a doubleblind study / M.C. Igloe //J. Am. Genat. Soc.– 1970.– Vol. 18, № 2 . – P. 233–241.
44. Insight into cytoprotection with methabolic agents / A. Cargnoni, E. Pasini, C. Ceconi et al. // Eur Heart J. – 1999. – Vol. 1, № 1.– P. 40–48.
45. Kontny M.J. “Gelatin capsule brittleness as a function of relative humidity at room temperature” / M.J. Kontny, C.A. Mulski // Int. J. Pharm.– 1989.– Vol. 54, № 2. – P. 79–85.
46. Kurt H. Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie: mit einer Einführung in die Biopharmazie / H. Kurt.– Stuttgart: Wiss. Verl., 2002. – 486p.
47. Lee L. Metabolic manipulation in ischaemic heart disease, a novel approach to treatment / L. Lee, J. Horowitz, M. Frenneaux // Eur Heart J. – 2004. – Vol. 25, № 3. – P. 634–641.
48. Manufactoring of Gelatin Capsules. Capsule Technology International.– Montreal, 1992.– 17 p.
49. Melissa officinalis extract in the treatment of patients with mild to moderate Alzheimer's disease: a double blind, randomised, placebo controlled trial / S. Akhondzadeh, M. Noroozian, M. Mohammadi et al. // J Neurol Neurosurg Psychiatry.– 2003.– Vol.74, № 7.– Р. 863–66.
50. Melissa officinalis L. essential oil: antitumoral and antioxidant activities / A.C. Sousa, D.S. Alviano, A.F. Blank et al. // J Pharm Pharmacol.– 2004.– Vol. 56 № 5.– P. 677–81.
51. Metabolic remodeling of the failing human heart: the cardiac burn–out syndrome / M. van Bilsen, P.J. Smeets, A.J. Gilde et al. // Cardiovasc. Res. – 2004. – Vol. 61, № 2. – P. 218–226.
52. Mulkens A. Flavonoids of the leaves of Melissa officinalis L. / A. Mulkens, I. Kapetanidis // Pharm. Acta Helv.– 1987.— Vol. 62, № 1.— Р. 19–22.
53. Pagani S. Dipyridamole administration in insulindependent diabetes with background rethinopathy: a 36–month follow–up. / S. Pagani // Curr.Ther.Res.– 1989.– Vol. 45, № 2.– P. 469–475.
54. Pišek R. Macroscopic physical properties of powders and granules / R. Pišek // Farm. vestn. – 2003. – Vol. 54. – Р. 327–328.
55. Spinella M. The importance of pharmacological synergy in psychoactive herbal medicines / M. Spinella // Altern Med Rev.– 2002.– Vol. 7, № 2.– P. 130–37.
56. Stegermann S. Hard gelatin capsules today – and tomorrow / S. Stegermann.– 2–ed.– Bornem, 2002. – 23 p.
57. Structural dependence of flavonoid interactions with Cu2+ ions: implications for their antioxidant properties / Hicham Khodr, Robert C. Hider, Catherine A. Jonathan E. Brown, Riceevans // J. Biochem.– 1998.– Vol. 330, № 4 .– P. 1173–1178.
58. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibition mitochondrial long chain 3–ketoacyl coenzyme A thiolase / P.F. Kantor, A. Luclen, R. Kozak et al. // J. Circ. Res. – 2000. – Vol. 86, № 5. – P. 580–588.
59. The aromatic and polyphenolic composition of lemon balm (Melissa Officinalis L. subsp. Officinalis) tea / A.P. Carnat, A. Carnat, D. Fraisse et al. // Pharm Acta Helvetiae.– 1998.– Vol. 72, № 5 .– P. 301–305.
60. The place of dipyridamole in modem cardiology: The benefits of 38 years experience: The proc. of a symp. At the XI–th World congr.of cardiology.– New–York, 1990.– 99 p.
61. Thoma K. Enteric coated hard gelatin capsules / K. Thoma, K. Bechtold.– Bornem, 1986.– 16 р.
62. Ventura–Clapier R. Energy metabolism in heart failure / R. Ventura–Clapier, A. Garnier, V.Veksler // J. Physiol. – 2004. – Vol. 556, № 1. – P. 1–13.
63. Weber G. Investigation of Cu (II) cate–chin interactions by means of liquid–chromatography with electrochemical detection / G. Weber // Anal. Chim. Acta.– 1990.– Vol. 232. – Р. 377–383.

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