# МІНІСТЕРСТВО охорони ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

# ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО

# "ДЕРЖАВНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ"

|  |  |
| --- | --- |
|  | На правах рукопису |

## АЛМАКАЄВА ЛЮДМИЛА ГРИГОРІВНА

|  |  |
| --- | --- |
|  |  УДК 615.456+615.452.2]:547.466.07+661.12.02 |

**РОЗРОБКА СКЛАДУ І СТАНДАРТИЗАЦІЯ ТЕХНОЛОГІЇ ПАРЕНТЕРАЛЬНИХ ТА РІДКИХ ОРАЛЬНИХ**

**ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА ОСНОВІ АМІНОКИСЛОТ**

15.00.03 – стандартизація та організація

виробництва лікарських засобів

**Дисертація**

на здобуття наукового ступеня

доктора фармацевтичних наук

|  |  |
| --- | --- |
|  | Науковий консультантГЕОРГІЄВСЬКИЙ ВІКТОР ПЕТРОВИЧдоктор фармацевтичних наук,член-кор. НАН України |

Харків -2008

**ЗМІСТ**

 С.

|  |  |
| --- | --- |
| ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.......................................................... | 11 |
| ВСТУП.........……..........…………………………..……………………….. | 12 |
| РОЗДІЛ 1. СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ СТВОРЕННЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНИХ І ОРАЛЬНИХ РІДКИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА ОСНОВІ АМІНОКИСЛОТ |  19  |
| 1.1. Роль амінокислот в організмі людини | 19 |
| 1.2. Обгрунтування необхідності розробки лікарських засобів на основі L-аргініну та його солей  | 20 |
|  1.2.1. Вплив L-аргініну на функціональні системи організму | 20 |
|  1.2.2. Лікарські засоби на основі L-аргініну  | 28 |
| 1.3. Обгрунтування необхідності розробки лікарських засобів на основі солей кислоти аспарагінової  | 32 |
| 1.4.Обгрунтування необхідності розробки лікарських засобів на основі солей кислоти глутамінової  | 38 |
| 1.5.Обгрунтування необхідності розробки лікарських засобів на основі таурину | 41 |
| 1.6. Обгрунтування необхідності розробки лікарських засобів на основі кислоти бурштинової  | 45 |
| 1.7. Сучасний стан технології отримання парентеральних і рідких оральних лікарських засобів | 49 |
|  1.7.1. Значення рН середовища при створенні парентеральних і оральних рідких лікарських засобів | 52 |
|  1.7.2. Застосування допоміжних речовин при створенні лікарських засобів | 53 |
|  1.7.3. Упаковка для парентеральних і оральних рідких лиікарських засобів | 56 |
| Висновки | 59 |
| **РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ** | 61 |
| 2.1. Вибір загальної методології досліджень | 61 |
| 2.2. Вибір об'єктів досліджень | 63 |
| 2.3. Фізико-хімічні властивості основної сировини для одержання парентеральних і оральних рідких ЛЗ на основі амінокислот | 71 |
| 2.4. Фізико-хімічні властивості допоміжних речовин, використаних при розробці складу і технології парентеральних і оральних ЛЗ | 75 |
| 2.5. Визначення показників якості парентеральних лікарських засобів на основі амінокислот | 78 |
| 2.6. Визначення речовин у розчинах на основі амінокислот, що виявляються нінгідрином | 79 |
| 2.7. Кількісне визначення діючих і допоміжних речовин у парентеральних розчинах на основі амінокислот | 81 |
|  2.7.1. Кількісне визначення кислоти глутамінової і аргініну в лікарському засобі "Глутаргін®" | 82 |
| 2.7.2. Кількісне визначення кислоти глутамінової і аргініну в лікаському засобі "Глутарсол®" | 85 |
| 2.7.3. Кількісне визначення кальцію глюконату та таурину в лікарському засобі "Кальцію глюконат Н.С", розчин для ін′єкцій" | 85 |
| 2.7.4. Кількісне визначення калій-іону, натрій-іону, хлорид-іонів в лікарському засобі " Глутарсол®" | 87 |
| 2.7.5. Кількісне визначення діючих компонентів в лікарському засобі "Таурикам®", розчин для інфузій | 88 |
| 2.7.6. Кількісне визначення вмісту D-сорбіту в ЛЗ "Таурикам®"та "Глутарсол®", розчини для інфузій | 88 |
|  2.7.7. Кількісне визначення аргініну гідрохлориду в лікарському засобі "Тівортін®"  | 88 |
|  2.7.8. Кількісне визначення діючих речовин в лікарському засобі "Кардіоаргін-Здоров`я®", розчин для ін’єкцій | 89 |
| 2.8. Визначення осмолярності та осмоляльності в лікарських засобах для інфузій  | 91 |
| 2.9. Методика визначення впливу фільтруючих матеріалів на парентеральні розчини на основі амінокислот | 92 |
| 2.10. Визначення якості оральних розчинів на основі амінокислот | 92 |
| 2.11. Кількісне визначення діючих і допоміжних речовин в оральних розчинах на основі амінокислот | 93 |
|  2.11.1. Кількісне визначення діючих і допоміжних речовин у лікарському засобі "Тівортін® аспартат", розчин для орального застосування | 93 |
|  2.11.2. Кількісне визначення діючих речовин у лікарському засобі "Кардіоаргін-Здоров`я®", сироп | 98 |
| 2.12. Визначення ефективності антимікробних консервантів в розчині "Тівортін® аспартат" та сиропі "Кардіоаргінін-Здоров´я®" | 100 |
| 2.13. Визначення органолептичних показників якості в оральних розчинах на основі амінокислот | 100 |
| Висновки | 101 |
| РОЗДІЛ 3. ТЕОРЕТИЧНЕ ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ПАРЕНТЕРАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА ОСНОВІ СОЛЕЙ АМІНОКИСЛОТ З|із| КАТІОНАМИ МЕТАЛІВ (К +, Mg2+|, Ca2+|) | 103 |
| 3.1. Дослідження фізико-хімічних і технологічних властивостей кислот аспарагінової|, глутамінової| та їх солей | 103 |
|  3.1.1. Вивчення дисоціації кислот аспарагінової і глутамінової та можливі шляхи їх деструкції | 103 |
|  3.1.2. Вивчення стабільності кислот аспарагінової та глютамінової в розчинах | 108 |
| 3.2 Обґрунтування способу одержання парентеральних лікарських засобів на основі кислот |аспарагінової та глутамінової, вибір допоміжних речовин, що забезпечують стабільність лікарських засобів | 110 |
|  3.2.1. Розробка кількісного складу лікарських засобів  | 110 |
|  3.2.2. Розрахунок ступеня дисоціації кислот аспарагінової та глутамінової у залежності від рН середовища | 112 |
|  3.2.3. Розрахунок молярної концентрації неіонізованої форми кислоти глутамінової у водному розчині в залежності від рН середовища***|*** | 114 |
|  3.2.4.***| |***Дослідження впливу температури на процес солеутворення калію і магнію аспарагінатів та калію і магнію глутамінатів***|*** | 117 |
|  3.2.5. Вивчення гідролізу калію і магнію глутамінатів у водних ррозчинах | 118 |
|  3.2.6. Вивчення стабільності розчину калію і магнію глутамінатів|. | 119 |
|  3.2.7. Обгрунтування кількості таурину| для лікарського засобу "Таурикам®" | 123 |
|  3.2.8. Вивчення стабільності розчину Таурикаму | 126 |
|  3.2.9. Розрахунок осмолярності | |розчину Таурикаму| || | 128 |
|  3.2.10. Дослідження таурину| в якості| допоміжної| речовини| | 130 |
| 3.3 Розробка і стандартизація технології одержання парентеральних лікарських засобів на основі амінокислот з катіонами металів (К+, Mg2+, Са2+)  | 137 |
|  3.3.1. Вивчення впливу технологічних параметрів приготування розчинів на їхню стабільність | 137 |
|  3.3.2. Вибір оптимального фільтруючого матеріалу для парентеральних розчинів | 141 |
|  3.3.3. Дослідження і вибір режиму стерилізації розчинів | 145 |
|  3.3.4. Дослідження впливу первинного пакування на показники якості розчинів  | 147 |
|  3.3.5. Технологічний процес одержання|здобуття| розчину для ін'єкцій "Глутакам®" і "Кальцію глюконат Н.С."| | 150 |
|  3.3.6. Технологічний процес одержання|здобуття| розчину для інфузій "Таурикам®"| | 155 |
| Висновки | 160 |
| РОЗДІЛ 4. ТЕОРЕТИЧНЕ ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ПРИГОТУВАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА ОСНОВІ ОДНІЄЇ АБО ДЕКІЛЬКОХ АМІНОКИСЛОТ | 162 |
| 4.1. Обґрунтування складу та способу отримання парентеральних лікарських засобів на основі аргініну гідрохлориду | 162 |
|  4.1.1. Вибір оптимальних меж рН| розчину на основі аргініну гідрохлориду| | 162 |
|  4.1.2. Розрахунок теоретичної осмолярності| інфузійного розчину аргініну гідрохлориду| | 166 |
|  4.1.3. Вивчення технологічних параметрів приготування розчинів на основі аргініну гідрохлориду| | 167 |
|  4.1.4 Вибір оптимального фільтруючого матеріалу для очищення парентеральних розчинів на основі аргініну гідрохлориду| | 168 |
|  4.1.5 Дослідження та вибір режиму стерилізації розчинів на основі аргініну гідрохлориду|  | 170 |
|  4.1.6 Дослідження впливу первинного пакування на показники якості розчинів на основі аргініну гідрохлориду| | 172 |
|  4.1.7 Вивчення стабільності аргініну гідрохлориду, концентрату для інфузій при інфузійній терапії | 180 |
| 4.2. Обґрунтування складу і способу отримання| парентеральних лікарських засобів на основі аргініну і кислоти глутамінової| | 181 |
|  4.2.1. Розробка складу аргініну глутамінату 4% розчину для ін'єкцій і 40% концентрату для інфузій | 181 |
| 4.2.2. Вивчення технологічних параметрів приготування розчинів аргініну глутамінату | 185 |
| 4.2.3. Вибір оптимального фільтруючого матеріалу для очищення парентеральних розчинів на основі аргініну глутамінату| | 188 |
|  4.2.4. Дослідження і вибір режиму стерилізації розчинів аргініну глутамінату 4% і 40%  | 190 |
|  4.2.5. Дослідження впливу первинного пакування на показники якості розчинів аргініну глутамінату 4% і 40% | 192 |
|  4.2.6. Вивчення стабільності аргініну глутамінату, 40% концентрату для інфузій при інфузійній терапії | 193 |
|  4.2.7. Розробка складу Глутарсолу, розчину для інфузій | 194 |
|  4.2.8. Розрахунок теоретичної осмолярності інфузійного розчину Глутарсолу  | 201 |
|  4.2.9. Вивчення технологічних параметрів приготування розчину Глутарсолу | 201 |
|  4.2.10. Вибір оптимального фільтруючого матеріалу для очищення розчину Глутарсолу для інфузій | 203 |
|  4.2.11. Дослідження і вибір режиму стерилізації розчину Глутарсолу у пляшках | 204 |
|  4.2.12 Дослідження впливу первинного пакування на показники якості розчину Глутарсолу в пляшках  | 205 |
| 4.3 Технологічний процес отримання|здобуття| парентеральних розчинів на основі амінокислот | 207 |
| 4.3.1. Технологічний процес отримання|здобуття| розчинів для ін'єкцій на основі амінокислот ("Аргініну гідрохлорид 21,07 %" , "Глутаргін® " 4 % та 40 %) | 208 |
| 4.3.2. Технологічний процес отримання|здобуття| розчинів на основі амінокислот для інфузій ("Тівортін®", "Глутарсол®") | 210 |
| 4.4. Обгрунтування способу отримання| оральної| лікарської| форми| на основі| аргініну і кислоти аспарагінової| | 210 |
|  4.4.1. Розрахунок ступеня| дисоціації| кислоти| аспарагінової| в|біля| залежності| від| рН| середовища|…………  | 210 |
|  4.4.2. Розрахунок кількості| амінокислот| для отримання| солі| аргініну| аспарагінату| | 211 |
|  4.4.3. Дослідження впливу температури на процес солеутворення| аргініну аспарагінату| | 212 |
|  4.4.4. Вібір допоміжних| речовин| для корекції| смаку і запаху | 213 |
|  4.4.5. Вибір консерванту та вивчення його антимікробної ефективності | 221 |
| 4.4.6. Дослідження впливу| первинного| пакування| на показники| якості| розчину| аргініну| аспарагінату|  | 225 |
| 4.4.7. Технологічний процес отримання|здобуття| орального розчину "Тівортін® аспартат" | | 226 |
| Висновки | 230 |
| **РОЗДІЛ 5. ТЕОРЕТИЧНЕ ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБГРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА ОСНОВІ КАЛІЮ ТА МАГНІЮ АСПАРАГІНАТІВ|, АРГІНІНУ|, КИСЛОТ АСПАРАГІНОВОЇ ТА| БУРШТИНОВОЇ|Бурштин|**  | 232 |
| 5.1. Розробка складу Кардіоаргініну, розчину для |здобуття| ін'єкцій і сиропу | | 232 |
| 5.1.1. Обгрунтування складу лікарського засобу "Кардіоаргінін" у вигляді розчину для ін'єкцій і сиропу | 232 |
| 5.1.2.Розрахунок кількості вихідних|вихідних| агентів для одержання|здобуття| солей|соль| | 236 |
| 5.2. Вибір оптимального значення рН| розчинів | 240 |
| 5.3. Вивчення впливу часового і температурного режимів на одержання діючих|здобуття| речовин лікарського засобу "Кардіоаргінін" | 244 |
| 5.4. Вивчення технологічних параметрів приготування розчину Кардіоаргініну для ін'єкцій | 245 |
| 5.4.1. Вивчення порядку|ладу| введення|вступу| компонентів в розчин Кардіоаргініну для ін'єкцій | 246 |
| 5.4.2. Вибір оптимального фільтруючого матеріалу для очищення розчину Кардіоаргініну для ін'єкцій | 252 |
| 5.4.3. Дослідження і вибір режиму стерилізації розчину Кардіоаргініну | 254 |
|  5.4.4. Дослідження впливу первинного пакування на показники якості розчину Кардіоаргініну для ін'єкцій | 255 |
| 5.4.5. Технологічний процес одержання|здобуття| лікарського засобу "Кардіоаргінін-Здоров'я®, розчин для ін'єкцій" | 257 |
| 5.5. Вивчення технологічних параметрів приготування сиропу Кардіоаргініну | 260 |
|  5.5.1. Вивчення порядку|ладу| введення|вступу| компонентів в сироп Кардіоаргініну | 260 |
|  5.5.2. Вибір допоміжних речовин: антимікробних консервантів, коригентів| смаку і запаху | 265 |
| 5.5.3. Вибір оптимального фільтруючого матеріалу для очищення сиропу Кардіоаргініну | 272 |
| 5.5.4. Дослідження впливу первинного пакування на показники якості сиропу Кардіоаргініну | 274 |
| 5.5.5. Технологічний процес одержання|здобуття| лікарського засобу "Кардіоаргінін-Здоров'я®, сироп" | 276 |
| Висновки | 280 |
| **РОЗДІЛ 6. КОНТРОЛЬ МЕХАНІЧНИХ ВКЛЮЧЕНЬ В ПАРЕНТЕРАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБАХ** | 282 |
| 6.1. Підготовка зразків для проведення контролю механічних включень в парентеральних лікарських засобах | 284 |
| 6.2. Дослідження зразків лікарських засобів візуальним методом | 288 |
| 6.3. Дослідження зразків лікарських засобів інструментальним фотометричним методом. | 294 |
| 6.4. Дослідження зразків лікарських засобів інструментальним мембранно-мікроскопічним методом. | 300 |
| Висновки | 305 |
| ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ | 306 |
| СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ | 308 |
| ДОДАТКИ | 335 |

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

 АНД – аналітична нормативна документація

 АК- кислота аспарагінова

 АТФ – аденозинтрифосфорна кислота

ГК – кислота глутамінова

ГІМ – гострий інфаркт міокарда

 ДФУ – Державна Фармакопея України

 ДП "ДНЦЛЗ**" –** Державне підприємство " Державний науковий центр лікарських засобів"

 ЄФ – Європейська Фармакопея

 ІХС – ішемічна хвороба серця

 ІЧ – інфрачервоний

 К-АК – калію аспарагінат

 К-ГК – калію глутамінат

 КОН – калію гідроксид

 ЛЗ – лікарський засіб

 ЛФ – лікарська форма

 Mg-АК – магнію аспарагінат

Mg-ГК – магнію глутамінат

 MgO – магнію оксид

 МОЗ – Міністерство охорони здоров,я

 НТД – нормативно-технічна документація

 NO - оксид азоту

 ПВХ - полівінілхлорид

 ПЛЗ – парентеральний лікарський засіб

 ПЛФ – парентеральна лікарська форма

 РСЗ– робочий стандартний зразок

 ТШХ – тонкошарова хроматографія

 ЦНС– центральна нервова система

 ШКТ– шлунково-кишковий тракт

 GMP – належна виробнича практика

**ВСТУП**

 **Актуальність теми.** Захворювання органів кровообігу та їх тяжкі наслідки у вигляді інфаркту міокарду, серцевої недостатності, за даними ВООЗ, найбільш розповсюджені в світі. В Україні кількість людей, страждаючих цими хворобами, займає перше місце. Відмічено, що патології печінки являються одними з основних захворювань органів травлення. За останні 10 років поширеність хвороб печінки збільшилась на 20,1 %.

Тому однією з найважливіших задач фармації є пошук та створення нових високоефективних лікарських засобів (ЛЗ) для лікування органів кровообігу та патологій печінки.

В останні роки фармакологи, фармацевти та клініцисти звертають велику увагу на лікування вказаних захворювань парентеральними та рідкими оральними ЛЗ на основі амінокислот та їх похідних. Особливу увагу приділяють аргініну, аспарагіновій, глутаміновій та бурштиновій кислотам та їх солям.

Це пояснюється тим, що препарати цієї групи біоактивних речовин відзначаються високою фармакологічною активністю і не викликають побічних ефектів.

Наявність парентеральних лікарських засобів (ПЛЗ) на основі амінокислот відіграє важливу роль при проведенні ургентної терапії для досягнення більш вираженого фармакологічного ефекту. Однак, практична охорона здоров´я України має незначний асортимент таких ЛЗ на відміну від різноманітного зарубіжного асортименту, що обмежує можливості проведення ефективної фармакотерапії великої кількості захворювань. Тому розробка оригінального способу одержання розчинів на основі солей амінокислот з метою створення більш ефективних препаратів з розширеним спектром дії за рахунок оптимізації технології та використання відповідних допоміжних речовин є актуальною для вітчизняної фармацевтичної науки і практики.

Cистематичні наукові дослідження з питань стандартизації технології виробництва парентеральних та рідких оральних лікарських засобів на основі солей амінокислот є актуальною задачею для вітчизняної фармацевтичної науки і практики.

Стандартизація та впровадження у виробництво нових ЛЗ на основі солей амінокислот у вигляді розчинів дозволить поповнити асортимент препаратів серцево-судинної та гепатопротекторної дії перспективними і конкурентноспроможними ЛЗ для парентерального та орального застосування.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт ДП "ДНЦЛЗ": "Розробка та впровадження у виробництво лікарського засобу – детоксиканта та гепатопротектора" (№ держ. реєстрації 0197U008821); "Комбінований препарат аспаркам і таурин у формі розчину для інфузій (№ держ. реєстрації 0198U003615 ); за "Комплексною програмою розвитку медичної промисловості України на 1997-2003 рр. по науково-технічній розробці готових лікарських засобів та субстанцій дослідного характеру", затвердженою Постановою КМУ № 1538 від 18.12.1996 р. (№№ держ. реєстрації 0103U008804, 0103U002352) і господарчими договорами з ТОВ "Фармацевтична компанія "Здоров′я" (м. Харків), ТОВ "Юрія-фарм"(м. Черкаси), ВАТ "Фармак" (м. Київ), ВАТ "Новосибхімфарм" (Російська Федерація, м. Новосибірськ).

**Мета і задачі дослідження.** Метою роботи єрозробка і стандартизація підходів до створення ЛЗ парентерального та орального застосування на основі амінокислот, стандартизація технології та організація промислового виробництва вітчизняних препаратів серцево-судинної, гепатопротекторної та гіпоамоніємічної дії.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі задачі:

- здійснити аналіз номенклатури ЛЗ на основі амінокислот, що застосовуються у медичній практиці на даний час для лікування серцево-судинної патології та захворювань органів травлення;

- вивчити фізико-хімічні і фармако-технологічні властивості вихідних реагентів, діючих і допоміжних речовин;

- вивчити механізм утворення солей амінокислот та їхню стабільність у водних розчинах з метою обґрунтування технологічних параметрів солеутворення (критичні інтервали рН, вибір допоміжних речовин-стабілізаторів тощо);

- розробити науково обґрунтовані підходи до стандартизації складу і технології виробництва стабільних рідких ЛЗ на основі амінокислот;

- обґрунтувати та розробити склад і технологію одержання парентеральних та рідких оральних ЛЗ на основі солей амінокислот;

- вивчити питання стабілізації розчинів амінокислот в процесі виробництва і зберігання з метою обгрунтування необхідного терміну придатності ЛЗ;

- розробити відповідну нормативну документацію;

- впровадити нові лікарські препарати в промислове виробництво.

***Об'єкт дослідження.*** Процес одержання солей у водному середовищі при приготуванні парентеральних та оральних рідких ЛЗ на основі аргініну, аспарагінової, глутамінової і бурштинової кислот, реагенти для одержання їх солей, які є діючими речовинами, (калію гідроксид (КОН), магнію оксид (MgО)), допоміжні речовини.

Процес стабілізації розчинів амінокислот та їх солей у водному середовищі. Вплив амінокислот на стабілізацію розчину кальцію глюконату.

***Предмет дослідження****.* Вивчення процесів утворення солей амінокислот, розробка науково обґрунтованого складу і стандартизація технології виробництва парентеральних та оральних рідких ЛЗ на основі солей амінокислот.

***Методи дослідження****.* Фізичні, фізико-хімічні, фармако-технологічні та біологічні методи контролю якості вихідних реагентів, біологічно активних і допоміжних речовин, а також розроблених ЛЗ. Обробку експериментальних даних проводили за допомогою методів математичної статистики.

**Наукова новизна одержаних результатів**. Вперше в Україні проведені систематичні наукові дослідження з питань стандартизації розробки технології виробництва парентеральних та рідких оральних ЛЗ на основі солей амінокислот, на підставі яких запропоновані науково обґрунтовані методичні підходи до розробки складу та технологій виробництва цих препаратів.

Науково обґрунтовані й експериментально підтверджені критичні технологічні параметри, що забезпечують фізико-хімічну стабільність ЛЗ. Це дало можливість розробити спосіб одержання наступних солей безпосередньо в реакторі для приготування розчину з вихідних реагентів, минаючи стадію отримання відповідних субстанцій:

- калієвої та магнієвої солей кислоти глутамінової (ГК);

- аргініну глутамінату та аргініну аспарагінату;

- калієвої та магнієвої солей кислоти аспарагінової (АК), аргініну аспарагінату та аргініну сукцинату.

На основі фізико-хімічних та фармакологічних властивостей сульфоамінокислоти таурину, вперше запропоновано її застосування в якості діючої речовини в комбінованому ЛЗ на основі солей калію і магнію аспарагінатів, а також в якості допоміжної речовини - для одержання стабільного 10 % розчину кальцію глюконату.

На основі комплексного вивчення процесів солеутворення, впливу на них фармако-технологічних факторів, взаємодії діючих речовин з допоміжними вперше теоретично обґрунтовані, розроблені і стандартизовані склад і технологія виготовлення ЛЗ: "Таурикам®, розчин для інфузій" , "Глутарсол®, розчин для інфузій"; "Аргініну гідрохрорид, концентрат для інфузій"; "Тівортін®, 4 % розчин для інфузій", "Тівортін® аспартат, оральний розчин"; "Глутакам®, розчин для ін´єкцій"; "Кардіоаргінін Здоров’я®", розчин для ін´єкцій та сироп.

Теоретично обґрунтовані й експериментально підтверджені показники якості, які стандартизовані в аналітичній та технологічній документації на розроблені ЛЗ, з урахуванням апаратурно-технологічного устаткування конкретного виробництва.

Новизна досліджень підтверджена 4 патентами та 6 заявками на видачу патентів України та Російської Федерації.

**Практичне значення отриманих результатів.** Вперше створені вітчизняні технології виробництва 9 оригінальних парентеральних та оральних рідких ЛЗ на основі солей амінокислот, що впроваджені в промислове виробництво на ВАТ "Фармак" (м. Київ), ТОВ "Юрія-фарм" (м. Черкаси), ТОВ ФК "Здоров’я" (м. Харків), ПК "ЧПК-Фарма" (м. Черкаси), ВАТ "Новосибхімфарм" (м. Новосибірськ). Розроблено та стандартизовано аналітичну і технологічну документацію на препарати: "Таурикам® розчин для інфузій"; "Глутакам®, розчин для ін'єкцій"; "Кальцію глюконат, розчин для ін'єкцій 10 %" (реєстрація МОЗ Росії № РN000628/01, ФСП 42-0119129106, ПР 00480520-19-2006); "Тівортін®, розчин для інфузій 4,2 %" (реєстрація МОЗ України UA/8954/01/01) і концентрат для інфузій 21,07%; "Глутарсол®, розчин для інфузій" (реєстрація МОЗ України UA/2331/01/01, ТПР 64-30200532-12-03); "Глутаргін®", 4 % розчин для ін'єкцій (реєстрація МОЗ України UA/4022/01/01, ТТР 64-31437750-134-2006) і 40 % концентрат для інфузій (реєстрація МОЗ України UA/4022/03/01, ТТР 64-31437750-175-2006); "Тівортін® аспартат, розчин для орального застосування"; "Кардіоаргінін-Здоров'я®", розчин для ін'єкцій та сироп.

**Особистий внесок здобувача.** В комплексних дослідженнях, проведених колективом співавторів публікацій, особисто дисертантом здійснено:

- науковий аналіз і інтерпретація джерел літератури з фармакологічної активності аргініну, глутамінової, аспарагінової, бурштинової кислот та ЛЗ на їх основі, що застосовуються у медичній практиці на даний час для лікування серцево-судинної патології, захворювань органів травлення та інших патологічних станів, а також впливу фізико-хімічних і технологічних факторів і допоміжних речовин на стабільність ПЛЗ на основі солей амінокислот;

- постановку цілей і задач дослідження, а також планування всіх експериментальних робіт;

- експериментальну роботу за темою дисертації: з вивчення процесів солеутворення, впливу на них фармако-технологічних факторів та допоміжних речовин, впливу первинного пакування;

- теоретичне обґрунтування методології і критеріїв стандартизації складу і технології одержання парентеральних та рідких оральних ЛЗ на основі амінокислот;

- наукове обґрунтування і оформлення фармацевтичної розробки та технологічної документації на розроблені ЛЗ.

- наукове забезпечення розробки методик якісного і кількісного визначення діючих та допоміжних речовин, ефективності консервантів і стерильності у розроблених ЛЗ, встановлення їх термінів придатності.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертаційної роботи доповідались на V національному зїзді фармацевтів України "Досягнення сучасної фармації та перспективи її розвитку у новому тисячолітті" (Харків, 1999), республіканській науковій конференції "Научные направления в создании лекарственных средств в фармацевтическом секторе Украины" (Харків, 2000), VII Російському національному конгресі "Человек и лекарство" (Москва, 2000), II Національному з´їзді фармакологів України "Фармакологія 2001 – крок у майбутнє" (Дніпропетровськ, 2001), Всеукраїнській науково-практичній конференції "Фармація ХХІ століття" (Харків, 2002), відкритій науково-практичній конференції "Наукові досягнення в області створення лікарських засобів: технологія, аналіз, фармакологія" (Харків, 2004), Міжнародній науковій конференції "Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики" (Запоріжжя, 2004), VI національному зїзді фармацевтів України "Досягнення та перспективи розвитку фармацевтичної галузі України" (Харків, 2005), Міжнародному медико-фармацевтичному конгресі "Ліки та життя" (Київ, 2005), VII науково-практичному семінарі "Научные основы создания новых лекарственных средств" (Гурзуф, 2006), Всеукраїнському конгресі "Сьогодення та майбутнє фармації" (Харків, 2008).

 **Публікації.** За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 38 наукових робіт, у тому числі: 22 статті у наукових фахових виданнях, розділ монографії, 4 патенти України та Російської Федерації та 11 тез доповідей. Подано 6 заявок на видачу патентів.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

**1. Вперше в Україні проведені систематичні наукові дослідження з питань стандартизації розробки технології виробництва парентеральних та рідких оральних ЛЗ на основі солей амінокислот, на підставі яких запропоновані науково обґрунтовані методичні підходи до розробки складів та технологій виробництва цих препаратів.**

**2. Науково обґрунтовані й експериментально підтверджені критичні технологічні параметри, що забезпечують фізико-хімічну стабільність ЛЗ. Це дало можливість вперше одержувати солі амінокислот безпосередньо в реакторі з вихідних реагентів, минаючи стадію отримання відповідних чистих субстанцій.**

**3. На основі теоретичних експериментальних досліджень розроблені і стандартизовані склад і технологія наступних ЛЗ на основі солей амінокислот:**

 **- калієвої та магнієвої солей кислоти глутамінової – ЛЗ "Глутакам ®", розчин для ін´єкцій;**

**- калієвої та магнієвої солей кислоти аспарагінової та тауріну – ЛЗ "Таурікам ®", розчин для інфузій;**

**- аргініну гідрохлориду – ЛЗ "Аргініну гідрохлорид, концентрат для інфузій"; "Тівортін"®,4,2 % розчин для інфузій;**

**- аргініну глутамінату – ЛЗ "Глутаргін ®", 4 % розчин для ін´єкцій та 40 % концентрат для інфузій, інфузійного розчину –"Глутарсол ®";**

**- аргініну аспарагінату – ЛЗ "Тівортін ® аспартат", оральний розчин;**

**- калієвої та магнієвої солей кислоти аспарагінової, аргініну аспарагінату та діаргініну сукцинату - ЛЗ "Кадіоаргінін-Здоров´я ®", розчин для ін´єкцій та сироп.**

**4. На основі фізико-хімічних та фармакологічних властивостей сульфоамінокислоти (таурину), вперше запропоновано її застосування в якості діючої речовини в комбінованому ЛЗ на основі солей калію і магнію аспарагінатів, а в якості допоміжної речовини - для одержання стабільного 10 % розчину кальцію глюконату.**

**5. Теоретично обґрунтовані й експериментально підтверджені показники якості, які стандартизовані в аналітичній та технологічній документації на розроблені ЛЗ, з урахуванням апаратурно-технологічного устаткування конкретного виробництва.**

**6. Систематично досліджені і обґрунтовані основні критичні точки та параметри технологічного процесу отримання рідких препаратів на основі амінокислот.**

**7. Експериментально доведена фізико-хімічна, фармако-технологічна та мікробіологічна стабільність розроблених парентеральних та оральних рідких ЛЗ протягом двох років при зберіганні їх в різних видах первинного пакування.**

**8. Вперше в Україні нами проведений контроль невидимих механічних включень в парентеральних лікарських засобах мембранно-мікроскопічним та фотометричним методами, що дозволило включити одержані результати в проект нового нормативного документу.**

**9. За результатами проведених досліджень вперше розроблена і стандартизована промислова технологія 9 оригінальних ЛЗ на основі амінокислот для парентерального та орального застосування. Технологія їхнього виробництва впроваджена на ВАТ "Фармак" (м. Київ), ТОВ "Юрія-фарм" (м. Черкаси), ТОВ ФК "Здоров’я" (м. Харків), ПК "ЧПК-Фарма" (м. Черкаси), ВАТ "Новосибхім-фарм" (РФ, м. Новосибірськ).**

**10. Оригінальність складу і технології виробництва ЛЗ захищені патентами України та Російської Федерації.**

#### **СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ**

1. Аминокислоты и их производные в биологии и медицине: Материалы II междунар. науч. конф., 10 - 12 окт. 2001 г., Гродно. / под общ. ред. Л.И. Нефёдова. – Гродно: ГрГУ, 2001. – 124 с.

# Аргинин в медицинской практике (Обзор литературы) / Ю.М. Степанов, И.Н. Кононов, А.И. Журбина, А.Ю. Филиппова // Сучас. гастроентерологія. – 2005. – № 4. – С. 121-127.

1. L-аргинин – эндогенный источник оксида азота в тканях животных in vivo / А.Ф. Ванин, Л.Н. Кубрина, И.В. Маленкова, П.И. Мордвинцев // Биохимия. – 1991. – Т. 56, вып. 5. – С. 935-939.
2. Аминокислоты в медицине / Западнюк В.И., Купраш Л.П., Заика М.У., Безверхая И.С. – Киев: Здоров’я, 1982. – 200 с.
3. Основы биохимии: в 3-х томах. Т.2: Пер. с англ. / перевод В.П. Скулачева, Э.И. Будовского, Л.М. Гинодмана, под ред. Ю.А. Овчинникова. – М.: Мир, 1981. – 617 с.
4. Березов Т.Т. Биологическая химия / Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф.; под ред. С.С. Дебова. – М.: Медицина, 1990. – 528 с.
5. Меркулова Ю.В. Влияние глутамата аргинина на функциональное состояние печени при хроническом токсическом гепатите / Меркулова Ю.В., Чайка Л.А. // Фармаком. – 1998. – №5. – С.34-39.
6. Шугалей В.С. Регуляция аргинином активности цитохрома Р450 и перекисного окисления липидов в печени и семенниках крыс при гипоксии / Шугалей В.С., Ананян А.А. // Вопр. мед. хим. – 1991. – № 4. – С. 51-54.
7. **Douglas Wilmore.** Enteral and **Parenteral** Arginine Supplementation to Improve Medical Outcomes in Hospitalized Patients // Jorn. Nutr. – 2004. – Vol. 134. – P. 2863-2867.
8. Appleton Jeremy. **Arginine: clinical potential of a semi-essential amino acid. – Arginine //** Altern Med. Rev. – 2002. – Vol. 7. – P.512-522.
9. Boger R.H. The clinical pharmacology of L-Arginine / Boger R.H., Bode-Boger S.M. // Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. – 2001. – Vol. 41. – P. 79-99.
10. Задионченко В.С. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертония: терапевтические возможности / Задионченко В.С., Адашева Т.В., Сандомирская А.П. // Рус. мед. журн. – 2002. – Т. 10, № 1. – C. 11.
11. Gokce N. L-arginine and hypertension // Jorn. Nutr. – 2004. – Vol. 134. – P. 2807-2811.
12. Hare J.M. Role of nitric oxide in the regulation of myocardial function / Hare J.M., Colucci W.S. // Prog Cardiovasc Dis. – 1995. – Vol. 38. – P.155-166.
13. Endothelium-dependent vasodilation is independent of the plasma L-arginine/ADMA ratio in men with stable angina: lack of effect of oral L-arginine on endothelial function, oxidative stress and exercise performance / Walker H.A., McGing E., Fisher I. et al. // Jorn. Amer. Coll Cardiol. – 2001. – Vol. 38. – P. 499-505.
14. Functional Interplay between Angiotenzin II and nitric oxide: cyclic GMP as a Key Mediator / Yan C., Kim D., Aizawa T. et al. // Arteriscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2003. – Vol. 23, N 1. – P. 26-36.
15. Oral arginine improves endothelial function in healthy individuals older than 70 years / Bode-Boger S.M., Muke J., Surdacki et al. // Med. – 2003. – N 8. – P. 77-81.
16. L-arginine reduces heart rate and improves hemodynamics in severe congestive heart failure / Bocchi E.A., Vilelle de Moraes A.V., Esteves-Filho A. et al. // Clin. Cardiol. – 2000. – Vol.23, N 3. – P. 205-210.
17. Граник В.Г. Метаболизм L-аргинина // Хим.-фарм. журн. – 2003. – № 3. – С. 3-20.
18. Andersen J.L. Volume expansion during NOS substrate donation with L-arginine: regulatory offsetting of renal response? / Andersen J.L., Sandgaard N.C., Bie P. // Amer. Jorn. Physiol. Regulatory Integrative Comp. Physiol. – 2002. – Vol. 282, N 4. – P. R1149-R1155.

# Вплив кораргіну на функцію ендотелію у пацієнтів з ішемічною хворобою серця / Лутай М.І., Слободський В.С., Берестовенко О.І., Моісеєнко О.І. // Український кардіологічний журн. – 2005. – № 5. – С.39-42.

1. Влияние L аргинина на агрегацию тромбоцитов, функцию эндотелия и толерантность к физической нагрузке у пациентов со стабильной стенокардией напряжения / Созыкин А.В., Ноева Е.А., Балахонова Т.В. и др. // Тер. архив. – 2000. – № 8. – С. 24-27.
2. Correction of endothelial dysfunction in coronary microcirculation of hypercholesterolaemic patients by L-arginine / Drexler H., Zeiher A.M., Meinzer K., Just H. // Lancet. – 1991. – Vol. 338. – P. 1546–1550.
3. Correction of endothelial dysfunction in chronic heart failure: additional effects of exercise training and oral L-arginine supplementation / Hambreht R., Hilbrich L., Erbs S. et al. // Jorn. Amer. Coll. Cardiol. – 2000. – Vol. 35, N 3. – P. 706-713.
4. Watanabe G. Effects of oral administration of L-arginine on renal function in patient with heart failure / Watanabe G., Tomiyma H., Doba N. // Jorn. Hypertens. – 200. – Vol. 18, N 2. – P. 229-234.
5. Arginine / Tapiero H., Mathe G., Couvreur P., Tew K.D // Biomed. Pharmacother. – 2002. – Vol. 9, N 56. – P. 439-445.
6. Bode-Böger S.M. Effect of L-arginine supplementation on NO production in man // European Journ. of Clinical Pharmacology. – 2006. – Vol. 62, Supplement 13. – P. 91 - 99
7. L-arginine induces nitric oxide-dependent vasodilation in patients with critical limb ischemia. A randomized, controlled study / Bode-Boger S.M., Boger R.H., Alfke H. et al. // Circulation. – 1996. – Vol. 93. – P. 85–90.
8. L-arginine-induced vasodilation in healthy humans: pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship / Bode-Boger S.M., Boger R.H., Galland A. et al. // Br. Jorn. Clin. Pharmacol. – 1998. – Vol. 46. – P.489–497.
9. Dose-related effect of intravenous L-arginine on muscular blood flow of the calf in patients with peripheral vascular disease: a positron emission tomography study / Schellong S.M., Boger R.H., Burchert W. et al. // Clin. Sci. – 1997. – Vol. 93. – P.159–165.
10. L-arginine infusion decreases peripheral arterial resistance and inhibits platelet aggregation in healthy subjects / Bode-Boger S.M., Boger R.H., Creutzig A. et al. // Clin. Sci. – 1994. – Vol. 87. – P.303–310.
11. L-arginine improves endothelium-dependent vasodilation in hypercholesterolemic humans / Creager M.A., Gallagher S.J., Girerd X.J. et al. // Jorn. Clin. Invest. – 1992. – Vol. 90. – P. 1248–1253.
12. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk factor for endothelial dysfunction: its role in hypercholesterolemia / Boger R.H., Bode-Boger S.M., Szuba A. et al. // Circulation. – 1998. – Vol. 98. – P. 1842–1847.
13. Restoring vascular nitric oxide formation by L-arginine improves the symptoms of intermittent claudication in patients with peripheral arterial occlusive disease / Boger R.H., Bode-Boger S.M., Thiele W. et al. // Jorn. Amer. Coll Cardiol. – 1998. – Vol. 32. – P. 1336–1344.
14. Differential systemic and pulmonary hemodynamic effects of L-arginine in patients with coronary artery disease or primary pulmonary hypertension / Boger R.H., Mugge A., Bode-Boger S.M. et al. // Int. Jorn. Clin. Pharmacol. Ther. – 1998. – Vol. 34. – P. 323–328.

## Cheng J.W. L–arginine in the management of cardiovascular diseases / Cheng J.W., Baldwin S.N., Balwin S.N. // The annals of pharmacotherapy. – 2001. – Vol.35, № 6. – P.755-764.

1. L-arginine reduces lipid peroxidation in patients with diabetes mellitus / Lubec B., Hayn M., Kitzmuller E. et al. // Free Rad. Biol. Med. – 1997. – Vol. 22. – P.355-357.
2. Short-term oral administration of L-arginine improves hemodynamics and exercise capacity in patients with precapillary pulmonary hypertension / Nagaya N., Uematsu M., Oya H. et al.  // Amer. Jorn. Respir Crit Care Med. – 2001. – Vol.163, № 4. – Р. 887-891.
3. Милютина Н.П. Антирадикальный и антиоксидантный эффект аргинина и его влияние на активность перекисного окисления липидов при гипоксии / Милютина Н.П., Ананян А.А., Шугалей В.С. // Бюл. эксп. биол. и мед. – 1990. – Т.60, №3. – С.263-265.
4. Sinclair S. Male infertility: Nutritional and environmental considerations // Altern. Med. Rev. – 2000. – Vol. 5. – P. 28-38.

## **Self and Guoyao Wu.** Dietary L-Arginine Supplementation Enhances Endothelial Nitric Oxide Synthesis in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats / **Ripla Kohli, Cynthia J. Meininger, Tony E. Haynes et al.** // Jorn. Nutr. – 2004. – Vol.134. – P.600-608.

1. Long-term oral L-arginine administration improves peripheral and hepatic insulin sensitivity in type 2 diabetic patients / Piatti P.M., Monti L.D., Valsecchi G. et al. // Diabetes Care. – 2001. – Vol. 24. – P.875-880.
2. Метаболизм L-аргинина у больных сахарным диабетом с диабетической полинейропатией и язвенными дефектами стоп / Бондаренко О. Н., Галстян Г. Р., Кузнецова Т. В. и др. // Проблемы эндокринологии. – 2004. – № 1. – С. 3-9.
3. Wu G. Arginine nutrition and cardiovascular function / Wu G., Meininger C.J. // Jorn. Nutr. – 2000. – Vol. 130. – P. 2626-2629.
4. Natural cytotoxicity in breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy: effects of L-arginine supplementation / Brittenden J., Heys S.D., Ross J. et al. // Eur. Jorn. Surg Oncol. – 1994. – Vol. 20. – P. 467-472.
5. A pilot study of the safety and efficacy of supplemental arginine to enhance immune function in persons with HIV/AIDS / Swanson B., Keithley J.K., Zeller J.M., Sha B.E. // Nutrition. – 2002. – Vol. 18. – P. 688-690.
6. Role of L-arginine, a substrate for nitric oxide-synthase, in gastroprotection and ulcer healing / Brzozowski T., Konturek S.J., Sliwowski Z., et al. // Jorn. Gastroenterol. – 1997. – Vol. 32. – P.442-452.
7. Ohtsuka Y. Effect of oral administration of L-arginine on senile dementia / Ohtsuka Y., Nakaya J. // Amer. Jorn. Med. – 2000. – Vol. 1. – P. 108:439.
8. Orchard C.H. Acidosis and arrhythmias in cardiac muscle / Orchard C.H., Cingolani H.E. // Cardiovasc Res. – 1994. – Vol. 28. – P. 1312–1319.
9. Rote liste. – Frankfurt/Main: Verlag, 2007. – 559 s.
10. Справочник лекарственных средств / под. ред. Воробьева П.А. – М.: Ньюдиамед, 2006. – 667 с.
11. Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств / Гл. ред. Г.Л. Вышковский. – М.: Медицина, 2006. – 1392 с.
12. Инфузионная терапия и клиническое питание / Под ред. проф. Г.Н. Хлябича. – Франкфурт-на-Майне, ФРГ: ОЙРО-КОНЦЕПТ, 1992. – 795 с.
13. Пат. 10855 UА, МПК A61K31/00. Лікарський засіб кардіологічної дії "Аргімаг сироп" / Лутай М.І. (UА), Слободський В.А. (UА), Гождзінський С.М. (UА). – № u200508339; заявл. 26.08.2005; опубл. 15.11.2005. – 4 с.

# Дубовик В.В. Сравнительная кардиопротекторная эффективность аргинина гидрохлорида и аргинина сукцината при ишемическо-реперфузионном повреждении миокарда у крыс / Дубовик В.В., Жданов А.А., Романовский Д.И. // Белорус. мед. журн. – 2005. – № 4 (14).

## Пат. 4320146 US, МПК C07C 59/00, C07C 59/185, A61K 031/22, A61K 031/195 . Treatment of hepatic and renal disorders with ornithine and arginine salts of branched chain keto acids / Walser Mackenzie (US), The Johns Hopkins University (US). – № 193516; заявл. 02.10.1980; опубл. 16.03.1982. – 6 c.

## Пат. 1045060 GB, МПК **B01J47/00; B01J47/00**. Method of manufacture of arginine aspartate / Mundipharma S A (CH). – № 19650039404; заявл. 15.09.1965; опубл. 05.10.1966. – 2 c.

1. Пат. 5019558 US, МПК A61K31/195; A61K31/185; A61K37/00; A61K31/33. Method for treating memory disturbances using arginine aspartate / Cehovic Georges (FR), Panconi Emmanuel (FR). – № 191391; заявл. 09.05.1988; опубл. 28.05.1991. – 3 c.
2. Заявка 20040014693 US, МПК A61K 031/704; A61K 031/198; A61K 031/337 . Use of arginine in the preparation of a medicament for the prevention and treatment of the side effects associated with the intravenous administration of pharmaceuticals / Muggetti Lorena (IT). – заявл. 14.07.2003; опубл. 22.01.2004. – 9 c.
3. Пат. 5311 ЕА, МПК A61K31/565, A61K31/66, A61K9/08, A61P35/00, A61K 47/18. Препараты эстрамустина фосфата и основных аминокислот для парентерального применения / Муджетти Лорена (IT), Коломбо Паоло (IT), Мартини Алессандро (IT), Буцци Джованни (IT); Фармация Италия С.П.А. (IT). – № 200200368; заявл. 13.09.2000; опубл. 30.12.2004. – 8 c.
4. Пат. 3458 ЕА, МПК A61K 38/05, 31/541, 31/5355, 31/496, 31/422 ; A61P 31/04. Усиление активности оксазолидиноновых антибактериальных агентов в результате применения производных аргинина / Бохэнон Майкл Джон (US); Фармация энд апджон компани (US). – № 200001197; заявл. 23.04.2001; опубл. 26.06.2003. – 6 c.
5. Пат. 2219925 RU, МПК A61K31/198, A61K38/13, A23L1/305, A61P13/12. Аминокислотные композиции и их применение при иммунодепрессии / Шнайдер Хайнц (CH), Тёрман Роналд (US); Новартис Нутрицион АГ (CH). – № 99103692/15; заявл. 29.07.1997; опубл. 27.12.2003. – 31 c.
6. Пат. 1709235 CN, МПК **A61K31/198; A61K31/185**. Acetic arginine injection liquid and its manufacturing method / Wang Lanzhou (CN). – № 200510057098; заявл. 01.06.2005; опубл. 21.12.2005. – 14 c.
7. Пат. 5767312 US, МПК C07C 241/00. **N.sup.G -monomethyl-L-arginine hydrochloride derivatives and their use in the treatment of septic shock** / Hodson Harold Francis (GB); Glaxo Wellcome, Inc. (GB). – № 862468; заявл. 23.05.97; опубл. 16.06.1998. – 4 c.
8. Пат. 4420432 US, МПК A61K 031/195. Crystalline salt of basic L-amino acid with L-malic acid and process for the preparation thereof / Chibata Ichiro (JP), Sumi Akihiko (JP), Ito Hiroshi (JP) et al.; Tanabe Seiyaku Co., Ltd. (JP). – № 337320; заявл. 05.01.82; опубл. 13.12.1983. – 11 c.

## Пат. 4282313 JP, МПК **A61K31/195; C07C279/14; A61K31/185; C07C279/00**. Hypotensor / Kato Ryuichi (JP), Nakagi Toshio (JP), Saruta Yukio (JP) et al. – № 19910045122; заявл. 11.03.1991; опубл. 07.10.1992. – 4 c.

## Пат. 10287562 JP, МПК **A61K31/195; A61K38/00; A61K31/185; A61K38/00**. Medicine for improving diarrheal symptom / Kimura Isami (JP), Kobayashi Hideyuki (JP); Hoechst Marion Roussel KK (JP). – № 19970110469; заявл. 11.04.97; опубл. 27.10.1998. – 4 c.

# Заявка 2006008696 JP, МПК **A61K31/47; A61J1/05; A61J1/06; A61K9/08; A61K47/10; A61K47/26; A61J1/05; A61J1/06; A61K9/08; A61K31/47; A61K47/10; A61K47/26**. Pharmaceutical preparation containing arginine amides / Ozaki Kazuhiko (JP), Hiramiya Manami (JP); Mitsubishi Pharma corp (JP). – № 20050208135; заявл. 19.07.2005; опубл. 12.01.2006. – 22 c.

## Пат. 6040900 JP, МПК **A61K9/08; A61K31/195; A61K31/405; A61K31/415; A61P3/00; A61P35/00; A61K9/08; A61K31/185**. Amino acid transfusion solution agent for cancer / Fujii Mitsuharu (JP), Sasamura Taizo (JP);  Morishita Pharma (JP). – № 19920215616; заявл. 20.07.1992; опубл. 15.02.1994. – 6 c.

1. Arginine / Tapiero H., Mathe G., Couvreur P., Tew K.D. // Biomed. Pharmacother.- 2002. - Vol. 9, N. 56. – P. 439-445.
2. Пат. 75030 UА, МПК A61K9/10, А61К38/00. Способ получения стабильных водных растворов препаратов / Быков В.А. (RU), Щербина Н.В. (RU), Верба И.Э. (UА). – № а200511349; заявл. 30.11.2005; опубл. 15.03.2006. – 16 c.
3. Пат. 2280441 RU, МПК A61K31/00. Применение биохимических веществ в композиции для предотвращения и лечения болезненных состояний, вызванных сокращением клеток гладких мышц в органах человека / Рат Маттиас (US). – № 2001116855; заявл. 2001.06.15; опубл. 27.07.2006. – 8 c.
4. Effect of L-arginine infusion on systemic and renal hemodynamics in hypertensive patients / Higashi Y., Oshima T., Ozono R. et al. // Amer. Jorn. Hypertens. – 1999. – Vol. 12. – P. 8–15.
5. Shortterm pulmonary vasodilation with L-arginine in pulmonary hypertension / Mehta S., Stewart D.J., Langleben D., Levy R.D. // Circulation. – 1995. – Vol. 92. – P. 1539–1545.
6. Заявка 20050053674 US, МПК A61K 035/78; A61K 033/04; A61K 033/06; A61K 033/34. Pharmaceutical composition and method for retardation of the progression of atherosclerosis / Niedzwiecki Aleksandra (CA), Rath Matthias (US), Ivanov Vadim (CA), Roomi Waheed (CA). – заявл. 10.11.2003; опубл. 10.03.2005. – 13 c.
7. Ковалев Г.В. Экспериментальное изучение психотропных эффектов аспарагиновой кислоты в возрастном аспекте / Ковалев Г.В., Сашин В.А. // Фармакол. и токсикол. – 1990. – № 1. – С. 22-25.
8. Пат. 2141943 RU, МПК C07C229/24, A61K31/195. Динатриевая соль N-ацетил-L-аспарагиновой кислоты, обладающая антидепрессантной и ноотропной активностью **/** Петров В.И. (RU), Озеров А.А. (RU), Григорьев И.А. (RU); заявитель и патентообладатель НИИ фармакологии при Волгоградской медицинской академии (RU). – № 98121525/04; заявл. 27.11.1998; опубл. 27.11.1999. – 10 c.
9. Базарный В.В. К механизму иммунотропного эффекта аспарагиновой кислоты / Базарный В.В., Ястребов А.П. // Бюл. экспер. биол. и мед. – 1990. – № 1. – С. 468-469.
10. Отроумова О.Д. Дизэлектролитные расстройства и сердечно-сосудистые заболевания. Дефицит магния в патогенезе артериальной гипертонии - новая мишень для терапии? / Отроумова О.Д., Шаркова Н.Е. // Рус. мед. журн. – 2003. – Т. 11, № 15. – С. 856
11. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. – 11-е изд., перераб. и доп. – М.: АстраФармСервис, 2005. – 1536 с.
12. Компендиум 1999/2000 – лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. – К.: Морион, 1999. – 1200 с.
13. Пат. 2229879 RU, МПК A61K31/185, A61K31/195, A61K31/197, A61K9/08, A61P3/00. Лекарственное средство "Аспаркам-L" для регуляции метаболических процессов и способ его получения / Синолицкий М.К. (RU), Воронин С.П. (RU), Дебабов В.Г. (RU) и др.; заявитель и патентообладатель Закрытое акционерное общество "Биоамид" (RU). – № 2003105726/15; заявл. 28.02.2003; опубл. 10.06.2004. – 7 с.
14. Пат. 14462 UA, МПК A61K31/195 Спосіб отримання ін’єкційного засобу “Аспаркам”, що має антиаритмічну активність / Затула Є.І., Науменок Л.Г., Шевченко І.В. та ін. (UA); ДНЦЛЗ (UA). – № 4674807; заявл. 05.04.1989; опубл. 25.04.1997, Бюл. N 2 – 4 с.
15. Кошелева Н.Г. Применение препаратов магния в акушерстве и гинекологии // Фарматека. – 2004. – № 6. – С. 84.
16. Жураев С.О. Показатели электролитного обмена при хронической недостаточности кровообращения у лиц пожилого возраста / Жураев С.О., Хайдарова Г.Х., Ибадова Н.Р. // Тезисы докл. ХI Российского нац. конгресса "Человек и лекарство" 19-23 апреля. – Москва, 2004. – С. 521.
17. Кистень Н.А. Фармакологическое изучение некоторых органических солей калия и магния: Автореф. дис. … канд. мед. наук. – Караганда, 1972. – 23 с.
18. Пат. 2226093 RU, МПК A61K9/08, A61K31/047, A61K31/133, A61K31/195, A61K33/14. Кардиоплегический раствор "Инфузол" / Писаренко О.И., Студнева И.М., Шульженко В.С. (RU); заявитель и патентообладатель Российский кардиологический научно-производственный комплекс Министерства здравоохранения РФ (RU). – № 2002129343/15; заявл. 05.11.2002; опубл. 27.03.2004. – 8 с.
19. Пат. 7330583 JP, МПК **A61K9/08; A61K31/195; A61K9/08; A61K31/185**. Liquid preparation containing free glutamic acid / Ueda Yoshitsugu, Ishibashi Nobuhiro, Akaike Toshiyuki, Hasebe Masaharu (JP); Terumo corp (JP). – № 19940121611; заявл. 03.06.1994; опубл. 19.12.1995. – 7 c.
20. Скакун Н.П. Клиническая фармакология гепатопротекторов / Скакун Н.П., Шманько В.В., Охримович Л.М. – Тернополь, 1995. – 272 с.

# Бабак О.Я. Глутаргин – фармакологическое действие и клиническое применение: Монография / О.Я. Бабак, В.М. Фролов, Н.В. Харченко; ак. мед. наук Украины, ин-т терапии им. Л.Т. Малой и др. – Х.; Луганск: Єлтон-2, 2005. – 455 с.

1. Пат. 2111746 RU, МПК A61K31/195, A61K9/08. Водный раствор, обладающий гепатопротекторным действием /Радкевич Л.А. (RU), Остапчук Н.В. (RU), Скачилова С.Я. (RU) и др.; заявитель и патентообладатель Всероссийский научный центр по безопасности биологически активных веществ (RU). – № 96114426; заявл. 31.07.1996; опубл. 27.05.1998. – 6 с.

# Розенберг Е.Е. К вопросу применения глутаминовой кислоты для детоксикации сулемы в остром хроническом эксперименте / Розенберг Е.Е., Резина И.А. // Вопр. эксперим. и клин. терапии и проф. пром. интоксикаций. – Свердловск, 1974. – С.41-49.

1. [Kulkarni](http://www.findarticles.com/p/search?tb=art&qt=%22Chanda+Kulkarni%22) [Chanda](http://www.findarticles.com/p/search?tb=art&qt=%22Chanda+Kulkarni%22).  L-Glutamic acid and glutamine: Exciting molecules of clinical interest / [Chanda Kulkarni](http://www.findarticles.com/p/search?tb=art&qt=%22Chanda+Kulkarni%22),  [K. Kulkarni](http://www.findarticles.com/p/search?tb=art&qt=%22K.+Kulkarni%22),  [B. Hamsa](http://www.findarticles.com/p/search?tb=art&qt=%22B.+Hamsa%22). // [Indian Journ. of Pharmacology](http://www.findarticles.com/p/articles/mi_m0RUE). – 2005. – Vol. 5-6. – P. 14-19.
2. Заяв. 20040097426 US, МПК A61K 038/04; A61K 031/715; A61K 031/20. Dipeptides for prevention of muscle breakdown and microbial infection / Neu Josef (US). – заявл. 10.11.2003; опубл. 20.05.2004. – 6 с.
3. Нефедов Л.И. Таурин (биохимия, фармакология и медицинское применение). – Минск., 1999. – 145 с.
4. Нефёдов Л.И. Механизмы реализации кардиопротекторного действия таурина: влияние на формирование фонда свободных аминокислот и их производных в миокарде / Нефёдов Л.И., Климович И.И., Смирнов В.Ю. //Хирургия аорты и её ветвей: Тез. II республ. конф. сердечно-сосудистых хирургов 21-22 ноября. – Минск, 1996. – С.78-79.
5. Орлова И.Р. Использование таурина для лечения застойной сердечной недостаточности в эксперименте / Орлова И.Р., Елизарова Е.П. // Кардиология. – 1991. – № 6. – С. 77-80.
6. Применение таурина для предупреждения изменений системной гемодинамики / Сапронов Н.С., Новиков В.П., Торкунов П.А., Синюхи А.Б. // Бюл. эксп. биол. и мед. – 1999. – № 3. – С. 282-284.
7. Azuoma I. The antioxidant action of taurine, hypotaurineand their precursors / Azuoma I., Halliwell B., Haey B.M. // Biochem. Jorn. – 1988. – Vol. 256, N.1. – P.251-255.
8. The protective effect of taurine on the biomembrane against damage produced by oxygen radicals / Nakamura T., Ogasawa M., Koyama I. et al. // Biol. Pharm. Bull. – 1993. – Vol. 16, N.10. – P.970-972
9. Calcium-associated cytoprotective effect of taurine on the calcium and oxygen paradoxes in isoleted rat hepatocytes / Nakashima T., Seto Y., Toshikazu N. et al. // Liver. – 1990. – Vol. 10. – P.167-172.
10. Раевский К.С. Медиаторные аминокислоты / Раевский К.С., Георгиев В.П. – М.: Медицина, 1986. – 240с.
11. Эффекты недостаточности таурина в формировании фонда аминокислот, их производных в центральной нервной системе и переферических тканях : Докл. Междунар. симп. "Аминокислоты и их производные". Гродно. – 23-25 окт. 1996 / Смирнов В.Ю., Дорошенко Е.М., Нефедов Л.И. и др. // Весцi АН Белорусi. Сер. хiм. н. – 1997. – № 2. – С. 83-92, 134.
12. Гепатопротекторное действие тауринсодержа-щих препаратов при экспериментальном токсическом гепатитет / Хныченко Л.К., Бульон В.В., Заводская И.С. и др. // Тезисы докладов: IV Российский национальный конгресс "Человек и лекарство" 8-12 апреля. – Москва, 1997. – С. 137.
13. Пат. 387140 ЕР, МПК **A61K31/60; A61K31/60**. Composition with an anti-aggregatory effect on blood platelets for therapeutical use / Covarrubias Jesus (IT); Nativelle SA (FR). – № 19900400605; заявл. 06.03.90; опубл. 12.09.1990. – 7c.
14. Пат. 288447 ЕР, МПК **A61K31/185; A61K31/205; A61K31/315; A61K31/66; A61K31/185; A61K31/28; A61K31/66**. Composition for the treatment of migraine, by influencing thenerve cells / Hamberger Anders (СА). – № EP19880850137; заявл. 20.04.80; опубл. 26.10.1988. – 9 c.
15. Пат. 4324743 US, МПК A61K8/64; A61K31/195; A61K35/55; A61Q19/00. Method of preparing gamma-L-glutamyl taurine / Feuer Laszlo, Furka Arpad, Sebestyen Ferenc, Hercsel Nee Szepespataky Jolan; Chinoin Gyogyszer es Vegyeszeti Termekek Gyara Rt. (Budapest, HU). – № 814726; заявл. 11.07.77; опубл. 3.04.1982. – 16 c.
16. Пат. 1887255 CN, МПК A61K9/08. Compound taurine injection and its prepn process and use / Wei Zongsheng Guo (CN); Tianjin Shengji Group Corp Ltd (CN). – № 20061014918; заявл. 27.06.2007; опубл. 03.01.2007. – 4 c.

# Захарова И.Н. Современные подходы к адаптации молочных смесей для искусственного вскармливания здоровых детей первого года жизни / Захарова И.Н., Лыкина Е.В.// Рус. мед. журн. – 2003. – Т. 11, № 13. – C. 767

1. Шейбак Л.Н. Значение таурина для растущего организма / Шейбак Л.Н., Нефёдов Л.И., Шейбак М.П. // Росссийский вестник перинатологии и педиатрии. – 1995. – Т.40, №5. – С. 48-52.
2. Пат. 5073546 US, МПК A61K 9/127, C07H 19/00, C07H 19/16. Lipophilic salts of S-adenosyl-L-methionine (SAM) with acylated taurine derivatives / Zappia, Vincenzo (IT), DeRosa, Mario (IT). – № 469583; заявл. 29.05.90; опубл. 17.12.1991. – 4 c.
3. Пат. 5876757 US, МПК A23L1/304; A61K31/185; A61K31/555; A61K31/60; A61K33/06. Pharmaceutical composition for rapid thrombolytic therapy / Mccarty Mark F (US); Nutrition 21 (CA). – № 943370; заявл. 03.10.97; опубл. 02.03.1999. – 5 c.
4. Пат. 4593045 US, МПК A61K31/195; A61K31/185. N-acetyl-L-aspartyl taurine useful as hypertensive agent / Flork Michel , Bigou Alphonse (FR) ; Societe a Responsabilite Limite dite: B.F.B. Estudes et Recherches (Paris, FR). – № 600506; заявл. 16.04.84; опубл. 03.06.1986. – 3 c.

# Nefyodov L.I. Biological activity of taurine (review) // Vesti AN BSSR. – 1992. – № 3 /4. – P. 99 -106.

# Nefyodov L.I. Taurine metabolism in mammals (review) // Vesti AN BSSR. – 1990. – № 5. – P. 95 -99.

# Cooper A.J. Biochemistry of sulfurcontaining amino acids // Ann. Rev. Biochem. – 1983. – Vol. 52. – P.187-222.

1. Литвинова Т. Волшебные свойства янтарной кислоты. – М.: Центральный книжный двор, 2002. – 144 с.

# Сукцинат аммония как средство коррекции ацидоза в условиях рабочей гипоксии / Маевский Е.И., Розенфельд А.С, Зякун А.М, Кондрашова М.Н. // Российский биомедицинский журн. – 2001. – Том 2, № 3. – С.114-116.

1. Реамберин: реальность и перспективы. Сб.науч.статей. – С-Пб, 2002.–168 с.

# Янтарная кислота в медицине, пищевой промышленности и сельском хозяйстве / под ред. М.Н. Кондрашовой, Ю.Г. Каминского, Е.И. Маевского. – Пущино: НЦБИ, 1996. – 300 с.

# Патент № 2197961 RU, МПК A61K31/194, A61P1/08. Cредство для купирования тошноты и рвоты / Ахметзянов Ф.Ш., Недосугова Н.П., Лиакумович А.Г. и др.; Центр по разработке эластомеров Казанского государственного технологического университета (RU). – № 2000118989; заявл. 17.07.2000; опубл. 10.02.2003. – 7c.

# [Дубовик Б.В.](http://ucm.sibtechcenter.ru/sru-auth.xsp?query=rec.id=%22ADuboviBoriB2007053163480700%22&startRecord=1) Сравнительная кардиопротекторная эффективность аргинина гидрохлорида и аргинина сукцината при ишемическо-реперфузионном повреждении миокарда у крыс / [Дубовик Б.В., Жданов А.А., Романовский Д.И.](http://ucm.sibtechcenter.ru/sru-auth.xsp?query=rec.id=%22ADuboviBoriB2007053163480700%22&startRecord=1) / [Медицинский журн. – 2005. – № 4 (14). – С. 51-53.](http://ucm.sibtechcenter.ru/sru.xsp?query=rec.id=%22%D0%9C984570%22&startRecord=1)

# Булгак А. А. Вовлечение дисфункции сосудистого эндотелия в патогенез необратимых реперфузионных повреждений миокарда / Булгак А. А., Мрочек А.Г., Гурин А.В. / Новости медико-биол. наук. – 2004. – N 3. – C. 40-45.

# Надлежащая производственная практика лекарственных средств / Под. ред. Н.А. Ляпунова, В.А. Загория, В.П. Георгиевского, Е.П. Безуглой. – К.: МОРИОН, 1999. – 896 с.

# Надлежащая производственная практика лекарственных средств. Активные фармацевтические ингредиенты. Готовые лекарственные средства. Руководства по качеству. Рекомендации PIC/S / Под. ред. Н.А. Ляпунова, В.А. Загория, В.П. Георгиевского, Е.П. Безуглой. – К.: МОРИОН, 2001. – 472 с.

# Алмакаева Л.Г. Состояние и перспективные направления создания препаратов для парентерального применения в ГП "ГНЦЛС" // Фармаком. – 2005. – № 2/3. – С. 30-38.

# Технология и стандартизация лекарств / под ред. В.П. Георгиевского, Ф.А. Конева. – Харьков.: ООО РИРЕГ, 1996. – 784 с.

# Технология и стандартизация лекарств / Под ред. В.П. Георгиевского, Ф.А. Конева. – Харьков: ИГ РИРЕГ, 2000. – Т.2.– 784 с.

# Розчини для ін'єкцій і технологія їх виробництва / Конев Ф.А., Вакушин Б.І., Сухінін В.М., Тимченко М.М. // Фармацевт. журн. – 1990. – № 3. – С. 42-45.

# Алмакаева Л.Г. Состояние и перспективы производства инфузионных растворов в Украине / Алмакаева Л.Г., Чайка Л.А. // Фармаком. – 1999. – № 3/4. – С. 57-60.

# Алмакаєва Л.Г. Технологічні аспекти створення інфузійних Лікарських засобів на основі амінокислот / Алмакаєва Л.Г, Доля В.Г. // Фармацевт. журн. – 2006. – № 6. – С. 88-92.

# Алмакаєва Л.Г. Фармацевтические и биофармацевтические исследования парентеральных лекарственных средств на основе аминокислот / Алмакаєва Л.Г., Георгієвський В.П. // Запорожский медицинский журн. – 2007. – № 1 (40). – С. 95-103.

# Пат. 72352 ГДР, МПК A61K. Verfahren zur Herstellung von Kali und Magniam Asparaginates / Lehmann S., Liebsher R., Ehrhard R. (DDR). – № 30h/134835; заявл. 18.09.1968; опубл. 12.04.1970. – 4 c.

# Получение и стандартизация магния аспарагината в субстанции и лекарственной форме / Компанцева Е.В., Мичник Л.А., Шевченко А.М., Григорян И.В. // ХI Росс. нац. конгресс "Человек и лекарство": Тез. докл. 19-23 апреля. – Москва, 2004. – С. 877.

# Ионные равновесия в растворах аминокислот при различных температурах / Хохлов В.Ю., Селеменев В.Ф., Хохлова О.Н., Загородний А.А. // Вестник ВГУ. Серия химия, биология, фармация. – 2003. – № 1. – С. 18-22.

# . Якубке Х.–Д. Аминокислоты, пептиды, белки / Якубке Х.-Д., Ешкайт Х. – Москва: Мир, 1985. – 455 с.

# Координационная химия природных аминокислот / Болотин С.Н., Буков Н.Н., Волынкин В.А., Панюшкин В.Т. – Москва: Химия, 2008. – 240 с.

# Ажгихин И.С. Технология лекарств. – М.: Медицина, 1980. – С. 287-307.

# Рыженко Б.Н. О рН зависимости скорости растворения твердых веществ в водных растворах / Рыженко Б.Н., Иваницкий О.М. // Геохимия. – 1990. – № 9. – С. 1364-1366.

# Заявка 59-5113 Япония, МКИ А61К 31/405; А61К 9/08. Инъекционные препараты аминокислот, содержащие редуцирующие сахара / Сакагами Йонэдзи, Киносита Наохиса.; К.к. мохан экухин кэнкюсё (Япония). – № 57-112589; заявл. 1.07.82; опубл. 12.01.84. – 10 с.

# Промышленная технология лекарств: Т.2 / Под ред. проф. Чуешова В.И. – Х.: МТК-Книга; Изд-во НФАУ, 2002. – 716 с.

# Люк Э. Консерванты в пищевой промышленности. Свойства и применение / Э. Люк, М. Ягер. – С-Пб: ГИОРД, 2003. – 256 с.

# Пат. 65071 Україна, МПК А61К31/00, А61К9/00, А61Р11/00, А61Р29/00. Комбінований протикашльовий знеболювальний та жарознижувальний лікарський засіб "Кодефемол" / Михайлов В.С., Георгієвський В.П., Алмакаєва Л.Г. – заявл. 27.05.03; опубл. 15.03.2004, Бюл. № 3. – 14 с.

# Булдаков А.С. Пищевые добавки: Справочник. – М.: ДеЛи-принт, 2003. – 436 с.

# Пищевая химия / Нечаев А.П., Траубенберг С.Е., Кочеткова А.А. и др.; под ред. А.П.Нечаева. – 2-е. изд., перераб. и испр. – С-Пб: ГИОРД, 2003. – 640 с.

# Осмотические характеристики в оценке качества инфузионных растворов и глазных капель / Решетняк В.Ю., Попков В.А., Медведенко Ю.К., Горюнова И.Н. // Матер. Междунар. науч. симпоз. "Методы контроля лекарств. средств: современное состояние и перспективы", Ашхабад, 27-31 мая, 1991. – Ашхабад, 1991. – С. 72-73.

# До питання осмолярності інфузійних розчинів при їх промисловому виробництві / Гудзенко О.П., Тихонов О.І., Орловецька Н.Ф., Постольник І.Ю. // Вісн. фармації. – 2000. – № 4. – С. 18-20.

# Кукес В.Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико–фармакологические аспекты. – М.: Реафарм, 2004. – 144 с.

# Конев Ф.А. Препараты для инъекций и проблемы их производства / Конев Ф.А., Вакушин Б.И. // Современные исследования в технологии использования лекарственных препаратов.: Сб. науч. тр. – Ашхабад, 1993. – С. 62-76.

# Гухман Л.М. Оценка степени вытеснения кислорода азотом при ампулировании лекарственных препаратов // Хим.-фарм. журн. – 1990. – Т.24, № 4. – С. 65-66.

# Гунар О.В. Метод мембранной фильтрации в контроле качества лекарственных средств / О.В. Гунар, А.С. Колбикова // Фармация. – 2004. – № 4. – С.11-13.

# Граковская Л.К. Сравнительная характеристика методов стерилизации // Правила GMP как основа обеспечения качества лекарственных средств: Материалы науч.- практ. семинара. – М.: Изд-во Центр по биотехнол., мед. и фармации, 2000. – С. 24.

# Державна Фармакопея України / Держ. підприємство "Науково-єкспертний фармакопейний центр". – 1-е вид. – Харків: ООО Рирег, 2001. – 531 с.

# Державна Фармакопея України / Державне підприємство "Науково-єкспертний фармакопейний центр". – 1-е вид., Доповнення 1. – Харків: Видавнича група "РІРЕГ", 2004. – 494 с.

# European Pharmacopoeia. – 5th ed. – Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines, 2005. – 2781 p.

# Виробництво ампул медичного призначення. Повідомлення I. / Буднікова Т.М., Гульпа В.С., Шматенко О.П., Алмакаєва Л.Г. // Фармацев. журн. – 2004. – № 4. – С. 34-40.

# Виробництво ампул медичного призначення . Повідомлення II. / Буднікова Т.М., Гульпа В.С., Шматенко О.П., Алмакаєва Л.Г. // Там же. – 2004. – № 5. – С. 52-58.

# Виробництво ампул медичного призначення. Повідомлення III. / Буднікова Т.М., Гульпа В.С., Шматенко О.П., Алмакаєва Л.Г. // Там. же. – 2004. – № 6. – С. 99-101.

# Бегунова Н.В. Использование первичных полимерных упаковок в производстве парентеральных лекарственных средств / Бегунова Н.В., Алмакаева Л.Г. // Фармаком. – 2001. – № 4. – С. 47-52.

# Артемьев А.И. Требования к качеству упаковки для лекарственных средств // Новая аптека. – 2003. – № 3. – С.59-61.

1. Артемьев А.И. Требования к материалам упаковки для лекарственных средств // Там же. – 2003. – № 5. – С.72-75.
2. Технологія виробництва інфузійних розчинів у полівінілхлоридних контейнерах / І.В. Шевченко, Л.Г. Алмакаєва, Л.Г. Науменок, Н.В. Бегунова // Вісник фармації. – 2005. – № 3(43). – С. 76-78.
3. Алмакаєва Л.Г. Використання полімерних матеріалів в якості первинної упаковки паренетеральних препартів / Алмакаєва Л.Г., Донштрубова Г.Г. // Досягнення та перспективи розвитку фармацевтичної галузі України: Матеріали VI Національного з’їзду фармацевтів України. – Харків, 2005. – С.182-183.

# Алмакаєва Л.Г. Вітчизняні кардіологічні препарати – аспарагінати калію та магнію, розчини для ін’єкцій та інфузій / Алмакаєва Л.Г., Бєгунова Н.В., Затула Є.І. // Фармацев. журн. – 2002. – № 5. – С. 77-81.

# Розробка технології таблеток на основі таурину ацетисаліцилової і акскорбинової кислоти та методів контролю їх якості / Пашнева Р.О., Казаринов М.О., Підпружников Ю.В. та ін. // Вісник фармації. – 1997. – № 2 (16). – С. 18-21.

# Шушляпин А.О. Ацетрин: терапевтическая эффективность лекарственной комбинации в сравнении с отдельными компонентами у больных ишемической болезнью сердца / Шушляпин А.О., Шушляпин О.И. // Національний з'їзд фармакологів України "Фармакологія 2001. – крок у майбутнє",1-4 жовтня 2001: Тези доп. – Дніпропетровськ, 2001. – С. 291.

# Разработка состава и технологии получения гранул с таурином, растительными экстрактами и их исследование / Пашнева Р.А., Макаревич И.Ф., Дикань Л.Н. та ін. // Вестник проблем биологии и медицины. – 1997. – № 11. – С. 24-31.

# Дослідження стабільности лікарської форми у вигляді гранул на основі таурину та рослинних екстрактів / Пашнева Р.О., Казарінов М.О., Шевченко С.М. та ін. // Вісник фармації. – 1997 .– № 2. – С. 10-12.

# Бегунова Н.В. Разработка состава и технологии инфузионного препарата кардиотонического действия на основе солей кислоты аспарагиновой / Бегунова Н.В., Алмакаева Л.Г. // Фармаком. – 2004. – № 3. – С. 51-61.

# Алмакаева Л.Г. Способы получения калиевой и магниевой солей аспарагиновой кислоты в производстве инъекционных препаратов / Алмакаева Л.Г., Бегунова Н.В // Запорожский мед. журн. – 2004. – Т. 2., № 1 (22). – С. 66-68.

# Сепеши А. Изследоване стабилността на инжекционни разтвори от 10% калциев гликона // Фармация (Болгария). – 1960. – № 5. – С. 48. 11.

# Пат. 2162693 Россия, МПК7 А 61 К 31/32. Способ получения глюконата кальция для инъекционных растворов (варианты) / Карпун Е.В., Чумаков С.И., Ященко П.Г., Жариков Р.Д. и др. (Россия). – опубл. 10.02.2001. – 5с.

# Алмакаева Л.Г. Оптимизация состава и технологии производства раствора кальция глюконата для инъекций / Алмакаева Л.Г., Бегунова Н.В. // Фармаком. – 2008. – № 3. – С. 77-83.

# Алмакаева Л.Г. Новые парентеральные препараты кардиотропного действия на основе солей глутаминовой кислоты / Алмакаева Л.Г., Бегунова Н.В., Алмакаев М.С. // Мат. VI Нац. з'їзду фармацевтів України "Досягнення та перспективи розвитку фармацевтичної галузі України". – Харків, 2005. – С.182.

# Глутакам – новый кардиопротектор на основе естественных метаболитов / Купраш Л.П., Пантелеймонова Т.Н., Юрженко Н.Н., Макаревич И.Ф., Алмакаева Л.Г. и др. // Тезисы докладов VII Российского национального конгресса "Человек и лекарство". – Москва, 2000. – С. 513.

# К созданию государственной фармакопеи Украины. Стандартизация лекарственных средств для парентерального применения / Асмолова Н.Н., Алмакаева Л.Г., Вырова Е.В. и др. // Фармаком. – 1999. – № 5. – С. 42-48.

# Ленинджер А. Основы биохимии: Перевод с английского.Т.1. – М.: Мир, 1985. – 369 с.

# Розробка методик кількісного визначення амінокислот в лікарських препаратах методом високоефективної рідинної хроматографії / Харченко О.В., Алмакаєва Л.Г., Шеїн А.Т., Назарова О.С. // Фармацев. журн. – 2007. – № 1. – С. 88-92.

# Шовковий А.В. Розробка методів аналізу біологічно активних сполук у ряду похідних амінокислот для стандартизації ЛЗ на їх основі: Автореф. дис. ... канд. фармац. наук: 15.00.03 / А.В. Шовковий. – Х., 1999. – 21 с.

1. Курс физической химии / Под. ред. Я.И. Герасимова. – М.: Химия. – 1970. – Т.1. – 592 с.
2. Денисов Е.Т. Кинетика гомогенных химических реакций. – 2-е изд. – М.: Высш. шк., 1988. – 391 с.
3. Рыженко Б.Н. О рН зависимости скорости растворения твердых веществ в водных растворах / Рыженко Б.Н., Иваницкий О.М. // Геохимия. – 1990. – № 9. – С. 1364-1366.
4. Пат. 300580 ГДР, МКИ5 А 61 К 31/195, 9/08. Verfahren zur Herstellung einer stabilen Injektionslösung mit Metallsalzen der Aspartinsäure, vorzugsweise mit Magnesiumionen / Wehl Joachim, Henning Monika, Brandt Annemarie, Grohmann Ingeborg; Berlin Chemie AG (ГДР). – № 2438070; заявл. 05.10.82; опубл. 25.06.92. – 9 с.
5. Кочетков Н.А. Общая органическая химия / Кочетков Н.А., Членов М.А. – М: Гос. науч.- техн. изд-во химической литературы, 1986. – Т.10. – 704 с.
6. Беккер Х. Органикум: В 2-х т. Т.2: Пер. с нем. – М: Мир, 1992. – 474 с.
7. Розробка промисловоі технологіі одержання оптичних ізомерів аспарагіновоі кислоти / Новік І.І., Оридорога В.О., Бублік М.П., Ковальов І.П. // Фармацевт. журн. – 1999. – № 5. – С. 77-81.
8. Гауптман З. Органическая химия / Гауптман З., Грефе Ю., Реманс Х. – М.: Химия, 1979. – 832 с.
9. Державна Фармакопея України / Державне підприємство "Науково-єкспертний фармакопейний центр". – 1-е вид., Доповнення 2. – Харків:, 2008. – 620 с
10. Benedicović I. Studium komplexotvorných rovnováh v roztokoch kyseliny L-asparagovei s niektorými biogénnymi katiónmi kovov / Benedicović I., Dvorákova E., Riecanska E. // Farm. obz. – 1991. – Vol.60, № 9. – P. 413-419.
11. **Кольман Я**. Наглядная биохимия / **Кольман Я**., **Рем** К.-Г.: Пер. с нем. – 2-е изд. – М.: Мир, 2004. – 469 с.
12. Жолнин А.В. Комплексные соединения. – Челябинск: ЧГМА, 2000.–28 с.
13. Лукачина В.В. Лиганд-лигандное взаимодействие и устойчивость разнолигандных комплексов. – К.: Наук. думка, 1988. – 184 с.
14. Янсон Э.Ю. Теоретические основы аналитической химии / Янсон Э.Ю., Путнинь Я.К. – 2-е изд. – М.: Высш. шк., 1987. – 261 с.
15. Аналитическая химия. Проблемы и подходы. /Кельнер Р., Мерме Ж.-М., Отто М., Видмер Г.М.; пер. с англ. под ред. Золотова Ю.А. – М.: Мир, 2004. – Т. 1-2.
16. Аспекты технологии приготовления парентеральных растворов на основе калиевой и магниевой солей аспарагиновой кислоты / Бегунова Н.В., Алмакаева Л.Г., Шевченко И.В., Науменок Л.Г. // Фармаком. – 2005. – № 4. – С. 93-100.
17. Гороновский И.Т. Краткий справочник по химии / Гороновский И.Т., Назаренко Ю.П., Некряч Е.Ф. – 5-е изд. – К.: Наук. думка, 1987. – 830 с.
18. Бєгунова Н.В. Розробка складу і стандартизація промислової технології серцево-судинних засобів для парентерального застосування на основі солей аспарагінової кислоти: Автореф. дис. ... канд. фармац. наук: 15.00.03 / Державний науковий центр лікарських засобів. – Х., 2006. – 20 с.
19. Сучасний погляд на процеси розкладу речовин в інфузійних розчинах, та їх стабілізацію / Коритнюк Р.С., Гейнц І.В., Трохимчук В.В., Гульпа В.С. // Фармац. журн. – 1999. – № 3. – С. 33-39.
20. Ажгихин И.С. Технология лекарств. – 2-е изд., перераб. и допол. – М.: Медицина, 1980. – 440 с.
21. Алмакаєва Л.Г. Розробка складу і технології одержання нового препарату для ін’єкцій "Глутакам" / Алмакаєва Л.Г., Бєгунова Н.В., Алмакаєв М.С. // Вісник фармації. – 2005. – № 3 (43). – С. 68-72.
22. Пат. 2168989 Российская Федерация, МПК А61К31/19, 9/08. Средство для лечения сердечно-сосудистых заболеваний / Макаревич И.Ф., Алмакаева Л.Г., Затула Е.И. и др. (Украина). – № 99127552/ 14; заявл. 22.12.99; опубл. 20.06.2001, Бюл. № 17. – 10 с.
23. Пат. 47522 Україна, МПК А61К33/06, А61К31/198, А61Р9/00. Засіб "Глутакам" для лікування серцево-судинних захворювань / Макаревич І.Х., Алмакаєва Л.Г., Затула Є.І. та ін. (Україна). – № 99116398; заявл. 25.11.99; опубл. 15.07.2002, Бюл. № 7. – 12 с.
24. Применение таурина для предупреждения изменений системной гемодинамики / Н. С. Сапронов, П. А. Торкунов, А. Б. Синюхин, В. П. Новиков // Бюл. экспериментальной биологии и медицины. – 1999. – [Т. 127, N 3. – С. 282-284](http://ucm.sibtechcenter.ru/sru.xsp?query=rec.id=%22%D0%91166803/1999/127/3%22&startRecord=1).
25. Кольман Я. Наглядная биохимия / Кольман Я., Рем К.Г. – М.: Изд. группа URSS, 2004. – 470 c.
26. Schreier P. Taurin. Chemie, Biochemie, Anwendung. – Wьrzburg, 2001. – 127 p.
27. Алмакаева Л.Г. Новый комбинированный инфузионный препарат кардиотропного действия / Алмакаева Л.Г., Бегунова Н.В. // Український хіміотерапевтичний журн. – 2008. – № 1-2 (22). – С. 77- 81.
28. Пат. 38178 Україна, МПК А61К31/195, А61К9/08. Інфузійний розчин "Таурикам" для лікування захворювань серцево-судинної системи / Затула Є.І., Алмакаєва Л.Г., Бігунова Н.В. та ін. (Україна). – № 2000063229; заявл. 05.06.00; опубл. 15.05.2001, Бюл. № 4. – 8 с.
29. Шестопалов А.Е. Растворы аминокислот в парентеральном питании / Шестопалов А.Е., Бутров А.В. // Рус. мед. журн. – 2003. – Т. 11, № 8. – C. 496.
30. Пат. 23613 Украина, МПК A61K 9/08. Способ получения раствора кальция глюконата для инъекций / Георгієвский В.П., Борщевська М.І., Жилеєв В.Т. та ін. (Україна); ВАТ “Фармак.” – № 96124680, заявл. 17.12.1996., опубл. 02.06.1998. – Бюл. № 4. – 4 с.
31. The United States Pharmacopeia / The National Formulary/ USP 30/NF 25. – Rockville: United States Pharmacopeial Convention Inc., 2007. – 3553 p.
32. Пат. 73005 Украина, МПК  A61K 9/08. Спосіб одержання розчину кальцію глюконату для ін'єкцій / Загорій В.А., Новоженюк М.С.; ЗАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». – № 2003032633; заявл.26.03.2003; опубл. 15.10.2004. – 4 с.
33. Пат. 2287988 Российская Федерация, МПК A61K 31/191, A61K 9/08. Способ получения раствора глюконата кальция 10%-ного для инъекций / Юсупов В.Г. (RU), Алсынбаев М.М. (RU), Козырева М.Х. (RU), Загидуллин Н.В. (RU); ФГУП "НПО "Микроген" (RU). – № 2005117846; заявл. 09.06.2005; опубл. 27.11.2006. – 6с.
34. 213. Руководство по качеству. Лекарственные средства. Фармацевтическая разработка. Руководство 42-3.1-2004. – Киев: МОЗ Украины, 2004. – 18 с.
35. |Алмакаєва Л.Г. Контроль механічних включень в лікарських засобах для парентерального застосування: перегляд КД 42У-001-93 / Алмакаєва Л.Г., Доля В.Г., Георгієвський В.П. // Запорожский мед. журн. – 2007. – № 2 (41). – С. 124-128.
36. Настанова 42-01-2003. Лікарські засобі. Технологічній процес. Документація. – Київ: Моріон, 2003. – 42 с.
37. КД 42У-001-93 Інструкція “Контроль лікарських засобів для парентерального застосування на механічні включення”. – Київ, 1993. – 16 с.
38. Брок Т. Мембранная фильтрация: Пер. с англ. – М.: Мир, 1987. – 462 с.
39. Фильтрация – один из эффективных процессов повышения качества лекарств для инъекций / Конев Ф.А., Рипко А.Е., Болотова А.А. и др. // Состояние и перспективы создания новых готовых лекарственных средств и фито-химических препаратов: Тез. докл. Всесоюз науч. конф. – Харьков, 1990. – С. 88.
40. Мембранные технологии в производстве лекарств / Конев Ф.А., Рипко А.Е., Болотова А.А. и др. // Мембранные процессы в биотехнологии, медицине и пищевой промышленности: Тез. докл. Всесоюз науч. конф. – Москва, 1991. – С. 96-97.
41. Жужиков В.В. Фильтрование. – М.: Химия, 1980. – 398 с.
42. Травина Л.А. Фильтрование растворов для инъекций / Травина Л.А., Селецкий М.А. – М.: ВНИИСЭНТИ Минмедпрома СССР, 1984. – № 3. – 39 с. – ( Химико.-фармацевт. производство: обзор. инфор.)
43. Алмакаева Л.Г. Разработка технологи лекарственных форм для парентерального применения на основе аргинина гидрохлорида / Алмакаева Л.Г., Науменок Л.Г. // Фармаком. – 2006. – № 1/2. – С. 140-143.
44. Алмакаєва Л.Г. Глутаргін – новий лікарський засіб гепатопротекторної дії / Алмакаєва Л.Г., Харченко О.В., Фаст Л.Г. // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики: Зб. наук. ст. / Запоріжський держ. мед. ун-т. – 2004. – Т.1, вип. XV. – С. 383-386.
45. Учет гетерогенной химической реакции протонирования при переносе аминокислот через межфазную граница/раствор / Аристов И.В., Бобрешова О.В., Кулинцов П.И. и др. // Электрохимия. – 2001. – Т. 37, № 2. – 345 с.
46. Thoma K. Einflub hydrophiler Lösungsmittel auf die Instabilität von Arzneistoffen / Thoma K., Struve M. // Pharm. Ind. – 1986. – Vol.48, № 2. – P. 179-183.
47. Губарева А.И. Физико-химические свойства D-сорбита / Губарева А.И., Герасимов П.А., Блох Е.Л // Журн. прикладной химии. – 1986. – Т. 59, № 4. – С.865-868.
48. Sweeteners and sugar alternatives in food technology /ed.  by  H.Mitchell. – Oxford: Blackwell publishing ltd., 2006. – 414 p.
49. Крышень П.Ф. Сорбит, ксилит, глицерин и их применение в медицине / Крышень П.Ф., Рафес Ю.И. – К.: Наук. думка, 1979. – 292 с.
50. МВ 64У-1-97 Производство лекарственных средств. Надлежащие правила и контроль качества / Госкоммедбиопром Украины. – Киев; Харьков: Факт, 1997. – 220 с.
51. 230. Гетало О.В. Розробка сиропу з магнію хлоридом і вітаміном В 6 / Гетало О.В., Ціхоцька О.О., Салій О.О. // Вісник фармації. – 2005. – № 3 (43). – С. 59-61.
52. Новик И.И. Исследования процессов получения аспарагиновой кислоты и ее биологически активных производных с целью создания медицинских препаратов: Автореф. дис. … канд. фарм. наук. – Харьков, 1999. – 20 с.
53. Пат. 4922011 США, МКИ5 С 07 С 99/12. Metod for purifying aspartic acid / Takahashi Satoji, Nakamura Masao. Ajinomoto Co., Ltd. (США). – № 167113; заявл. 11.03.88; опубл. 01.05.90; Приор. 20.03.87, № 067671 (Япония); НКИ 562/554. – 7 с.
54. Тейлор Г. Основы органической химии.- Перевод с английского.- М: DJVU, 1989. – 384 с.
55. Доля В.Г. Методи контролю наявності механічних включень в ін’єкційних розчинах // Фармаком 2002. – №1. – С. 62-64.
56. **Алмакаєва Л.Г. Проблема наявності механічних включень у препаратах для парентерального застосування та їх нормування / Л.Г.Алмакаєва, В.Г.Доля, Т.М.Буднікова // Фармацевт. журн. – 2006. – №5. – С. 67-72.**
57. Моисеева Е.В. Проблема загрязнения механическими включениями лекрстенных средств для парентерального применения / Моисеева Е.В., Валевко С.А., Шилова С.В. // Фармация. – 2002. – № 4. – С.44-47.
58. Статистичний контроль. Вибірковий контроль за альтернативною ознакою. Частина 1. Плани вибіркового контролю, визначені приймальним рівнем якості для послідовного контролю партій (ISO 2859-1:1999, IDT): ДСТУ ISO 2859-1-2001. – К.: Держспоживстандарт, 2003. – 84 с.
59. **Доля В.Г. К вопросу о калибровке анализаторов светоблокировочного действия для контроля механических включений в инъекционных растворах / Доля В.Г., Алмакаева Л.Г. // Фармаком. – 2001. – № 4. – С. 77-80.**
60. Настанова 42-01-2001 Лікарські засоби. Належна виробнича практика. – Київ, 2001. – 82 с.
61. European Pharmacopoeia. – 6th ed. – Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines, 2007. – 2957 p.

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