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

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ**

НАЦІОНАЛЬНий ФАРМАЦЕВТИЧНий Університет

На правах рукопису

#### **ШЕВЧЕНКО В’ЯЧЕСЛАВ ОЛЕКСАНДРОВИЧ**

УДК 615.28.9:615.456].012

#### **РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО**

#### **КОМБІНОВАНОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ**

#### **НА ОСНОВІ СУЛЬФАМЕТОКСАЗОЛУ ТА ТРИМЕТОПРИМУ**

15.00.01 – технологія ліків та організація фармацевтичної справи

Дисертація

на здобуття наукового ступеня

кандидата фармацевтичних наук

Науковий керівник

кандидат фармацевтичних наук,

доцент Рибачук Дмитро Васильович

Харків – 2007

**зміст**

|  |  |
| --- | --- |
| ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ | 4 |
| **ВСТУП** | 5 |
| **РОЗДІЛ 1. Сучасний стан проблеми створення ін'єкційних лікарських засобів протимікробної дії** | 10 |
| 1.1. Обґрунтування доцільності розробки комбінованого протимікробного засобу у виді розчину для ін'єкцій на основі сульфаметоксазолу і триметоприму | 10 |
| 1.2. Способи одержання розчинів сульфаметоксазолу та триметоприму | 17 |
| 1.3. Вплив технологічних факторів на стабільність парентеральних лікарських форм | 25 |
| **ВИСНОВКИ** | 34 |
| **ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА** |  |
| **РОЗДІЛ 2. Об’єкти та методи дослідження** | 35 |
| 2.1. Вибір загальної методології досліджень | 35 |
| 2.2. Об'єкти досліджень | 36 |
| 2.3. Методи досліджень | 41 |
| 2.4. Статистична обробка результатів дослідження | 52 |
| **ВИСНОВКИ** | 53 |
| **РОЗДІЛ 3. Теоретичне та експериментальне обґрунтування складу ін'єкційного лікарського засобу на основі сульфаметоксазолу і триметоприму** | 54 |
| 3.1. Дослідження фізико-хімічних і технологічних властивостей сульфаметоксазолу і триметоприму | 54 |
| 3.2. Вивчення стабільності комбінованого розчину на основі сульфаметоксазолу і триметоприму при зберіганні в ампулах, виготовлених з різних марок скла | 75 |
| 3.3. Вивчення впливу антиоксидантів на стабільність ін'єкційного розчину | 79 |
| **ВИСНОВКИ** | 83 |
| **РОЗДІЛ 4. Розробка технології одержання комбінованого лікарського засобу та дослідження його стабільності**  | 84 |
| 4.1. Вплив рН середовища на стабільність розчину сульфаметоксазолу з триметопримом | 84 |
| 4.2. Вивчення впливу технологічних параметрів приготування розчинів сульфаметоксазолу з триметопримом на їх стабільність | 86 |
| 4.3. Оцінка стабільності сульфаметоксазолу і триметоприму в ін'єкційному розчині | 99 |
| 4.4. Вивчення світлостабільності ін'єкційного розчину | 106 |
| 4.5. Технологічний процес одержання розчину сульфаметоксазолу з триметопримом для ін'єкцій в ампулах по 5 мл | 107 |
| **ВИСНОВКИ** | 114 |
| розділ 5. Розробка методів контролю якості та фармакологічні дослідження лікарського засобу на основі сульфаметоксазолу та триметоприму | 115 |
| 5.1. Обґрунтування критеріїв і методів контролю якості комбінованого лікарського засобу | 115 |
| 5.2. Визначення стабільності і терміну придатності лікарського засобу | 123 |
| 5.3. Обговорення результатів фармакологічних і антимікробних досліджень розробленого лікарського засобу | 126 |
| 5.4. Дослідження сумісності комбінованого розчину при інфузійній терапії | 131 |
| **висновки** | 133 |
| **загальні висновки**  | 134 |
| **СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ** | 136 |
| **Додатки** | 155 |

#### **ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

АНД – аналітичний нормативний документ

ВООЗ – всесвітня організація охорони здоров’я

ДЗ “ДП “ДНЦЛЗ” – Дослідний завод Державного підприємства “Державний науковий центр лікарських засобів”

ДФУ – Державна фармакопея України

ДФЦ – Державний фармакологічний центр

ДГСТ - Державний галузевий стандарт

ЄФ – Європейська фармакопея

ІЛЗ – ін’єкційний лікарський засіб

ЛЗ – лікарський засіб

ЛФ – лікарська форма

ЛР – лікарська речовина

МОЗ – Міністерство охорони здоров’я

НФаУ – Національний фармацевтичний університет

ПЕГ – поліетиленгліколь

рКа – показник кислотної константи іонізації

СЗ – стандартний зразок

ТТР – технологічний тимчасовий регламент

ФС – фармакопейна стаття

ВЕРХ – високоефективна рідина хроматографія

ЦНДЛ – центральна науково-дослідна лабораторія

GMP – належна виробнича практика

**ВСТУП**

**Актуальність теми.** Лікування гнійно-запальних захворювань різної етіології було і залишається однією з найважливіших проблем практичної медицини. У ряді антибактеріальних препаратів, які використовуються в медичній практиці для лікування інфекцій, особливо важливе місце приділяється комбінованому антибактеріальному лікарському засобу, що складається із сульфаметоксазолу та триметоприму. Перевагою такого сполучення є збільшення бактеріостатичної і бактерицидної дії порівняно з ефектом окремих компонентів, що обумовлено їх синергізмом при спільному застосуванні.

Особливе місце в сучасній характеристиці закордонних аналогів займає питання про його парентеральне застосування для лікування таких важких гнійно-септичних захворювань, як перитоніт, сепсис, ендокардит, менінгіт, пневмонії, важкі кишкові інфекції. Останнім часом інтерес до препарату не тільки не зменшився, а й зріс у зв'язку з його високою терапевтичною ефективністю при пневмонії, викликаною Pneumocystis carinii, у хворих на СНІД. При лікуванні інфекційних захворювань, коли існує необхідність швидкого досягнення терапевтичної концентрації діючих речовин у крові, а також при неможливості прийняття лікарського засобу орально, рекомендується парентеральний шлях введення. Закордонні аналоги парентерального розчину на основі сульфаметоксазолу та триметоприму мають високі значення рН середовища (до 11,5), що створює певні труднощі при зберіганні препарату в ампулах і при парентеральному його застосуванні.

Асортимент зареєстрованих в Україні препаратів, що включають комбінацію сульфаметоксазолу і триметоприму, в основному представлений у вигляді оральних лікарських форм. В Україні і країнах СНД комбінація сульфаметоксазолу з триметопримом випускається тільки у вигляді таблеток, а виробництво ін'єкційних лікарських форм відсутнє.

В аспекті викладеного, проблема створення вітчизняного комбінованого лікарського засобу для парентерального застосування на основі сульфаметоксазолу і триметоприму для лікування важких інфекційних захворювань є актуальною.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету (“Хімічний синтез, виділення та аналіз нових фармакологічно активних речовин, встановлення зв’язку “структура-дія”, створення нових лікарських препаратів”, № державної реєстрації 0198U007011) та проблемної комісії «Фармація» МОЗ України.

**Мета і задачі дослідження.** Метою наших досліджень стала розробка науково обґрунтованого складу, технології та методів контролю ін'єкційного вітчизняного комбінованого препарату на основі сульфаметоксазолу та триметоприму, який має високу біодоступність, стійкість та стабільність при зберіганні.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

* проаналізувати та узагальнити літературні дані про сучасний стан номенклатури лікарських засобів антибактеріальної дії, можливість одержання розчинів нерозчинних у воді лікарських речовин, похідних сульфаніламідів і діамінопіримідинів, а також вплив технологічних факторів на розробку парентеральних лікарських форм;
* вивчити розчинність і поведінку діючих речовин сульфаметоксазолу та триметоприму в розчинах;
* провести комплексні фізико-хімічні та фармако-технологічні дослідження діючих та допоміжних речовин з метою вибору та обґрунтування оптимального складу лікарського засобу;
* розробити та обґрунтувати технологію ін'єкційного розчину в ампулах комбінації сульфаметоксазолу з триметопримом;
* вивчити стійкість ін'єкційних розчинів у процесі виробництва і зберігання;
* провести дослідження із встановлення основних показників якості розробленого лікарського засобу, обґрунтувати умови зберігання та термін придатності, розробити проект аналітичної нормативної документації (АНД) на лікарський препарат;
* розробити технологічний регламент на виробництво лікарського засобу та провести його апробацію в умовах промислового виробництва.

**Об`єкти дослідження.**Основні діючі речовини (сульфаметоксазол та триметоприм), співрозчинник (пропіленгліколь), допоміжні речовини (сорбітол, натрію метабісульфіт, натрію едетат); лікарська форма у вигляді ін’єкційного розчину в ампулах по 5 мл.

**Предмет дослідження*.***Розробка науково обґрунтованого складу та технології лікарської форми у вигляді комбінованого ін’єкційного розчину на основі сульфаметоксазолу та триметоприму в ампулах, що дозволить розширити номенклатуру препаратів цієї фармакологічної групи. Дослідження фармако-технологічних властивостей розробленого складу та розробка методик контролю якості препарату.

**Методи дослідження.** Фармакопейні технологічні, фізичні, фізико-хімічні та мікробіологічні методи дослідження. Обробку експериментальних даних проводили за допомогою методів математичної статистики.

**Наукова новизна одержаних результатів.** На підставі результатів технологічних, фізико-хімічних та мікробіологічних досліджень вперше в Україні науково обґрунтовано оптимальний склад і технологію одержання вітчизняного комбінованого ін'єкційного препарату в ампулах на основі сульфаметоксазолу та триметоприму для лікування бактеріальних інфекцій.

Вивчені фізико-хімічні, технологічні, мікробіологічні властивості розробленого лікарського засобу для парентерального застосування.

Розроблений склад дозволив знизити рН розчину порівняно з референтним препаратом.

Запропоновані методики ідентифікації та визначення кількісного вмісту основних і допоміжних речовин та супровідних домішок, що ввійшли до проекту аналітичної документації, яка регламентує якість, умови зберігання та термін придатності. Досліджено вплив допоміжних речовин на стабільність лікарської форми.

Доклінічними дослідженнями доведено, що розроблений лікарський засіб має більш виражену (у 2 рази за бактеріостатичним та бактерицидним ефектами) антимікробну дію порівняно з референтним препаратом стосовно деяких штамів мікроорганізмів.

За одержаними результатами проведених досліджень отримано патент України № 76665.

**Практичне значення одержаних результатів.** Створено вітчизняну технологію виробництва ін'єкційного препарату на основі практично нерозчинних у воді речовин сульфаметоксазолу і триметоприму, яку випробувано в умовах виробництва Дослідного заводу “ДП” ДНЦЛЗ” (м. Харків, 2006 р.).

Розроблено проект АНД на ін’єкційний розчин в ампулах по 5 мл та технологічний регламент.

Фрагменти роботи впроваджені у навчальний процес кафедри промислової фармації Національного фармацевтичного університету, кафедри технології ліків Тернопільської державної медичної академії ім. І.Я. Горбачевського, кафедри технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, кафедри технології ліків Одеського державного медичного університету, кафедри технології ліків Запорізького державного медичного університету.

### Особистий внесок здобувача. Проведено пошук і аналіз джерел літератури з сучасного стану номенклатури препаратів антимікробної дії, розчинності, стабільності і механізмів деструкції похідних сульфаніламідів і діамінопіримідинів у розчинах, впливу фізичних і технологічних факторів на стабільність лікарського засобу для ін’єкцій, використання ряду допоміжних речовин для створення та стабілізації розчинних форм сульфаметоксазолу та триметоприму.

### Проведено дослідження фізико-хімічних і технологічних властивостей діючих та допоміжних речовин. Теоретично обґрунтовані й експериментально підтверджені склад та технологія одержання комбінованого ін’єкційного розчину на основі сульфаметоксазолу та триметоприму в ампулах по 5 мл. Технологія одержання лікарського засобу випробувана у промисловому виробництві.

### Розроблено методики контролю якості ін’єкційного розчину, що ввійшли до проекту АНД та технологічний регламент на виробництво препарату.

### За участю автора проведені доклінічні дослідження, включаючи антимікробну активність та гостру токсичність препарату.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертаційної роботи доповідалися на науково-практичній конференції “Створення, виробництво, стандартизація, фармако-економіка лікарських засобів та біологічно-активних добавок” (Тернопіль, 2004), на Всеукраїнському науково-практичному семінарі “Перспективи створення в Україні лікарських препаратів різної спрямованості дії” (Харків, 2004), на II Міжнародному медико-фармацевтичному Конгресі “Ліки та Життя” (Київ, 2005), на VI Національному з`їзді фармацевтів України (Харків, 2005), на науково-практичній конференції “Фармацевтичне право в системі правовідносин: виробник-лікар-пацієнт-провізор-ліки-контролюючі та правоохоронні органи” (Харків, 2005).

**Публікації.** За матеріалами дисертації одержано 1 патент, опубліковано 9 робіт, у тому числі 4 статті у фахових виданнях і 5 тез доповідей.

**Обсяг та структура дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 155 сторінках друкованого тексту, складається зі вступу, п’яти розділів, загальних висновків, списку використаних джерел, що містить 187 джерел, серед яких 72 іноземних та додатків. Роботу ілюстровано 42 таблицями та 25 рисунками.

#### **ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ**

1. Теоретично та експериментально обґрунтовано підхід до розробки вітчизняного комбінованого лікарського засобу для парентерального застосування антимікробної дії на основі сульфаметоксазолу та триметоприму.

2. На підставі аналізу номенклатури препаратів та оцінки сучасного стану промислового випуску ін'єкційних лікарських форм для лікування гнійно-запальних захворювань різної етіології обґрунтована необхідність розробки і впровадження у виробництво ін'єкційного лікарського засобу.

3. Вперше на основі комплексного системного підходу до проведення фізичних, фізико-хімічних і фармако-технологічних досліджень властивостей субстанцій сульфаметоксазолу і триметоприму та допоміжних речовин теоретично обґрунтований і експериментально підтверджений раціональний склад розчину для ін'єкцій в ампулах по 5 мл.

4. Розроблено оригінальну технологію одержання ін'єкційної лікарської форми на основі нерозчинних у воді субстанцій триметоприму та сульфаметоксазолу із використанням поєднання операції одержання і переведення в розчин останнього у вигляді натрієвої солі.

5. Введення до складу неводного розчинника і допоміжних речовин (пропіленгліколю, сорбітолу, натрію метабісульфіту, натрію едетату) дозволило знизити рН розчину порівняно з референтним препаратом, запобігти гідролізу й окислюванню отриманої натрієвої солі сульфаметоксазолу і одержати стабільну ін'єкційну лікарську форму.

6. Розроблено раціональні технологічні прийоми приготування ін'єкційного розчину; визначено оптимальний режим фільтрації й асортимент фільтруючих матеріалів; підібрано режим стерилізації ампул з розчином; вивчено стабільність розчину при зберіганні його в ампулах, виготовлених із різних марок скла.

7. Експериментально доведена стабільність комбінованого розчину для ін'єкцій в ампулах по 5 мл протягом двох років при зберіганні в складських умовах в захищеному від світла місці.

## 8. Розроблено методики визначення якісного та кількісного вмісту діючих речовин в лікарському засобі, які закладені в основу аналітичної нормативної документації.

9. За результатами антимікробного вивчення встановлено, що розроблений комбінований лікарський засіб за антимікробною активністю не поступається референтному препарату. Запропонований склад допоміжних речовин та оригінальна технологія, яка застосована при виготовленні комбінованого препарату, не лише не зменшують специфічну дію препарату порівняно з референтним, а й сприяють посиленню його антимікробної активності. Результати вивчення гострої токсичності препарату дозволяють віднести його до класу малотоксичних сполук.

10. За результатами проведених досліджень склад і промислова технологія комбінованого лікарського засобу для парентерального застосування на основі практично нерозчинних у воді речовин сульфаметоксазолу і триметоприму стандартизовані в аналітичній та технологічній документації й випробувані в промислових умовах Дослідного заводу “ДП” ДНЦЛЗ” (м. Харків). Результати досліджень впроваджено в ряді навчальних закладів на кафедрах фармацевтичного профілю. Новизна досліджень захищена патентом (патент України № 76665).

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Компендиум 2004 – лекарственные препараты / Под. ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. – К.: МОРИОН, 2004. - 2342 с.
2. Эвелина Кольцова, Юрий Карпов. „Чем в больницах борются с инфекциями” // Ремедиум. – 2001. - №4. - С. 42-44.
3. Березняков И.Г. Инфекции и антибиотики. - Харьков: Константа, 2004. – 447 с.
4. Ко-тримоксазол и ципрофлоксацин: аспекты антибактериальной терапии // Ремедиум. – 2000. - №12. - С. 84-85.
5. Яковлев С.В. Клиническая химиотерапия бактериальных инфекций. – М: “Ньюдиа мед”, 1996. – 119 с.
6. Allegra L., Blasi F., Cosentinil R. Antibiotic therapy of exacerbation’s of chronic obstructive pulmonary disease: effects on pulmonary function recovery // Eur Respir J. - 1998. – Vol. №12 (Suppl. 28). – P. 23.
7. Evidence to support the rationale theat bacterial eradication in respiratory track infection is an important aim of antimicrobial therapy / R. Dagan, K.P. Klugman, W.A. Craig, F. Baquero // J. Antimicrob. Chemother. – 2001. – Vol. № 47. - P. 129 – 140.
8. Подейская Е.Н. Комбинированные антибактериальные препараты на основе производных сульфаниламида и диаминопиримидина // Новые лекарственные препараты: Сб. тр. ВНИХФИ. - М., 1991. – С. 94 – 104.
9. Destache C.J., Dewan N., O`Donohue W.J. Clinical and economic considerations in the treatment of acute exacerbation’s of chronic bronchitis // J. Antimicrob. Chemother. – 1999. - Vol. №43 (Suppl. 28). – P. 107 – 113.
10. Eller J., Schaberg T., Niederman MS. Infective exacerbation’s of chronic bronchitis: between bacteriologic etiology and lung function // Chest. – 1998. - Vol. №113. - P. 1542-8.
11. Goh SK., Johan A., Cheong TH. A prospective study of infections with atypical pneumonia organisms in acute exacerbation’s of chronic bronchitis // Ann. Acad. Med. Singapore. – 1999. - Vol. № 28. - P. 476 – 480.
12. Miravitlles M., Zalakain R., Murio C. Speed of recovery from a cute exacerbation’s of chronic obstructive pulmonary disease after treatment with antimicrobials // Clin. Drug Invest. – 2003. - Vol. № 23. - P. 439 – 450.
13. Яковлев С.В. Антибактериальная терапия тяжелой пневмонии // Антибиотики и химиотерапия. – 2000. – Т. 45, № 6. – С. 40-44.
14. Лекарственные средства: свойства, применение, противопоказания: Справочник / Под ред. М.А. Клюева.- М.: Русская книга, 1993.- 576 с.
15. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. – М.: «Универсум», 1993.– 398 с.
16. Белоусов Ю.Б., Шатунов С.М. Антимикробная терапия инфекций нижних дыхательных путей у детей // Рус. мед. журнал. – 1999. – Т 7, № 12. – С. 547-562.
17. Тринус Ф.П. Фармакологический справочник. – 8-е изд., перераб. и доп. – К.: Здоров’я, 1998. – 880 с.
18. Основные лекарственные средства / Медицинский центр при Правительстве Российской Федерации. – М., 1994. – 296 с.
19. Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2-х т.- 13-е изд., нов.- Харьков: Торсинг, 1998.- Т. 1 - 2.
20. Пат. 2127594 Россия, С1А61К31/65, А61К31/635. Ветеринарный препарат Сультеприм. / ООО “ВИК - здоровье животных” (Россия). № 97121209/13. Заявл. 12.30.1997; Опубл. 20.03.1999.
21. Grossman R. Guidelines for the treatment of acute exacerbation’s of chronic bronchitis // Chest. – 1997. - Vol. № 112 (Suppl. 28). - P. 310 – 313.
22. Seemungal TAR., Donaldson GC., Paul EA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease // Am J. Respir. Crit. Care. Med. – 1998. – Vol. №151. - Р. 1418 – 1422.
23. Sethi S. Infections exacerbation’s of chronic bronchitis: diagnosis and management // J. Antimicrob. Chemаther. – 1999. – Vol. №43 (Suppl. 28). - Р 97 – 105.
24. Пат. 6794372 США, МКИ6 C07D221/02, A61К031/365. Nitrate salts of antimicrobial agents / P. del Soldato, F.Benedini ; № 01/54691. Заявл. 16.01.2001; Опубл. 24.07.2002.
25. Пат. 6719991 США, МКИ6 A61F013/00. Combination of antimicrobial agents and bacterial interference to coat medical devices / R.O. Darouiche, R. Hull; № 00/16624. Заявл. 15.02.2000; Опубл. 8.06.2001.
26. Jacobs M.R., Felmingham D., Appelbaum P.C. The Alexander Project 1998-2000: susceptibility of pathogens isolated from community acquired respiratory tract infection to commonly used antimicrobial agents // J.Antimicrob. Chemother. – 2003. – Vol. 52, № 2. – P. 229-246.
27. Doern В.V., Jones R.N., Pfaller M.A. Haemophilus influenzae and Moraxella catarrhalis from patients with community–acquired respiratory tract infections: antimicrobial Susceptibility patterns from the sentry antimicrobial surveillance Program (USA and Canada, 1997) // Antimicrob. Agents. Chemother. – 1999. – Vol. 43, № 2. – P. 385-389.
28. Верткин М., Городецкий В. “Обеспечение антибактериальными препаратами при действующем формуляре” // Ремедиум. - 2000. - №12. -С. 90-92.
29. Пат. 4774083 США, МКИ6 A61К009/20; A61К031/74. Novel pharmaceutical tablets/ H.S. Tan, B.M. Wegman; № 00/23654. Заявл. 8.03.1986; Опубл. 22.07.1987.
30. Пат. 4946870 США, МКИ6 A61К009/02; A61К009/06. Delivery systems for pharmaceutical or therapeutic actives / I.I. Partain, M. Emmett, Brode I.I., L. George; № 01/32654. Заявл. 10.12.1987; Опубл. 08.11.1988.
31. Пат. 4918108 США, МКИ6 A61К031/165; A61К031/135. Method of improving the absorption of injected antimicrobial substances / K. Otto, W. Franz, S. Ernst; № 01/12458. Заявл. 26.10.1986; Опубл. 29.06.1987.
32. Пат. 2239418 Россия, A61К9/20; A61К31/635; A61К31/505. Твердая лекарственная форма на основе сульфаметоксазола и триметоприма / ОАО “Биосинтез” (Россия); С.А. Еремкина, Н.А Аришина;№ 2002113960. Заявл. 28.05.2002; Опубл. 10.01.2004. - 5 с.
33. Пат. 2188017 Россия, A61К31/635; A61К31/505; A61К9/20. Способ получения таблеток комбинированного препарата триметоприма с сульфаметоксазолом / Московский офис “Щелковский витаминный завод” (Россия); В.В. Нестерук, К.К. Сыров; № 2001120884/14. Заявл. 26.07.2001; Опубл. 27.08.2002. –

8 с.

1. Пат. 2181290 Россия, A61К31/635; A61К31/505; A61К9/20; A61Р31/00. Фармацевтическая композиция, обладающая антимикробным действием / ОАО “Химфармкомбинат “Акрихин” (Россия). № 2001111215/14. Заявл. 26.04.2001; Опубл. 20.04.2002. - 6 с.
2. Пат. 2199324 Россия, A61К31/635; A61К31/505; A61К9/20. Антикробное средство БРИФЕСЕПТОЛ / ЗАО “Брынцалов-А”(Россия); О.В. Жаров, С.В. Новиков, Т.А. Устинова; № 2001134570/14. Заявл. 24.12.2001; Опубл. 27.02.2003. - 5 с.
3. Пат. 2141823 Россия, A61К31/635; A61К31/505; A61К9/20. Твердая лекарственная форма на основе сульфаметоксазола и триметоприма / ОАО “АЙ СИ ЭН Лекарства” (Россия); Е.Ф. Прохода, А.Е. Булатов, М.В. Штейнгарт и др.; № 97105420/14. Заявл. 03.04.1997; Опубл. 27.11.1999. - 6 с.
4. Пат. 4461765 США, МКИ6 A61К031/505; A61К031/625. Suppository containing sulfamethoxazole/ trimethoprim complex and process for preparing the same / Y. Takagishi, K. Ohsuga, S. Ohama; № 03/65128. Заявл. 25.09.1980; Опубл. 31.07.1981.
5. Регістр лікарських засобів України, 2000 р.: Офіц. вид. / За ред. О.В. Стефанова. – Київ: Авіцена, 2001. – 792 с.
6. Пат. 2237478 Россия, A61K31/635, A61K31/505, A61K9/10, A61P31/04

Антимикробная фармацевтическая композиция / ОАО "Химико-фармацевтиче-ский комбинат "Акрихин" (Россия). № 2002134810/15. Заявл. 25.12.2002; Опубл. 10.10.2004. - 9 с.

1. Пат. 5085869 США, МКИ6 A61К009/16; A61К033/06. Pharmaceutical granulate / M. Olthoff, B.L. Dijkgraaf, P.J. Akkerboom; № 01/65129. Заявл. 25.02.1988; Опубл. 24.02.1989.
2. Пат. 2115435 Россия, A61К31/635; A61К31/505; A61К9/10; A61Р31/04. Антимикробная фармацевтическая композиция / ОАО “Химфармкомбинат “Акрихин” (Россия). № 2002134810. Заявл. 25.12.2002; Опубл. 10.07.2004. - 6 с.
3. Допоміжні речовини та їх застосування в технології лікарських форм: Довід. посіб. / Ф. Жогло, В. Возняк, В. Попович та інш. – Львів: Львівський держ. мед. ун-т, 1996. – 95 с.
4. Вильямс Дж. Д. Жизненно важные антимикробные препараты, рекомендуемые ВОЗ // КМАХ – 2000. - Т 2, № 1. – С. 35 – 47.
5. Пат. 5008255 США, МКИ6 A61К031/63; A61К031/505. Method for enhancing solubility of trimethoprim with sodium sulfacetamide, and synergistic pharmaceutical compositions derived there from / J.G. Edwards, Y. Ali; № 00/46973. Заявл. 15.01.1989; Опубл. 14.02.1990.
6. Пат. 5024998 США, МКИ6 C08B037/16; A61К031/735. Pharmaceutical formulations for parenteral use / N.S. Bodor; № 01/61375. Заявл. 11.12.1989; Опубл. 18.06.1991.
7. Пат. 4983586 США, МКИ6 A61К009/18; C08B037/16. Pharmaceutical formulations for parenteral use / N.S. Bodor; № 01/34259. Заявл. 29.03.1988; Опубл. 08.01.1991.
8. Пат. **93049678/15** Россия, **A61K31/00. Устойчивый водорастворимый ветеринарный препарат и способ его получения /** ОАО “Биосинтез” (Россия); **№ РАТ-Р 9203477;** Заявл. 03.11.1993; Опубл. 10.03.1997. - 8 с.
9. Махринский Т. “Все генерики – бренды.” // Еженедельник “Аптека”. - 2001.- №6 (277). – С. 8 – 14.
10. Rote Liste. Arzneimittel ver zeichnis des bundes ver bandes der pharmazeutischen Industries c V. (BPI). – ecv. edito cantor. aulendorf / wurtt. – 1996. - № 78012.
11. Фармацевтична хімія: Навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. і фармац. ф-тів вищ. мед. навч. закл. III- IV рівнів акредитації / П.О. Безуглий, И.В. Українець, С.Г. Таран та ін.; За заг. ред. П.О. Безуглого. – Х.: Вид-во НФАУ; Золоті сторінки, 2002. – 448с.
12. Солдатенков А.Т., Коледина Н.М., Шендрик И.В. Основы органической химии лекарственных веществ. - 2 изд. испр. и доп. – М.: Мир, 2003. – 191 с.
13. Solubility prediction of anthracene in mixed solvents using a minimum number of experimental data / A.Jouyban, M. Khoubnasabjafari, C. Hak-Kim, J.B. Clark, E.W. Acree (Faculty of Pharmacy, The University of Sydney) / Chem. аnd Pharm. Bull. – 2002. – Vol. № 1 – P. 21 – 25.
14. Фиалков Ю.Я. Расчет термодинамических характеристик процесса растворения в бинарных растворителях // Укр. хим. журн. – 2002. – Т. 68, № 1-2 – С. 17-19.
15. Фиалков Ю.Я. Растворитель как средство управление химическим процессом. – Л.: Химия. Л., 1998. – 238 с.
16. Фіалков Ю.Я. Вплив розчинника на хімічну рівновагу // Наук. вісті. Нац. техн. ун-т. – 1998. - № 2. – С. 149-152.
17. Голубев В.В., Абакшин В.А., Крестов Г.А. Моделирование процессов растворимости I-I электролитов в тройных водно-органических системах с использованием теории Чена // Докл. АН СССР. – 1991. – Т. 316, № 4. – С. 928-931.
18. Голубев В.В., Крестов Г.А. Расчет растворимости солей в бинарных водных растворах // Докл. АН СССР. – 1990. – Т. 310, № 3. – С. 634-639.
19. Requerimiento dielectrico y parametro de solubilidad de nipagin y nipasol en el sistema aqua-etanol / A. Yorquina, M. E. Manzur, M.A. Molina, R. Manzo // Acta Farm. bonaerense. – 2000. – Vol. 19, № 1 – P.49 – 52.
20. A novel method for estimation of transition temperature for polymorphic pais in pharmaceuticals using heat of solution and solubility data / K. Urakami, S. Yasushi, H. Atsuya, U. Kazuichi, G. Masayuki // Chem. and Pharm. Bull. – 2002. – Vol. 50, № 2 – P. 263 – 267.
21. Альохін О.Д., Абдікарімов В.Ж., Рудніков Є.Г. Рівняння кривої співіснування подвійних розчинів поблизу критичної температури розшарування в термінах різних параметрів порядку // Укр. фіз. журн. - 1999. - Т. 44, № 5. - С. 575-578.
22. A novel bending point criterion for dissolution profile interpretation / L. Van Vooren, G. Krikilion, J. Rosier, B. De Spiegeleer // Drug Dev. and Ind. Pharm. – 2001. – Vol. 27, № 8 – P. 885 – 892.
23. Рыженко Б.Н., Иваницкий О.М. О рН зависимости скорости растворения твердых веществ в водных растворах // Геохимия. – 1990. - № 9 – С. 1364 – 1366.
24. Лихолет Н.М. Дослідження розчинності сульфаніламідних препаратів // Фармац. журн. – 1985. - № 5. – С. 44-46.
25. Пат. 6284747 США, МПК7 A61К31/715. Pharmaceutical formulation / J. Rubinfeld; № 09/684375; Заявл. 05.10.2000; Опубл. 04.09.2001; НПК 514/58.
26. Шевченко И.В., Алмакаева Л.Г. Разработка состава инъекционного препарата гипоазотемического действия // Фармаком. – 2001. - № 4. – С. 41-44.
27. Пат. 6407079 США, МПК7 A61К31/70. Pharmaceutical compositions drugs which are instable or sparingly soluble in water and methods for their preparation / M.W. Bernd, U. Brauns; № 07/264726; Заявл. 31.10.1988; Опубл. 18.06.2002; НПК 514/58.
28. Preformulation studies on clarithromycin dissolution rate enhancement./ M. Salobir, D. Fercej-Temeljotov, B. Kofler, M. Mohar // Sci. pharm. - 2001. – Vol. 69, № 3 – Р. 147 – 148.
29. Пат. 743917 Австралия, МПК6 A61К009/14. Compositions comprising microparticles of water-insolubule substances / P. Indu, S. Ulagaraj; № 200034049; Заявл. 10.05.2000; Опубл. 07.02.2002.
30. Пат. 6361758 США, МПК7 A61К51/00. Cosolvent formulations/ L. Abbott, Li Lukchiu, E.A. Pec, D.H. Robinson, D.A. Stephens, K. Jantzi, M.T. Barton, J.P. Oberdier; № 09/689507; Заявл. 12.10.2000; Опубл. 26.03.2002; НПК 424/1.17. – 12 c.
31. Пат. 2192855 Россия, МПК7 A61К31/343; A61К9/08. Способ получения лекарственного средства для инъекций на основе амиодарона / К.К. Сыров, В.В. Нестерук; № 2001133101/14; Заявл. 10.12.2001; Опубл. 20.11.2002. - 9 с.
32. Enhancement of dissolution rate of meloxicam / K.P. Chowdary, R. Hymavathi // Indian J. Pharm. Sci. - 2001. – Vol. 63, № 2 – Р. 150 – 154.
33. Пат. 2181051 Россия, МПК7 A61К33/22. Способ получения инъекционного средства на основе вещества с Р - витаминной активностью / Е.И. Затула, Н.В. Бегунова, Л.Г. Алмакаева, И.В. Шевченко, Л.Г. Науменок, Е.В. Точкова; № 2001105163/14; Заявл. 26.02.2001; Опубл. 10.04.2002. - 16 с.
34. Jouyban-Gharamaleki A., Barzegar-Jalali M. Solubility prediction for furosemide in water-cosolvent mixtures using the minimum number of experiments // Drug Dev. and Ind. Pharm. - 2001. – Vol. 27, № 6 – Р. 577 – 583.
35. Науменок Л.Г., Алмакаева Л.Г. Использование смешанных систем растворителей для создания стабильной инъекционной лекарственной формы дифената // Фармаком. – 2001. - № 4. – С. 44-46.
36. Влияние состава и температуры смешанного растворителя на растворимость лекарственных веществ / О.Ю. Сытник, А.П. Красноперова, В.А. Лебеденец, Е.В. Гладух // Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии: Тез. докл. 3 Всерос. конф. молодых ученых. - Саратов, 2001. - С. 61.
37. Пат. 4705803 США, МПК7 A61К031/335; A61К031/135. Injection solution containing trimethoprim, sulfadimidine, sulfathiazoline and N-(2-amino-3,5-dibromo-benzyl)-N-methil-cyclohexylamine hydrochloride / Boehringer Ingelheim vetmedica Gmbh; № 09/25468; Заявл. 25.02.1998; Опубл. 12.05.2000; НПК 514/386. - 10 с.
38. Шевченко В.О., Рибачук Д.В., Шевченко І.В. Вибiр систем розчинникiв при створеннi комбiнованого ін’єкційного лiкарського засобу // Вiсник фармацiї. – 2004. - № 4(40). - С. 33 - 35.
39. Шкадова А.І. Дослідження розчинності сульфаніламідних сполук у водво-етанольних сумішах // Фармац. журн. – 1986. - № 3. - С. 39-41.
40. Criteres de choix des solvants injectables non aqueux miscibles a leau / C. Bertholom, A. M. Le Ray, E. Olivier, C. Merle // STP pharma prat. - 2000. – Vol. 10, №3 – Р. 137 – 143.
41. Пат. 6159999 США, МПК7 A61К31/425. Antimicrobial and antiseptic methods using antimicrobial composition / Y. Minoru, A. Tetsuya; № 09/216726; Заявл. 21.12.1998; Опубл. 12.12.2000; НПК 514/372. – 7 с.
42. Asociacion sulfametoxasol – etanol por estudios dieiectricos / M.A. Molina, A. Raschi, S. Vallejo, L. Yamin, F. Ferretti // Acta farm. bonaerense. – 2001. – Vol. 20, № 2 – Р. 109 – 114.
43. Пат. 1283042 ЕПВ, МПК7 A61К31/436. Aqueous liquid preparation / N. Hisayuki, Y. Fukiko; № 01932087.8; Заявл. 16.05.2001; Опубл. 12.02.2003. – 12 с.
44. Пат. 32117 Україна, МПК6 A61К31/415. Спосіб одержання ін’єкційного засобу «Дифенат», що має протисудомну та антиаритмічну дію / Є.І. Затула, Н.В. Бегунова, Л.Г. Алмакаєва, І.В. Шевченко, Л.Г. Науменок, Ю.В. Підпружников (Україна). № 98126877; Заявл. 25.12.1998; Опубл. 15.12.2000. – 6 с.
45. Пат. 2191581 Россия, МПК7 A61К31/635; A61Р35/00.Способ получения раствора фторурацила / В.В. Нестерук, К.К. Сыров; № 2001130869/14; Заявл. 16.11.2001; Опубл. 27.10.2002. - 7 с.
46. Шевченко В.О., Рибачук Д.В. Розробка комбінованого лікарського засобу на основі триметоприму // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики: Зб. наук. ст. – Запоріжжя, 2004. - Вип. XII, Т. 2. – С. 98 - 100.
47. Шевченко В.О., Рибачук Д.В., Шевченко І.В. Визначення розчинності і показника константи іонізації сульфаметоксазолу // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики: Зб. наук. ст. – Запоріжжя, 2006. - Вип. XV, Т. 1. – С. 42-46.
48. Алмакаева Л.Г., Науменок Л.Г., Шевченко И.В., Бегунова Н.В. Способ получения инъекционной лекарственной формы на основе натриевой соли 5,5 дифенилгидантоина // Фармаком. – 2004. - № 4. – С. 64-68.
49. Caliaro Gabriel A., Herbots Camy A. Determination of рКа values of basic new drug substances by CE // J. Pharm. аnd Biomed. Anal. - 2001. – Vol. 26, № 3 – Р. 427 – 434.
50. Лихолет Н.М., Гусяков В.П. Изучение растворимости сульфаниламидных соединений в присутствии солей неорганических кислот // Медпром. – 1983. - № 5. – С. 28-31.
51. Лихолет Н.М., Гусяков В.П. Дослідження розчинності сульфаніамідних препаратів // Фармац. журн. – 1984. - № 1. – С. 52-55.
52. Королева Н.А. Получение и исследование инъекционных растворов сульфаниламидных препаратов пролонгированного действия – сульфамонометоксина, ортосульфина и сульфалена: Автореф. дис. … канд. фармац. наук. – М., 1979. – 17 с.
53. Пат. 3985876 США, МПК7 A61K 031/63; A61K 031/635. Chemotherapeutic solutions containing a sulphur and a salt of a 2,4-diamino-5-benzylpyrimidine/ W.C. Burroughs., L. Hazlett; R. John, A. Elvin; № 01/36214; Заявл. 7.05.1975; Опубл. 15.06.1976.
54. Пат. 4532245 США, МПК7 A61K 031/625. Pharmaceutical compositions/ I. Kompis; № 03/23972; Заявл. 27.07.1983; Опубл. 15.06.1984.
55. Пат. 4303643 США, МПК7 A61K 031/79; A61K 031/625; A61K 031/505. Sulfonamide compositions/ A.W.Pfizer, N.Mill; № 165542; Заявл. 21.07.1980; Опубл. 19.08.1981.
56. Пат. 4599416 США, МПК7 C07D 403/12. Process for the preparation of aqueous solutions of potentiated sulfonamides/ I. Kompis; № 65324; Заявл. 03.06.1982; Опубл. 26.07.1983.
57. Технологія ліків промислового виробництва: Підруч. для студ. вищ. фармац. навч. закл. і фармац. ф-тів вищ. мед. навч. закл. / В.І. Чуєшов, Л.М. Хохлова, О.О. Ляпунова та інш.; за ред. В.І. Чуєшова – Х.: Вид-во НФаУ; Золоті сторінки, 2003. – 720 с.
58. Технология лекарственных форм: Учебник. В 2-х т. / Р.В. Бобылев, Т.П. Грядунова, Л.А. Иванова и др. / Под ред. Л.А. Ивановой. – М.: Медицина, 1991. – 544 с.
59. Зеликсон Ю.И., Кондратьев Т.С. Основные направления развития технологии лекарственных форм в первой половине XX века // Фармация. – 1998. – Т. 49, № 5. – С. 41-43.
60. Технология и стандартизация лекарств / Под ред. В.П. Георгиевского и Ф.А. Конева.- Харьков.: ООО РИРЕГ, 1996.- 784 с.
61. Розчини для ін'єкцій і технологія їх виробництва // Ф.А. Конев, Б.І. Вакушин, В.М. Сухінін, М.М. Тимченко // Фармацевт. журн. - 1990. - № 3.- С. 42-45.
62. Конев Ф.А., Вакушин Б.И. Препараты для инъекций и проблемы их производства // Современные исследования в технологии использования лекарственных препаратов: Сб. науч. тр. - Ашхабад, 1993. - С. 62-76.
63. Коритнюк Р.С., Гейнц І.В., Трохимчук В.В. Сучасний погляд на процеси розкладу речовин в інфузійних розчинах, та їх стабілізацію // Фармац. журн. – 1999. - № 3. – С. 33-39.
64. Влияние величин рН растворов глюкозы для инъекций на содержание глюкозы и 5-гидроксиметилфурфурола в целевом продукте / Z. Wen, J. Lei, M. Jan, G. Ningning, J. Guohui, Z. Weicong // Chem. Pharm. J. – 1995. – Vol. 30, № 2 – Р. 90-91.
65. Курченко И.Н. Исследования в области технологии и теоретических основ стабилизации растворов для инъекций нестойких лекарственных веществ: Дис. … д-ра. фармац. наук. –Харьков, 1989. – 277 с.
66. Hydrolysis in pharmaceutical formulations/ K.C. Waterman, R.C. Adami, K.M. Alsante, H. Wang // Pharm. Dev. and Technol. - 2002. – Vol. 7, № 2. - P. 113 - 146.
67. Пат. 6087393 США, МПК6 A61К31/34. Stabilized vitamin C formulations/ R. Mathur. № 09/329608; Заявл. 10.06.1999; Опубл. 11.07.2000.
68. Пат. 47522 Україна, МПК6 A61К33/06. Засіб “Глутакам” для лікування серцево-судинних захворювань / “ДНЦЛЗ” (Україна). № 99116398; Заявл. 25.11.1999; Опубл. 15.07.2002. - 10 с.
69. Шевченко І.В. Вивчення впливу стабілізаторів на методів ампулювання на якість ін’єкційного препарату на основі флавоноїдного глікозіду // Фармац. журн. – 2001. - № 6. – С. 52 - 55.
70. Пат. 6316453 США, МПК7 A01N43/54. Aqueous pharmaceutical composition/ P. Loeliger; № 09/573504; Заявл. 18.05.2000; Опубл. 13.11.2001; НПК 514/256.
71. Шевченко И.В., Алмакаева Л.Г. Разработка состава инъекционного препарата гипоазотемического действия // Фармаком. – 2001. - № 4. – С. 41 - 44.
72. Пат. 1238677 ЕВП, МПК7 A61К47/18. Parenteral fat emulsions comprising edetate as preservative/ Z.B. Astra, C. Jones, J.H. Platt; № 02009330.8; Заявл. 17.03.1995; Опубл. 11.09.2002.
73. Патент 1163906 ЕПВ, МПК7 А 61 К 31/436. Method for stabilizing pranoprofen and stable liquid preparation of pranoprofen / D. Koji, S. Hisako, O. Yoshi, K.Y. Senju; № 01120068.0; Заявл. 14.03.1995; Опубл. 19.12.2001.
74. Листов С.А., Арзамасцев А.П. Примеси тяжелых металлов и доброкачественность лекарственных средств // Хим. – фармац. журн. – 1989. - № 6. – С. 739 – 745.
75. Patil R.K., Dhuley D.G. Extractive spectrophotometric determination of iron as an impurity in pharmaceutical raw materials // Indian J. Pharm. Sci. - 2001. – Vol. 63, № 6. - P. 535 – 537.
76. Губанова Л.Б. Сравнительное изучение стабилизаторов для раствора изониазида / Пятигор. гос. фармац. акад. – Пятигорск; 2001. - 11 с.
77. Валенко С.А., Бессонова Н.И., Карчевская В.В. Разработка технологии стерильных растворов, изготовляемых в условии аптек // Науч. тр. / НИИ фармации М-ва здравоохр. Рос. Федерации. – 1997. – 36, ч.1. – С. 139 – 143.
78. Developing an injectable formula containing an oxygen-sensitive drug: A case study of danofloxacin injectable / K. Kasraian, A.A. Kuzniar, G.G. Wilson, J. Wood // Pharm. Dev. and Technol. - 1999. – Vol. 4, № 4. - P. 475 - 480.
79. Гройсман А.Ш., Хомутов Н.Е. Растворимость кислорода в растворах электролитов // Успехи химии. – 1990. – Т. 59, Вып. 8. - С. 1217 - 1250.
80. Гухман Л.М. Оценка степени вытеснения кислорода азотом при ампулировании лекарственных препаратов // Хим. – фармац. журн. – 1990. – Т. 24, №4. – С. 65 – 66.
81. Пат. 6358935 США, МПК7 A61К31/715. Preserved cyclodextrin-containing composition / G.J. Beck, E.D. Kerslake, O. Olejnik, Allergan Sales; № 09/388968; Заявл. 02.09.1999; Опубл. 19.03.2002; НПК 514/58.
82. Пат. 2803515 Франция, МПК7 A61К9/08. Solution aqueuse stable de deoxyfructosazine / R. Bastin, M.C. Hart, N. Hugues; № 0000138; Заявл. 06.01.2000; Опубл. 13.07.2001.
83. Пат. 6274553 США, МПК7 A61К38/00, C07K7/10. Method for stabilizing peptides and freeze-dried medicinal compositions containing peptides obtained by using the method / H. Furuya, H. Morita, Y. Takatsu, K. Michibuchi, M. Tanigawa; № 09/341926; Заявл. 19.01.1998; Опубл. 14.08.2001; НПК 514/12.
84. Пат. 6407278 США, МПК7 C07F9/02. Stable amorphous amifostine compositions and methods for the preparation and use of the same/ M. Stogniew, J.M. Zadei; № 09/192933; Заявл. 16.11.1998; Опубл. 18.06.2002; НПК 558/146.
85. Пат. 1180368 ЕВП, МПК7 A61К38/22. Freeze-dried HGF preparations / M. Chiba; № 00935503.3; Заявл. 31.05.2000; Опубл. 20.02.2002.
86. Пат. 6340671 США, МПК7 A61К31/70. Stable compositions for parenteral administration and their use / S.M. Cady, W.D. Steber, P.W. Hayes, M.E. Doscher; № 08/263574; Заявл. 22.06.1994; Опубл. 22.01.2002; НПК 514/28.
87. Пат. 63271 Болгария, МПК7 C07С309/00. Новый обезбаливающий состав для внутримышечных инъекций, содержащий N-(2-фенокси-4-нитрофенил) метансульфонамид (немисулид), и способ его получения / S. Amarjit, J. Rajesh; № 100965; Заявл. 06.11.1996; Опубл. 31.08.2001.
88. Надлежащая производственная практика лекарственных средств/ Под. ред. Н.А. Ляпунова, В.А. Загория, В.П. Георгиевского, Е.П. Безуглой. - К.: МОРИОН, 1999. – 896 с.
89. 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.
90. Vanhooydonsk J.P. Validation de nettoyage: un point clef des BPF / Seminaire international SFSTP “Maitrise de la proprete, du procede a l’environnement // STP fharma prat. – 2000. – Vol. 10, №5. – P. 266 – 269.
91. Державна Фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". - 1-е вид. - Харків: ООО «РИРЕГ», 2001.- 531 с.
92. Конев Ф.А., Сухинин В.Н. Итоги и перспективы исследований ГНЦЛС в области создания инъекционных лекарственных средств // Фармаком. - 1999. - №3/4. - С. 53-60.
93. Доля В.Г. Методи контролю наявності механічних включень в ін’єкцій-них розчинах // Фармаком. – 2002. - № 1. – С. 62-64.
94. Державна Фармакопея України / Державне підприємство " Науково-експертний фармакопейний центр". - 1-е вид. Доп. 1 - Харків: ООО Рирег, 2004. - 531 с.
95. European Pharmacopeia. – 5th ed. - 2005. – Strasbourg: Council of Europe, 2005. – 2416 р.
96. The United States Pharmacopeia XXIV; The National Formulary. – 2000. – 2569 p.
97. Kubiak Z. Обработка воды для фармацевтического применения. Новые способы приготовления воды для инъекций // Farm. pol. – 1988. – Vol. 44, № 12. – С. 710 – 715.
98. Baltes M., Plada A., Runyon R. Heibwasser-sanitisierbare Wasser auf bereitung sanlage zur Versorgung einer pharmazeutischen biotechnologischen Produktion // Pharm. Ind. – 2001. – Vol. 63, № 8. – P. 894 – 898.
99. Доля В.Г. Розробка методів контролю механічних включень та їх стандартизація в лікарських засобах для парентерального застосування: Автореф. дис. … канд. фармац. наук. – Харків, 2002. – 19 с.
100. Доля В.Г., Асмолова Н.М., Конєв Ф.А. Еволюція вимог до вмісту механічних включень в парентеральних розчинах // Фармаком. – 1999. - № 2. – С. 42-45.
101. Белоусов Ю.Л., Фирсов В.А., Копасова А.А. Источники загрязнения ампулированных препаратов механическими частицами // Хим. – фармац. журн. – 1990. – 24, № 8. – С. 58 – 59.
102. Брок Т. Мембранная фильтрация / Пер. с англ. - М.: Мир, 1987. - 462 с.
103. Конев Ф.А., Рипко А.Е., Болотова А.А. Фильтрация - один из эффективных процессов повышения качества лекарств для инъекций // Состояние и перспективы создания новых готовых лекарственных средств и фито-химических препаратов: Тез. докл. Всесоюз науч. конф. - Харьков, 1990. - С. 88.
104. Конев Ф.А., Рипко А.Е., Болотова А.А. Мембранные технологии в производстве лекарств // Мембранные процессы в биотехнологии, медицине и пищевой промышленности: Тез. докл. Всесоюз науч. конф. - Москва, 1991. - С. 96-97.
105. Жужиков В.В. Фильтрование - М.: Химия, 1980. - 398 с.
106. Kubiak Z. Новые виды фильтров, применяемые в производстве лекарств. Целлюлозные, безасбестовые фильтры // Farm. pol. – 1988. – Vol. 44, № 9. – С. 527 – 528.
107. Беседина И.В., Карчевская В.В., Валевко С.А. Мембранное разделение как метод повышения качества и исследования растворов натрия гидрокарбоната для инъекций // Мембр. методы разделения смесей: Тез. докл., Владимир, 23 – 27 дек., 1991. – Черкассы, 1991. – С. 99 – 100.
108. Граковская Л.К. Сравнительная характеристика методов стерилизации.// Правила GMP как основа обеспечения качества лекарственных средств: Материалы научно- практического семинара, М.: Изд-во Центр по биотехнол. медицины и фармации. – 2000. – С. 24.
109. Пат. 6228330 США, МПК7 В01J19/12. Atmospheric-pressure plasma decontamination/sterilization chamber / H.W. Herrmann, G.S.Selwyn; № 09/328169; Заявл. 08.06.1999; Опубл. 08.05.2001; НПК 422/186.05.
110. Трофимов В.И. Достижения в области стерилизации фармацевтических препаратов // Хим. – фарм. журн. – 1988. – 22, № 9. – С. 1111 – 1121.
111. Севідова О.К., Рой І.Д., Левітін Є.Я. Химические методы стерилизации – преимущества и перспективы // Вісник фармації. – 2001. – № 3. – С. 77.
112. Пат. 19903935 Германия, МПК7 А61L2/14. Способ стерилизации емкостей и применяемый для этой цели аппарат. (Verfahren und Vorrichtung zur Sterilisation von Gefaben oder Gegenstanden) / R. Bosch, B. Kurt, W. Bernd, R. Johannes, H. Sascha, V. Johannes; № 19903935.6; Заявл. 01.02.1999; Опубл. 03.08.2000.
113. Пат. 6306425 США, МПК7 A61F2/00. Injectable naltrexone microsphere compositions and theire use in reducing consumption of heroin and alcohol / R. Tice Thomas, J.K. Staas, T.M. Ferrell; № 09/545064; Заявл. 07.04.2000; Опубл. 23.10.2001; НПК 424/426.
114. Пат. 1181928 ЕВП, МПК7 A61К9/127. Microliposomes and process for producing the same / Nakanishi Chikashi, Tani Hidetoshi, Nishiura Akio; № 00931610.0; Заявл. 30.05.2000; Опубл. 27.02.2002.
115. Пат. 2191583 Россия, МПК7 А61К31/66; А61К9/127. Способ коррекции геморрагического шока / Г.Ф. Лескова, Г.Н. Крыжановский, Ю.В. Архипенко, В.И. Швец, Ю.М. Краснопольский, А.П. Каплун; № 2001107996/14; Заявл. 28.03.2001; Опубл. 27.10.2002. - 14 с.
116. Пат. 6335034 США, МПК7 A61К9/14. Topical drug preparations / A. Drizen, P. Rothbart, G.M. Nath; № 09/537257; Заявл. 29.03.2000; Опубл. 01.01.2002; НПК 424/484.
117. Пат. 2185164 Россия, МПК7 А61К31/43; А61К9/08. Способ получения инъекционного препарата / В.Г. Пшеничникова, З.И. Зарипова, Л.Д. Прокопьева, М.М. Калнина; № 2001115552/14; Заявл. 05.06.2001; Опубл. 20.07.2002. - 9 с.
118. Біофармація: Підруч. для студ. фармац. вищ. навч. закл. і ф-тів / О.І. Тихонов, Т.Г. Ярних, І.А. Зупанець та унш. / За ред. О.І. Тихонова. – Х.: Вид-во НФаУ; Золоті сторінки, 2003. – 240 с.
119. КД 42У-001-93 Інструкція “Контроль лікарських засобів для парентерального застосування на механічні включення”.- Київ, 1993.- 16 с.
120. Государственная фармакопея СССР.- ХI изд. - М.: Медицина, 1990. Вып. 1, 2.
121. Гризодуб А.И. Валидация спектрофотометрических методик количественного анализа лекарственных средств в соответствии с требованиями ГФУ // Фармаком. – 2002.– № 3. – С. 42-50.
122. Гетероциклические соединения / Под ред. Р. Эльдерфильда; Пер. с анг. В.С. Володиной, М.Я. Корнейского, Р.М. Хомутова, Н.К. Кочеткова. – М.: Изд. иностр. лит., 1971. – 603 с.
123. Лурье Ю.Ю. Справочник по аналитической химии: Справ. – 6-е изд., перераб. и доп. – М.: Химия, 1989. – 448 с.
124. Чумак В.Л., Венский И.А. Расчет констант равновесия многоступенчатой ионной диссоциации // Укр. хим. журн. – 2000. – Т. 66, № 7/8. – С. 27-31.
125. Альберт А., Сержент Е. Константы ионизации кислот и оснований. - М.: Химия, 1984. - 180 с.
126. Халжна Ю.Л. О методах вычисления констант из результатов спектрофотометрических измерений // Химия и хим. технология. - 1986. - Т. 9, № 2. - С. 214-217.
127. Шевченко В.О., Рибачук Д.В., Шевченко І.В. Вивчення впливу стабілізаторів і методів ампулювання на якість комбінованого ін’єкційного препарату антимікробної дії // Вісник фармації. – 2006. - № 1 (45). – С. 37-40.
128. Руководство по качеству. Лекарственное средство, спецификации: контрольные испытания и критерии приемлемости. Руководство 42 -3.2: 2004 - Киев: МОЗ Украины, 2004. – 42 с.
129. Курченко И.Н. Исследования в области обоснования оптимальной технологии растворов для инъекций нестойких лекарственных веществ // Реализация научных достижений в практической фармации: Тез. докл. респ. науч. конф., 16-18 окт. 1991 г. - Харьков, 1991. - С. 88-89.
130. Rubino J.T. Solubilities and solid state properties of the sodium salts of drugs // J. Pharm. Sci. - 1989.-Vol. 78, № 6. - P. 485-489.
131. Бакеев М.И. Основы теории гидратации и растворения солей. - Алма-Ата: Наука,1990. - 192 с.
132. Крышень П.Ф. , Рафес . Ю.И Сорбит, ксилит, глицерин и их применение в медицине. - К.: Наук. думка, 1989. - 292 с.
133. Вереникина С.Г., Заруцкий В.В. Проблемы и перспективы создания эффективной технологии получения сорбита // Химико-фармацевтическое производство: Обзор информ. - 1991. - № 1.- 40 с.
134. Доля В.Г., Сухинин В.Н., Конев Ф.А. О качестве лекарственных средств для паренетерального применения на механические включения // Научные достижения и проблемы производства лекарственных средств: Тез. докл. науч.-практ. конф. – Харьков, 1995. – С. 260.
135. Доля В.Г., Сухинин В.Н. Новые тенденции в технологии фармацевтики //Досягнення сучасної фармації – в медичну практику: Тез. докл. наук.- практ. конф. присвяч. 75-річчю УкрФА. – Харьков, 1996. – С. 127.
136. Науменок Л.Г. Дослідження стабільності високоефективного ін’єкційного препарату для лікування епілепсії // Фармац. журн. – 2002. - № 6. – С. 76-79.
137. Truman K.G., Lyons R.A., Coleman M.S. An alternative approach to the assignment of expiration dates for drug products // Drug Dev. and Ind. Pharm. - 1995. – Vol. 21, № 12. – P. 1429-1437.
138. Grimm W. Storage conditions for stability testing in the FC, Japan and USA; the most important market for drug products // Drug Dev. and Ind. Pharm. -1993. – Vol. 19, № 20. – P. 2795-2830.
139. МВ 42-01-2002. Лікарські засоби. Порядок дослідження стабільності та становлення терміну придатності. – Киев: МОЗ України, 2002. - 16 с.
140. Руководство по качеству. Лекарственные средства. Испытания стабильности. Руководство 42-3.3:2004. – Киев: МОЗ Украины, 2004. – С. 16-20.
141. Настанова 42-01-2003. Лікарські засоби. Технологічній процес. Документація. - Київ: Моріон, 2003.- 42 с.
142. ГНД 09-001-98 Продукція медичної та мікробіологічної промисловості. Регламенти виробництва лікарських засобів. Зміст, порядок розробки, узгождення та затвердження. На зміну ОСТ 42У-2-92 Технологические регламенты производства. Содержание, порядок разработки, согласования, утверждения.- Київ, 1998.- 80 с.
143. British Pharmacopoeia. – V. 1, 2. – 2001. - 2639 p.
144. Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів. Методичні рекомендації; ДФЦ – Київ: МОЗ України, 2004. – 38 с.
145. Методические указания по применению унифицированных методов определения чувствительности микроорганизмов к химиотерапевтическим препаратам / МЗО СССР. - М., 1975. - 31с.
146. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) / За ред. чл. - кор. АМНУ О.В. Стефанова. - Київ: Авіцена, 2001.- 528 с.
147. Синявская М. Бисептол-480 для интравенозных инфузий // Новости фармации и медицины. – 1989. – № 2. – С. 48-51.
148. Руководство по качеству. Лекарственные средства. Фармацевтическая разработка. Руководство 42-3.1-2004. – Киев: МОЗ Украины, – 2004. – 18 с.

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