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

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

На правах рукопису

УДК: 615.246.2: 615.451.2:66.081.32

#### Ходарченко Ганна Борисівна

**РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ**

**рідких ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ ІЗ Силіксом**

15.00.01 – технологія ліків та організація фармацевтичної справи

ДИСЕРТАЦІЯ

на здобуття наукового ступеня

кандидата фармацевтичних наук

|  |  |
| --- | --- |
| **Науковий керівник -** | Заслужений діяч науки і техніки України, доктор фармацевтичних наук, професор |
|  | **Тихонов Олександр Іванович** |

Харків-2005

# ЗМІСТ

ВСТУП 4

РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ АСПЕКТИ СТВОРЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ діарей 10

1.1. Діареї, їх класифікація та фармакотерапія 10

1.2. Застосування ентеросорбції у терапії кишкових захворювань 18

1.3. Аналіз вітчизняного ринку ентеросорбентів 23

1.4. Суспензія, як перспективна лікарська форма 27

ВИСНОВКИ 29

РОЗДІЛ 2. ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАГАЛЬНОЇ КОНЦЕПЦІЇ ТА МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ 30

2.1. Вибір загальної методології досліджень 30

2.2. Об‘єкти дослідження 32

2.3. Методи дослідження 34

РОЗДІЛ 3. РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ рідКОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ З силіксом 44

3.1. Теоретичне та експериментальне обґрунтування складу суспензії з силіксом 44

*3.1.1. Експериментальні дослідження по вибору концентрації діючої речовини 44*

*3.1.2. Вибір стабілізатора та обгрунтування його концентрації у складі пероральної суспензії з силіксом 48*

*3.1.3. Вивчення впливу стабілізатора на сорбуючу активність суспензії з силіксом 54*

*3.1.4. Вибір коригентів смаку та запаху 57*

*3.1.5. Вибір консерванта 68*

3.2. Розробка технології суспензії з силіксом 77

ВИСНОВКИ 85

РОЗДІЛ 4. ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ пероральної суспензії з силіксом 86

4.1. Дослідження показників якості суспензії “Ентеросил” 86

4.2. Розробка методик кількісного визначення силіксу у препараті 89

4.3. Розробка методик ідентифікації допоміжних речовин у складі суспензії 90

4.4. Розробка методики кількісного визначення кислоти сорбінової ...91

4.5. Вивчення стабільності суспензії з силіксом 93

ВИСНОВКИ 97

РОЗДІЛ 5. БІОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ пероральної суспензії з силіком 98

5.1. Вивчення антидіарейної активності суспензії „Ентеросил”на моделі неінфекційної діареї 98

5.2. Вивчення гострої токсичності препарату 102

5.3. Вивчення впливу препарату на моторну функцію шлунково-кишкового тракту 103

5.4. Дослідження сорбуючої активності пероральної суспензії „Ентеросил” 104

5.5. Дослідження мікробіологічної чистоти пероральної суспензії з силіксом 105

ВИСНОВКИ 109

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ 110

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ літературних ДЖЕРЕЛ 112

ДОДАТКИ 127

# ВСТУП

### Актуальність теми. Щорічно захворюваність в Україні на гострі кишкові інфекції суттєво зростає і посідає значне місце серед інфекційних хвороб [1-3]. На сьогодні проведено багато досліджень з метою вивчення етіології, патогенезу гострих та хронічних інфекцій кишечника (ентерити, ентероколіти, сігмоїдити, проктити), що супроводжуються діареями. Визначено, що значні результати у лікуванні діарей спостерігаються при призначенні регідратаційної терапії, дієти та лікарських засобів з антимікробною дією. Проте лікування останніми призводить до порушення рівноваги кишкової флори (дисбактеріозу), а також до їх токсичного впливу на організм хворого [4].

### Основні патологічні зміни в організмі хворих на гострі кишкові інфекції пов’язані з дією токсинів ентеробактерій. Саме тому ентеросорбція, як один із видів сорбційних методів детоксикації, посідає важливе місце у комплексному лікуванні таких захворювань [5-8]. Крім того, спостерігається чимало випадків діареї неінфекційної етіології. Вона можлива, наприклад, при екзогенних (арсен, ртуть) і ендогенних (уремія, діабет, подагра) інтоксикаціях, ендокринних розладах (дисфункція надниркових залоз, тиреотоксикоз), при явищах підвищеної чутливості до продуктів харчування. У лікуванні неінфекційної діареї сорбентам також належить чільне місце [5, 9, 10].

### Серед існуючого арсеналу сорбентів на фармацевтичному ринку України особливу увагу привертає новий високодисперсний кремнезем – силікс. До значних переваг цього препарату можна віднести його нетоксичність, розвинену поверхню і високу адсорбційну здатність по відношенню до води, білків, токсинів та мікроорганізмів.

В аспекті викладеного, проблема створення вітчизняних лікарських препаратів комплексної антидіарейної та сорбуючої дії для терапії діарей, є актуальною.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково – дослідних робіт Національного фармацевтичного університету (“Створення нових лікарських препаратів на основі рослинної та природної сировини, зокрема продуктів бджільництва, для дорослих і дітей”, номер державної реєстрації 0198U007008) та проблемної комісії „Фармація” МОЗ та АМН України.

**Мета і завдання дослідження.** Метою наших досліджень стала розробка науково обґрунтованого складу, технології та методик контролю якості рідкої лікарської форми у вигляді суспензії з силіксом для профілактики та лікування діарей інфекційного і неінфекційного генезу.

 Реалізація поставленої мети вимагала вирішення таких завдань:

* проаналізувати та узагальнити літературні дані про сучасний стан профілактики й лікування діарей різного походження та перспективи застосування ентеросорбентів для терапії цих захворювань;
* провести дослідження по встановленню оптимальної дози діючої речовини;
* провести комплекс технологічних, фізико-хімічних, мікробіологічних та біологічних досліджень з метою вибору та обґрунтування оптимального складу рідкої лікарської форми у вигляді суспензії з активною субстанцією синтетичного походження – силіксом;
* розробити та обґрунтувати технологію суспензії з силіксом;
* провести дослідження по встановленню основних показників якості розробленого препарату, обґрунтувати умови зберігання та терміни придатності; розробити проект аналітичної нормативної документації (АНД) на лікарський препарат під умовною назвою “Ентеросил”;
* вивчити специфічну активність та нешкідливість пероральної суспензії;
* розробити проект технологічного регламенту виробництва суспензії з силіксом.

*Об’єкт дослідження* – рідка лікарська форма у вигляді пероральної суспензії з силіксом для профілактики та лікування діарей різного походження.

*Предмет дослідження* – розробка науково обґрунтованого складу і технології рідкої лікарської форми у вигляді суспензії для перорального застосування на основі активної субстанції синтетичного походження – силіксу. Вивчення фізико-хімічних і реологічних властивостей розробленого засобу, вибір та обґрунтування критеріїв якості препарату, а також методик їх визначення, обґрунтування типу упаковки і терміну придатності лікарського засобу, розробка проекту аналітичної нормативної документації. Вивчення антимікробної і специфічної активності та нешкідливості рідкої лікарської форми у вигляді суспензії з силіксом для перорального застосування в комплексній терапії діарей різного походження. Розробка проекту технологічного регламенту для впровадження препарату в промислове виробництво.

*Методи дослідження*. Для вирішення поставлених у роботі завдань застосовувались загальноприйняті органолептичні, технологічні, фізико-хімічні (визначення рН, сорбуючої активності, в’зкості, тощо), мікробіологічні та біологічні (вивчення активності та нешкідливості розроблюваних експериментальних зразків на модельних патологіях) методи досліджень, що дозволяють об’єктивно оцінювати якісні та кількісні характеристики препарату на підставі експериментально одержаних та статистично оброблених результатів.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше проведено комплексне дослідження, спрямоване на створення суспензії для лікування діарей різного генезу, з вираженим антидіарейним та сорбуючим ефектами.

Теоретично й експериментально обґрунтовано склад та раціональну технологію нового лікарського препарату.

Вивчені фізико-хімічні, технологічні, мікробіологічні властивості розробленої суспензії.

Запропоновані методики ідентифікації та визначення кількісного вмісту основних і допоміжних речовин, що ввійшли до проекту аналітичної нормативної документації, яка регламентує якість, умови зберігання та термін придатності.

Досліджено вплив допоміжних речовин на сорбуючу та специфічну активність силіксу у суспензії.

Доклінічними дослідженнями доведена специфічна активність та нешкідливість запропонованого лікарського препарату.

За одержаними результатами подано заявку на винахід до інституту промислової власності за № 2004031641 від 11 травня 2004 року.

**Практичне значення одержаних результатів.** Створено новий оригінальний вітчизняний препарат у формі суспензії для лікування діарей різного генезу.

Розроблено проект АНД на запропонований препарат і проект промислового технологічного регламенту на виготовлення пероральної суспензії під умовною назвою „Ентеросил”

Підготовлено і видано інформаційний лист “Склад і виготовлення пероральної суспензії із силіксом в умовах аптек” (№ 179-2004), який впроваджено до роботи аптек.

Фрагменти роботи впроваджені до навчального процесу кафедри технології ліків Запорізького державного медичного університету (акт впровадження від 23.12.2003 р.), на курсі технології лікарських засобів Тернопільської державної медичної академії ім. І.Я.Горбачевського (акт впровадження від 19.01.2004 р.), кафедри технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького (акт впровадження від 15.04.2004 р.), кафедри технології ліків Медичного інституту Української асоціації народної медицини (акт впровадження від 27.10.2004 р.), кафедри аптечної та промислової технології ліків Національного університету ім. О.О.Богомольця (акт впровадження від 25.10.2004 р.).

**Особистий внесок здобувача.** У комплексному дослідженні зі створення нового препарату для терапії діарей інфекційного та неінфекційного походження особисто здобувачем:

* проведено аналіз літературних даних про етіологію, патогенез і сучасний стан профілактики та лікування діарей різного походження і перспективи застосування у терапії цих захворювань ентеросорбента силікса;
* обґрунтовано та розроблено оригінальний склад і технологію нового лікарського засобу на основі силіксу – пероральну суспензію „Ентеросил” для терапії діарей;
* розроблено методики контролю якості пероральної суспензії із силіксом, що ввійшли до проекту АНД;
* розроблено проект промислового технологічного регламенту на виробництво препарату “Ентеросил”;
* узагальнено результати експериментальних досліджень по вивченню сорбуючої та антидіарейної активності і нешкідливості препарату.

Персональний внесок в усіх опублікованих наукових працях зі співавторами (Тихоновим О.І., Вишневською Л.І., Грицан Л.Д., Блажеєвським М.Є., Штриголем С.Ю., Тихоновою С.О.) вказується за текстом дисертації.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертаційної роботи викладені та обговорені на Всеукраїнській науково-практичній конференції “Ліки – людині” (Харків, 2002); Всеукраїнській науково-практичній конференції “Фармація ХХІ століття” (Харків, 2002); науково-практичній конференції, присвяченій 65-річчю Ташкентського фармацевтичного інституту “Інтеграція освіти, науки і виробництва в фармації” (Узбекистан, Ташкент, 2002); Міжнародній науково-практичній конференції “Вчені майбутнього” (Одеса, 2002); ІІІ Міжнародній науково-практичній конференції “Наука і соціальні проблеми суспільства: медицина, фармація, біотехнологія” (Харків, 2003); Науково-практичний семінар “Перспективи створення в Україні лікарських препаратів різної спрямованості дії” (Харків, 2004).

**Публікації.** За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 12 робіт, у тому числі 6 статей у фахових виданнях, 5 тез доповідей та 1 інформаційний лист.

**Обсяг та структура дисертації.** Дисертаційна робота виконана на 127 сторінках друкованого тексту, складається з вступу, огляду літератури, 4 розділів експериментальної частини, висновків, списку використаних джерел, додатків. Робота ілюстрована 29 таблицями та 13 рисунками. Бібліографія включає 155 джерел літератури, з них 33 – іноземні.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Теоретично та експериментально доведено доцільність створення рідкої лікарської форми на основі активної субстанції – силіксу для лікування та профілактики діарей різного походження.
2. На підставі результатів фізико-хімічних та мікробіологічних досліджень обґрунтовано оптимальний склад пероральної суспензії, що містить (мас %): силікс – 4,0; полівінілпіролідон – 0,5; кислота сорбінова – 0,1; кислота лимонна – 0,2; натрію сахаринат – 0,1; ароматизатор – 0,1; вода очищена – до 100,0 г.
3. Розроблено технологію пероральної суспензії “Ентеросил”, яка передбачає визначений порядок та умови поєднання активних та допоміжних речовин. Складено проект технологічного регламенту на виробництво лікарського засобу.
4. Визначено органолептичні, фізико-хімічні, мікробіологічні та технологічні показники якості препарату. Запропоновані методики ідентифікації силіксу, полівінілпіролідону, кислоти лимонної, кислоти сорбінової та натрію сахаринату у суспензії. Розроблено методики кількісного визначення силіксу (метод гравіметрії), кислоти сорбінової (рідинна хроматографія) у препараті, що увійшли до проекту АНД і дозволяють здійснювати об’єктивний контроль якості запропонованого лікарського препарату в процесі виготовлення та зберігання.
5. Експериментально доведено стабільність суспензії “Ентеросил” у процесі зберігання у флаконах темного скла протягом 2-х років при температурі +15-250С та +8-150С.
6. За результатами мікробіологічних досліджень встановлено, що розроблені зразки суспензії проявляють високу сорбуючу активність по відношенню до набору референс- і клінічних штамів мікроорганізмів.
7. Біологічними дослідженнями пероральної суспензії “Ентеросил” виявлено виражену протидіарейну активність, а також лікувальну ефективність на моделі неінфекційної діареї у щурів, що перевищують дію препарату порівняння перорального гелю «Ентеросгель» виробництва Київського ЗАТ “Екологоохоронна фірма “Креома-фарм”. Встановлено, що препарат є нешкідливим при пероральному застосуванні.
8. Фрагменти роботи впроваджені до навчального процесу ряду вищих навчальних закладів України ІІІ-ІV рівня акредитації. За одержаними результатами подана заявка на винахід до інституту промислової власності (реєстраційний номер 2004031641 від 11 травня 2004 року)

# СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Farthing M.J. Diarrhoea: a significant world wide problem / Int. J. Antimicrob. Agent. – 2000. – Vol. 14, № 1. – P. 9-65.
2. Парфенов А.И. Диарея // Русский мед. журн. – 1998. - № 6. – С. 2-14.
3. Андрейчин М.А., Ивахив О.Л. Бактериальные диареи. – Київ:Здоров’я, 1998. – 412 с.
4. Chassany O., Michaux A., Bergmann J.F. Drug-induced diarrhoea / Drug Saf. – 2000. – Vol. 22, № 2. – P. 53-72.
5. Белоусова Е.А., Златкина А.Р. Синдром диареи в практике гастроэнтеролога: патофизиология и дифференцированный подход к лечению // Фарматека. – 2003. - № 10. – С. 65-71.
6. Еферентні методи лікування в сучасній медичній практиці. / Під ред. В.П. Маленького. – Вінниця:Вид-во мед. ун-ту, 1996. – 89 с.
7. Паршин В.А. Энтеросорбенты и их место в клинической медицине. // Междунар. мед. журн. – 1998. - № 4. – С. 361-365.
8. Распутняк С.Г., Лапчинська І.І., Щербак О.В. До проблеми ентеросорбції в Україні. // Фармац. журнал. – 1997. - № 3. – С. 62-67.
9. Береза Н.М. Диарея. – Днепропетровск: УКО ИМА - пресс, 1997. – С. 23-44.
10. Златкина А.Р. Патофизиологические механизмы диареи // Мукоцитопротекция, патофизиологические и клинические аспекты. – М., 1998. – С. 15-20.
11. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Склянская О.А. Синдром диареи. – М., 2002. - 164 с.
12. Thompson W.G. Diarrhea. In First Principles of Gastroenterology / Ed. By A.Thompson, E.Shaffer // Canadian Associaciation of Gastroenterology. – 1997. – P. 4-21.
13. Практические вопросы детской гастроэнтерологии Санкт-Петербурга: Сб. лекций и науч. работ / Под ред. проф. В.Л.Пайкова. – СПб, 1996 - 185 с.
14. Заболевания органов пищеварения у детей. / Под ред. А.А.Баранова. – М., 1996. – 304 с.
15. Балаболкин И.И. Гастроинтестинальная пищевая аллергия у детей //Педиатрия. – 1997. - № 1. - С. 32–36.
16. Баранов А. А., Климанская Е. В. Актуальные проблемы детской гастроэнтерологии // Педиатрия. – 1995. – №5. – С. 48–51.
17. Mikhailova A.M. Infectious diseases in children: Навч. посіб. для студ.-медиків і практ. лікарів / A.M.Mikhailova, A.P.Minkov, A.I.Savchuk. – Odessa: State Med. Univ., 2003. – 219 p.
18. Ющук Н.Д., Бродов Л.Е. Инфекционные диареи. // Рус. мед. журнал. – 2001. - Т.9, №16-17. – С. 1-11.
19. Блихар О. Антидиарейные препараты // Фармаскоп. – 2004. - № 7-8. – С. 17-19.
20. Lipsky M.S., Adelman M. Chronic diarrhea: evaluation and treatment / Am. Fan. Physician. – 1993. – Vol. 48, № 1. – 1461 p.
21. Saimeron M, Rambaud. Diarrheas chroniques / Rev. Franc. Gastro-Enterol. – 1995. – Vol. 21. – P. 3-11.
22. Powell DW. Diagnostic Approaches to Chronic Diarrhea. [Annual AGA 2001 Spring Postgraduate Course, Session V: Diarrhea and IBD]. Program and abstracts of Digestive Disease Week 2001; May 19-23, 2001; Atlanta, Georgia.
23. Donowitz M., Kokke P.T., Saidi R. Evaluation of patients with chronic diarrhea // N. Engl. J. Med. – 1995. – Vol. 11. – P. 725-729.
24. Котешева И.А. Заболевания кишечника. Лечение и профилактика. – М.: ЭКСМО-Пресс, 2004. – 317 с.
25. Hanauer S.B. Inflammatory bowel disease // N. Engl. J. Med. – 1996. - Vol. 334, № 13. – P. 841-848.
26. Шувалова Е.П. Инфекционные болезни.: Учебное пособие. М.: Медицина, 1995. – 656 с.
27. Вовк Е.И. Диарея путешественников // Фарматека. – 2003. - № 9. – С.161-67.
28. Podolsky D. Inflammatory Bowel Disease // N. Engl. J. Med. – 2002. – Vol. 347, № 6. – P. 417-429.
29. Дисбактериоз кишечника /А.И.Парфенов, Ю.К.Калоев, С.А.Сафонова и др. // Московский мед.журнал.-1998. - №.1. – С. 7-12.
30. Габриэлян Н.И. Функции микрофлоры желудочно-кишечного тракта и последствия ее нарушений после хирургических вмешательств /Н.И.Габриэлян, Е.М.Горская, Н.Д.Снегова // Антибиотики и химиотерапия. – Т. 45, № 9. – 2000. – С. 24-29.
31. Giannella RA. Acute and Traveler's Diarrhea. [Annual AGA 2001 Spring Postgraduate Course, Session V: Diarrhea and IBD]. Program and abstracts of Digestive Disease Week 2001; May 19-23, 2001; Atlanta, Georgia.
32. Полонский В.М. Синдром раздраженной толстой кишки и его лечение // Фарматека. – 2001. - № 9-10. – С. 50-53.
33. Gastrointestinal pharmacology and theraupeutics /Ed. by G.Friedman. – New York: Lippincott. – Raven, 1997. – 780 p.
34. Гончарик И.И. Гастроэнтерология: стандартизация, диагностика и обоснование лечения. - Минск, 2000.- 142 с.
35. Современные принципы лечения диареи /Н.Д.Ющук, И.В.Маев, К.Г.Гуревич, Л.Е.Бродов // Терапевт. архив. – 2002. – Т. 74, № 2. – С. 73-78.
36. Маев И.В., Гуревич К.Г., Лобанова Е.Г. Современные принципы противодиарейной терапии // Фарматека. – 2001. - № 6. – С.40-43.
37. Shiller L.R. Review article: anti-diarrhoeal pharmacology and therapeutics / Aliment. Pharmacol. Ther. – 1995. – №. 9. – P. 87-106.
38. Григорьев П.Я., Гриценко И.И., Яковенко Э.П. Диагностика и лечение хронических болезней пищевода, желудка и 12-ти перстной кишки. - Днепропетровск, 1995. - 192 с.
39. Запруднов А. М. Лекарственные средства в гастроэнтерологии. - М., 1996. – 123 с.
40. Советы специалистов по лечению заболеваний системы органов пищеварения / П.Я.Григорьев, Э.П.Яковенко, Ю.В.Васильев, Е.Н.Ткаченко, А.Р.Златкина, В.А.Максимов //Практикующий врач. – 1999. - № 16 (3). – С. 32-38.
41. Лечение и профилактика диареи: Практ. рекомендации /ВОЗ. – 3-е изд. – М.: Медицина, 1994. – 40 с.
42. Николаева Л.Г. Современные подходы к лечению острых кишечных инфекций. // Укр. мед. часопис. - 1998. - №4- (6). - С. 67-69.
43. Секачева М.И. Современные подходы к лечению острой диареи. // Лечащий врач. – 2001. - № 5-6. – С. 38-41.
44. Компендиум 2001-2002. Лекарственные препараты. / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. - К.: Морион, 2001. – 1536 с.
45. Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2 т. – 14 изд., перераб., исправ. и доп. – М.: ООО «Издательство Новая Волна», 2000 – Т.1-540 с., Т. 2-608 с.
46. Григорьев П.Я., Яковенко А.В. Справочное руководство по гастроэнтерологии. – М.:Мед.информ. агенство. – 1997. – 476 с.
47. Крамарєв С. Сучасні погляди на лікування гострих кишкових інфекцій у дітей // Мистецтво лікування. – 2003. - № 5. – С. 50-53.
48. Николаева Л.Г. Микробиологическая характеристика применения энтеросорбентов при острых кишечных инфекциях. // Лікарська справа. - 1993. - №8. - С. 81-83.
49. Ніколаєва Л.Г. Ентеросорбція при гострих кишкових інфекціях. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – К., 1993. – 38 с.
50. Гриценко Е.Н, Шевченко Ю.Н., Семенов В.Г. Применение препарата «Энтеросгель», обладающего сорбционно-детоксикационным действием, в комплексном лечении заболеваний органов ЖКТ // Провизор. – 2003. - № 15. – С. 22.
51. Николаева Л.Г. Экспериментальное изучение эффективности энтеросорбентов при сальмонеллезе. // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. - 1994. - №2. - С. 40-44.
52. “Маалокс” в клинической практике. / Под ред. проф. О.Н. Минушкина. - М., 1996. - 80 с.
53. Применение препарата Maalox в комплексном лечении детей с заболеваниями желудочно-кишечного тракта /С.Л.Бушуев, О.В.Зайцева, О.С.Намазова и др.// Педиатрия. – 1997. - № 1. - С. 7-52.
54. Линекс в лечении дисбактериоза кишечника у детей раннего возраста /Н.П.Брашкина, Г.А.Самсыгина, Г.Д.Першина и др. // "Человек и лекарство" - М., 1998. – 257 с.
55. Применение энтерола при лечении заболеваний, сопровождающихся синдромом диареи / А.С.Свинцицкий, Е.Н.Ревенок, Г.А.Соловьева и др. // Лікарська справа. – 2002. - № 2. – С. 106-111.
56. Энтерол в лечении дисбиоза кишечника /В.А.Матвеев, О.И.Есенина, Е.Ю.Карпова и др. // "Человек и лекарство" – М., 1998. – 135 с.
57. Щербинина М.Б. Контикум хеликобактерной инфекции // Лікування та діагностика. – 2004. - № 3. – С. 16-21.
58. Сапожников В. Г., Куклина Н. А. Об этиопатогенетической роли пилорического геликобактера в развитии заболеваний желудочно-кишечного тракта // Педиатрия. – 1997. - № 1. - С. 67–72.
59. Актуальные проблемы пилорического геликобактериоза на современном этапе /П.Л.Щербаков, В.А.Филин, А.В.Мазурин и др. // Педиатрия. – 1997. - № 1. - С. 7–12.
60. Vesikari T. Rotavirus vaccines against diarrhoeal disease // The Lancert. – 1997. – Vol. 350, № 9090. – P. 1538-1541.
61. Деденко И.К., Литвинюк В.А., Торбин В.Ф. Эфферентные методы лечения пищевых токсикоинфекций. – К.: НОРА-ПРИНТ. – 1998. – 358 с.
62. Бородин Ю.И., Труфакин В.А. Способы эндоэкологической реабилитации организма. - Новосибирск.:Из-во «Манускрипт», 1999. – 50 с.
63. Сорбционно-аппликационные и лимфотропные методы в комплексном лечении ожогов /Ю.И.Бородин, М.С.Любарский, А.Ю.Летягин и др. - Новосибирск: Из-во СибВО, 1995. - 142 с.
64. Эфферентные методы лечения острых отравлений /И.К.Деденко, А.В.Стариков, В.А.Литвинюк, В.Ф.Торбин, Ин-т сорбции и проблем эндоэкологии НАН Украины. – К.: НОРА-ПРИНТ, 1997. – 334 с.
65. Энтеросорбция – механизмы лечебного действия / Н.А.Беляков, А.В.Соломенников, И.Н.Журавлева и др. // Эфферентная терапия. – 1997. – Т.3, № 2. – С. 20-26.
66. Федорців О.Є. Ентеросорбція як метод детоксикації організму // Ліки. - 1998. -№2. - С. 33-37.
67. Бондар П.М. Ентеросорбенти в ендокринології // Ліки. – 1996. - № 5-6. – С.55-58.
68. Георгіянц М.А., Вінник Ю.О. Ефективність використання ентеросорбції у дітей з критичними станами інфекційного генезу // Фармац. журнал. – 1999. - №2. – С. 50-55.
69. Энтеросорбционное лечение больных гастро-кишечными инфекциями и хроническими колитами с диареей /М.А.Андрейчин, О.С.Луцук, С.М.Андрейчин, В.С.Копча // Лікарська справа. – 1996. - № 7-9. – С. 147-151.
70. Энтеросорбция в комплексном лечении ишемической болезни сердца и гипертонической болезни. Проблемы сорбционной детоксикации внутренней среды организма /И.В.Савицкая, Т.И.Сидорова, А.А.Шульга и др. // Материалы международного симпозиума. – Новосибирск, 1995. - С. 33-34.
71. Детоксикационная терапия /Е.А.Лужников, Ю.С.Гольдфарб, С.Г.Мусселиус и др. // Рук-во для врачей. – Спб.: Лань, 2000. – 192 с.
72. Хотимченко Ю.С., Кропотов А.В. Применение энтеросорбентов в медицине // Тихоокеанский медицинский журнал – 1999. - №2. - С. 84-89.
73. Абізов В.А., Знаменський В.А., Кульчицький В.Е. Біосорбційні методи та препарати у профілактичній та лікувальній практиці. - К., 1997. - С. 132-135.
74. Шевченко Ю.М., Слинякова І.Б., Яшина Н.І. Біокремнійорганічні пористі сорбенти для медицини // Фармац. журн. – 1995. - № 6. – С. 80-85.
75. Луцюк О.С., Андрейчин С.М., Копча В.С. Спосіб місцевого лікування колітів // Інфекційні хвороби. – 1995. - № 2. – С. 37-39.
76. Гарник Т. Применение энтеросорбции в комплексной терапии и реабилитации больных хроническими гепатитами // Ліки України. – 2002. - № 10. – С. 2-5.
77. Застосування суспензій силіксу у післяопераційній хіміотерапії раку молочної залози /Є.П.Воронін, Є.М.Пахлов, О.О.Чуйко та інш. // Ліки. – 2000. - № 5. – С. 52-55.
78. Андрейчин С.М. Вплив “силларду П” на кровообіг слизової прямої кишки при хронічних проктосигмоїдитах. // Запорожский мед. журнал. – 2001. - № 5-6. – С. 39-40.
79. Zeig S., Fridman E.A. Sorbent and their clinical application/ Ed by C.Giordano. - New-York, San-Fransisco, 1980. - P.275-294.
80. Стрелко В.В., Картель Н.Т. Активные угли медицинского назначения // Наукові основи розробки лікарських препаратів: Матеріали наук. cесії відділення хімії НАН України. – Харків: Основа, 1998. – С. 490-516.
81. Картель Н.Т. Возможности терапевтического действия медицинских сорбентов на основе активированных углей // Эфферентная терапия. - 1995. - Т.1, №4. - С. 11-18.
82. Пимоненко Н.Ю., Марашан В.Н. Энтеросорбенты нового поколения на основе углерода // Мир медицины. – 1998. - № 9-10. – С. 54-55.
83. Бондарєв Є.В., Рибачук Д.В. Експериментальне дослідження можливості використання нового ентеросорбенту цеоліту при лікуванні виразкової хвороби шлунка // Фармаком. – 2002. - № 3. – С. 168-170.
84. Геращенко И.И. Новые подходы к созданию комплексных аппликационных препаратов на основе высокодисперсного кремнезема для лечения гнойных ран // Вестник проблем биологии и медицины. – 1997. - № 11. – С. 19-23.
85. Знаменский В.А., Вознанов А.Ф., Шевченко Ю.Н. Применение лечебно-профилактических препаратов, изготовленных на основе кремнийорганических адсорбентов: Метод. рек. - К. МОЗ Украины РЦНМИ - 1994. - 16 с.
86. Мороз В.М., Чуйко О.О., Пентюк О.О. Досягнення в розробці лікарських препаратів на основі високодисперсного кремнезему. // Вісник Вінницького державного університету.- 1999. - №1. - С. 1-3.
87. Пентюк О.О., Погорілий В.К., Чуйко Н.О. Лікувальні властивості ентеросорбенту силіксу – аморфного ультрадисперсного кремнезему // Медична хімія. – 2003. – Т.5, № 1. – С. 95-99.
88. Інструкція для медичного застосування препарату: силікс (silics) №Р.07.02/05110.
89. Медицинская химия и клиническое применение диоксида кремни. / Под ред. акад. НАН Украины А.А.Чуйко. –Киев.: Наук. думка, 2003. – 415 с.
90. Курищук К.В., Пентюк О.О., Погорєлий В.К. Ентеросорбент “Силікс”. Властивості та клінічне застосування / Під ред. О.О.Чуйко. – Київ: Біофарма, 2000. – 16 с.
91. ФС 42 У –224/225/226/227 – 481 –99 . Силикс.
92. Harkless J.A.W., Stillinger D.K., Stillinger F.H. Structure and energies of SiO2 clusters // J. Phys. Chem. – 1996. – Vol. 100, № 4. – P. 1098-1103.
93. Структурні особливості пірогенного кремнезему та його взаємодії з водою і білками / І.Ф.Миронюк, В.М.Гунько, В.В.Туров та інш. // Вісник Вінницького державного медичного університету. - 2000. - №2. - С. 486-491.
94. Гунько В.М. Влияние природы и состояния поверхности высокодисперсных оксидов на их сорбционные свойства. // Теоретич. и эксперим. химия. – 2000. – Т. 36, № 1. – С. 1-29.
95. Spalla O., Kekichiff P. Adhesion between Oxide Nanoparticles: Influence of Surface Complexation / J. Colloid Interface Sci. – 1997. – Vol. 192. – P. 43-65.
96. Atkins D., Kekichiff P., Spalla O. Adhesion between Colloidal Silica as Seen with Direct Force Measurement / J. Colloid and Interface Sci. – 1997. – Vol. 188, № 1. - P. 234-237.
97. Химия поверхности кремнезема.: В 2 ч. / Под ред. академика НАН Украины А.А.Чуйко. – К.: УкрИНТЭИ, 2001. – Ч.1. – 736 с.;Ч.2. – 500 с.
98. Characterization of fumed silicas and their interaction with water and dissolved proteins / I.F.Mironyuk, V.M.Gun’ko, V.V.Turov et al // Coll. And Surf. A. – 2001. – Vol. 180, № 1-2. – P. 87-101.
99. Особенности адсорбции белковых молекул на поверхности аморфного кремнезема / В.В.Туров, В.Н.Барвинченко, А.А.Чуйко, В.Н.Рыбачук // Доп. НАН України. – 1998. - № 11. – С. 153-157.
100. Active site nature of pyrogenic Alumina/Silica and water bound / V.M.Gun’ko, V.V.Turov, V.I.Zarko, E.F. Voronin et al // Langmuir. – 1997. – Vol. 13, № 6. – P. 1529-1544.
101. Aqueous suspensions of fumed Silica and adsorption of Proteins / V.M.Gun’ko, V.V.Turov, V.I.Zarko, V.V.Dudnik et al // J. Colloid and Interface Sci. – 1997. – Vol. 192, № 1. - P. 166-178.
102. Interaction of bioactive compounds with highly disperse oxides in aqueous suspension / V.M.Gun’ko, V.I.Zarko, V.V.Turov et al // Fiz. Khim. Tekhnol Poverkhn. – 2001, № 4-6. – P. 310-331.
103. Ходарченко Г.Б., Тихонов О.І., Яковенко Л.І. Аналіз препаратів групи ентеросорбентів на вітчизняному фармацевтичному ринку // Вісник фармації. – 2002. - № 4 (32). – С. 55-59.
104. Тихонов А.И., Ярных Т.Г. Технология лекарств:Учеб. лля фармац. вузов и фак:– Х.: Золотые страницы, 2002. – 704 с.
105. Біофармація: Підруч. для студ. фармац. вищ. навч. закл. і ф-тів / О.І.Тихонов, Т.Г.Ярних, І.А.Зупанець, О.С.Данькевич, О.Є.Богуцька, Н.В.Бездетко, Ю.М.Азаренко; За ред. О.І.Тихонова. – Х.: Вид-во НФаУ; Золоті сторінки, 2003. – 240 с.
106. Тенцова А.И., Ажгихин И.С. Лекарственная форма и терапевтическая эффективность лекарств. – М.:Медицина, 1974. – 334 с.
107. Бондаренко А.И. Теоретическое обоснование и практические принципы приготовления фармацевтических растворов и суспензий: Дис. … д-ра фармац. наук. – Минск, 1991. – 400 с.
108. Промышленная технология лекарств: Т.2 /Под ред. проф. В.И.Чуешова. – Х.:МТК-Книга; Изд-во НФАУ, 2002. – 716 с.
109. Хімія, фізика та технологія поверхні: Міжвід. зб.наук.пр. /Ін-т хімії поверхні НАН України; Гол.ред. О.О.Чуйко. – К.: вид.дім “КМ Академія”, 1992. – Вип. 9 /Упоряд.: О.О.Чуйко та ін. – 2003. –178 с.
110. Impact of Some Organics on Structural and Adsorptive Characteristics of Fumed Silica in Different Media / V.M.Gun’ko, V.I.Zarko, E.F. Voronin et al // Langmuir. – 2002. – Vol. 18, № 3. – P. 581-596.
111. Structural and adsorptive features of fumed silicas synthesized under varied conditions / V.M.Gun’ko, I.F.Mironyuk, V.I.Zarko et al. // Fiz. Khim. Tekhnol Poverkhn. – 2001. - № 4-6. – P. 20-34.
112. Влияние технологических особенностей производства высокодисперсного кремнезема на его белоксорбирующую способность / Е.В.Тертышная, И.И.Геращенко, Н.Б.Луцюк и др. // Укр. хим. журн. - 1996. – Т 62, № 12. - С.87-90.
113. Ходарченко Г.Б., Тихонов О.І. Використання високодисперсного кремнезему у рідкій лікарській формі // Тез. доп. III Міжнар. наук.-практ. конф.: “Наука і соціальні проблеми суспільства: медицина, фармація, біотехнологія”. Ч.1. - Х.: Вид-во НФаУ, 2003. - С. 306.
114. Геращенко І.І. Фізико-хімічне обґрунтування, розробка та вивчення нових лікарських засобів на основі високодисперсного кремнезему: Автореф. дис. ... канд.. фармац. наук. – Харків, 1997. – 39 с.
115. Chemistry, physics and technology of surfaces / Editor–in-Chief A.A.Chuiko. – Kyiv: KM Academia, 2002. – Issues 7-8, 240 p.
116. Технология и стандартизация лекарств: Сб. науч. тр. /Под ред акад. НАН Украины В.П.Георгиевского и проф. Ф.А.Конева. – Х.: ООО «Рирег», - 1996. – Т. 1 – С. 317-409.
117. Палий Г.К., Чеснокова А.А. Исследование взаимодействия микроорганизмов с дисперсным кремнеземом // Кремнеземы в медицине и биологии / Под ред. А.А.Чуйко. – Киев-Ставрополь, 1993. – С. 206-212.
118. Ходарченко Г.Б., Тихонов О.І., Вишневська Л.І. Обґрунтування складу суспензії з силіксом // Фармац. журн. – 2004. - №2. – С. 81-86.
119. Ходарченко Г.Б., Тихонов О.І., Грицан Л.Д. Вибір стабілізаторів при розробці суспензії з силіксом // Вісник фармації. – 2004. - № 1. – С. 39-42.
120. Приказ МЗРФ “Об утверждении отраслевого стандарта «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника». (Москва, 2003 г) //Проблемы стандартизации в здравоохранении. - 2003. - № 9. – С. 18-91.
121. Методические рекомендации «Современные подходы к коррекции дисбиоза кишечника». – Киев: МЗ Украины, 2000. - 28 с.
122. Спосіб оцінки якості ентеросорбента кремнеземного походження за показником адсорбційної активності / І.І.Геращенк, А.Г.Піотровська, Т.М.Матвієнко та інш. // Фармац. журн. – 1995. - № 4. – С. 72-74.
123. Допоміжні речовини та їх застосування в технології лікарських форм. Довідковий посібник / Ф.Жогло, В.Возняк, В.Попович, Я.Богдан. – Львів, 1996. – С. 20-51.
124. Куприна Н.А. Получение и исследование суспензий сульфадиметоксина и сульфамонометоксина. Автореф. дис. … канд. фарм. наук. – М., 1974. – с.
125. Езерский М.Л., Тенцова А.И., Перькова Н.Н. Физическая устойчивость суспензий некоторых сульфаниламидов // Хим.-фармац. журн. – 1981. - № 3. – С. 75-81.
126. Езерский М.Л., Тенцова А.И., Перькова Н.Н. Ресуспендируемость суспензий сульфаниламидных препаратов // Фармация. – 1983. - Т. 33. - № 6. – С. 28-32.
127. О структурной и бесструктурной седиментации суспензий / С.Х.Закиева, Г.И.Чернова, В.В.Константинова и др. // Коллоидная химия. – 1971. - № 1. – С. 64-68.
128. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology / Ed. by J.Swarbrick , J.C.Boylan. - Ed. Second - New York - Basel, 2002. - Vol. 3, P. 2654-2668.
129. Адсорбционное модифицирование высокодисперсного кремнезема поливинилпирролидоном / Н.В.Гузенко, Е.М.Пахлов, Н.А.Липковская, Е.Ф.Воронин // Журн. прикладной химии. – 2001. – Т. 74, Вып. 12. – С. 1957-1961.
130. Зайцев В.Н. Комплексообразующие кремнеземы. Синтез, строение привитого слоя и химия поверхности. – Харьков: Фолио, 1997. – 239 с.
131. Адсорбция из растворов на поверхностях твердых тел : Пер. с англ. / Под ред. Г.Парфита, К.Рочестера. - М.:Мир, 1986. - 488 с.
132. Лобанов В.В., Горлов Ю.А. Влияние природы поверхностных функциональных групп на электростатический потенциал поверхности SiO2 // Журн. физ. химии. – 1995. – Т. 69, № 4. – С. 753-755.
133. Chemically modified surfaces: recent developments / K.G.Proctor, S.K.Ramirez, K.L. Mc Williams, J.L.Huerta, J.J.Kirkland /Eds. J.pesek, M.T.Matyska, R.R.Abuelafiya. - Cambridge: The Royal Soc. of Chem. 1996. - P. 1695.
134. Vansant E.F., Van Der Voort P., Vrancken K.C. Characterization and chemical modification of the silica surface. – Amsterdam: Elsevier, 1995. – 560 p.
135. The surface properties of silicas / Ed. A.P.Legrand. – New York: Wiley, 1998. – 386 p.
136. Hubbard A.T. Encyclopedia of surface and colloid science / Ed. A.T.Habbart. – New York: Marsel Dekker, 2002. – 4630 p.
137. Basic Characteristics of Aerosil, Technical Bulletin Pigments. Degussa AG: Frankfurt, 1997. - № 11. -81 p.
138. ФС 42-1194-78. Поливинилпирролидон низкомолекулярный медицинский 12600 ± 2700.
139. Ясницкий Б.Г., Дольберг Е.Б., Медведева Т.В. Корригенты запаха и вкуса в производстве лекарственных препаратов. – М.:ЦБНТИМедпром. – 1987. - № 9. – 27 с.
140. Булдаков А.С. Пищевые добавки. Справочник. – М.:ДеЛи-принт, 2003. – 436 с.
141. Пищевая химия / А.П.Нечаев, С.Е.Траубенберг, А.А.Кочеткова и др. /Под ред. А.П.Нечаева. - 2-е изд. перераб. и испр. – СПб:ГИОРД, 2003.– 640 с.
142. Надлежащая производственная практика лекарственных средств / Под ред. Н.А.Ляпунова, В.А.Загория, В.П.Георгиевского, Е.П.Безуглой. – К.:Морион, 1999. – 896 с.
143. Склад і виготовлення пероральної суспензії із силіксом в умовах аптек /О.І.Тихонов, Г.Б.Ходарченко, Л.І.Вишневська – К., 2004. – Вип. 179. – З проблеми “фармація”. - 4 с.
144. Тихонов О.І., Ходарченко Г.Б. До питання розробки технології суспензії з силіксом // “Перспективність створення в Україні лікарських препаратів різної спрямованості дії”, (26 листопада 2004 р.): Матеріали Всеукраїнського науково-практичного семінару / За ред. проф. О.І.Тихонова. - Х.: Вид-во НФаУ, 2004. - С. 58-61.
145. Державна фармакопея України. / Державне підприємство Науково-експертний фармакопейний центр – 1-е вид. Харків: РІРЕГ, 2001. – 556с.
146. Надлежащая производственная практика лекарственных средств. Активные фармацевтические ингредиенты. Готовые лекарственные средства. Руководство по качеству / Под ред. Н.А.Ляпунова, В.А. Загория, В.П.Георгиевского – К.:Морион, 2001. – 472с.
147. Люк Э., Ягер М. Консерванты в пищевой промышленности. – 3-е изд. Пер. с нем. – СПб:ГИОРД, 2003. – 256 с.
148. Fleming G.A. The FDA, Regulation and the risk of stroke // N. Engl. J. Med. – 2000. - Vol. 282, № 5 – P. 343.
149. Настанова 42-01-2001. Лікарські засоби. Належна виробнича практика. – Київ:МОЗ України. – 2001. – 82 с.
150. Barthel H., Rosch L., Weis J. Fumed silica production, properties and applications // Organosilicon Chemistry. 2. From Molecules to Materials / Eds. N.Auner, J.Weis. – Weinheim: VCH, 1995. - P. 761-778.
151. Чуйко О.О., Пентюк О.О. Наукові принципи розробки лікарських препаратів на основі високодисперсного кремнезему // Наукові основи розробки лікарських препаратів: Матеріали наук. сесії відділення хімії НАН України. – Харків: Основа, 1998. – С. 35-51.
152. Практическая растровая электронная микроскопия /Под ред. Дж. Гоулдстейна и Х. Яковица; Пер. с англ. под ред. В.И.Петрова – М.:Изд-во «Мир», 1978. – 656 с.
153. Полюдек-Фабини Р., Бейрих Т. Органический анализ. Руководство по анализу органических соединений, в том числе лекарственных веществ: Пер. с нем. / Под ред. А.Б.Томчина. – Л:Химия, 1981. – 642 с.
154. Witkin L., Heubner C., Galdi F. // J. Pharmacol. Exper. Ther. – 1961. – Vol. 133. – P. 400-405.
155. Експериментальне дослідження гострої токсичності та антидіарейної дії Ентеросилу / Г.Б.Ходарченко, С.Ю.Штриголь, О.І.Тихонов, С.О.Тихонова // Вісник фармації. – 2004. - № 2. – С. 68-70.

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