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

**КОБЕЦЬ МАРИНА МИКОЛАЇВНА**

УДК 54.02:661.122:579.873.13

**РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ОТРИМАННЯ ТАБЛЕТОВАНИХ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ НА ОСНОВІ БІФІДУМБАКТЕРИНУ**

15.00.01 – технологія ліків та організація фармацевтичної справи

Дисертація на здобуття наукового ступеня

кандидата фармацевтичних наук

Науковий керівник:

ГОРДІЄНКО АНАТОЛІЙ ДМИТРОВИЧ

кандидат біологічних наук,

доцент

Харків – 2008

**З М І С Т**

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ…………………………………….…… 5**

**ВСТУП………………………………………………………………………….. 7**

РОЗДІЛ 1. СУЧАСНИЙ СТАН ЛІКУВАННЯ ДИСБІОЗУ ТА

СТВОРЕННЯ ПРЕПАРАТІВ ПРОБІОТИКІВ…….…….…………………... 14

1.1. Мікрофлора кишечника та її значення для організму людини….. 14

1.1.1. Cклад та функції нормальної мікрофлори кишечника…….. 14

1.1.2. Дисбіоз кишечника та його наслідки.……………….………. 18

1.2. Пробіотикотерапія..………………………………………………… 19

1.2.1. Препарати пробіотики для лікування дисбіозу.………..…... 19

1.2.2. Аналіз фармацевтичного ринку пробіотиків……………….. 26

1.2.3. Основні вимоги до створення препаратів для лікування

дисбіозу……………………………………………………………….. 28

1.3. Розробка таблетованих лікарських препаратів пробіотиків …..… 29

1.3.1. Вибір раціональної технології отримання таблетованих

пробіотичних препаратів……..……………………………..……… 31

1.3.2. Використання допоміжних речовин у виробництві

таблеток……………………………………………………………… 32

1.3.3. Особливості технології отримання таблетованих

пробіотичних препаратів…………………………………………… 36

1.3.4. Захисне кишковорозчинне плівкове покриття та методи його

нанесення……………………………………………………………. 38

ВИСНОВКИ.……………………………………………..……………………. 42

РОЗДІЛ 2. ЗАГАЛЬНА МЕТОДОЛОГІЯ Й ОСНОВНІ МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ............................................................... ..……………………. 43

2.1. Вибір загальної методології досліджень …………...……….……. 43

2.2. Об’єкти досліджень………………….………………………….….. 44

2.3. Методи досліджень ………………….…………………………...… 47

2.4. Ідентифікація біфідобактерій, інуліну, мультисорбу та

визначення числа життєздатних біфідобактерій в розроблених

таблетках.………………………………………………………..……… 55

2.5. Визначення антимікробної активності біфідобактерій……..…... 57

2.6. Методи вивчення специфічної фармакологічної активності…… 58

ВИСНОВКИ…………………………………………………………………… 61

РОЗДІЛ 3. ОБГРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ

ОТРИМАННЯ ТАБЛЕТОК НА ОСНОВІ БІФІДУМБАКТЕРИНУ,

ПОКРИТИХ КИШКОВОРОЗЧИННОЮ ОБОЛОНКОЮ…………….……. 62

3.1. Обгрунтування оптимального складу та технології

отримання таблеток “Біфідумбактерин”, покритих

кишковорозчинною оболонкою……………………………………….. 63

3.1.1. Вивчення фізико-хімічних та фармако-технологічних

властивостей субстанції біфідумбактерину………………..……... 63

* 1. 3.1.2. Розробка технології отримання таблеток
  2. “Біфідумбактерин”…………………………………………………. 68

3.1.3. Дослідження впливу залишкової вологи таблеткової маси

на показники якості таблеток ……………………………………... 75

3.1.4. Дослідження з вибору оптимального складу та

технології нанесення кишковорозчинного покриття…………..… 76

3.1.5. Технологічний процес отримання таблеток

“Біфідумбактерин”………………………………………………… 82

3.1.5.1. Технологія отримання таблеток-ядер……………….... 85

3.1.5.2. Технологія нанесення кишковорозчинного покриття

на таблетки……………………………………………………… 86

3.2. Розробка складу та технології отримання синбіотичного

препарату – таблеток “Біфілін”, покритих кишковорозчинною

оболонкою ……………………………………………………………… 87

3.2.1. Визначення впливу концентрації пребіотика – інуліну на

ріст популяцій Bifidobacterium bifidum…………………………… 87

* + 1. Дослідження з розробки складу та технології отримання

таблеток-ядер “Біфілін”…………………………………………….. 88

3.2.3. Вплив залишкової вологи таблеткової маси на показники

якості таблеток “Біфілін”.………………………………….….. 93

3.2.4. Технологія отримання таблеток “Біфілін”…………….…… 94

3.3. Розробка складу та технології отримання синбіотичного

препарату – таблеток “Біфідосорб”, покритих кишковорозчинною

оболонкою…………………….……………………...…………………. 95

3.3.1. Визначення впливу концентрації пребіотика – мультисорбу

на ріст популяцій Bifidobacterium bifidum………………………... 96

3.3.2. Дослідження з розробки технології отримання

таблеток “Біфідосорб”…………………………..………………….. 97

3.3.3. Вплив залишкової вологи таблеткової маси на показники

якості таблеток “Біфідосорб”…………………………………….... 102

3.3.4. Технологія отримання таблеток “Біфідосорб”…………..… 104

ВИСНОВКИ…………………………………………………………………… 105

РОЗДІЛ 4. КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ ТАБЛЕТОК

“БІФІДУМБАКТЕРИН”, “БІФІЛІН” ТА “БІФІДОСОРБ”,

ПОКРИТИХ КИШКОВОРОЗЧИННОЮ ОБОЛОНКОЮ, ТА

ДОСЛІДЖЕННЯ ЇХ СТАБІЛЬНОСТІ В ПРОЦЕСІ ЗБЕРІГАННЯ……….. 106

4.1. Визначення числа життєздатних біфідобактерій в

таблетках “Біфідумбактерин”, “Біфілін” та “Біфідосорб”…………… 106

4.2. Визначення антимікробної активності біфідобактерій в

таблетках “Біфідумбактерин”, “Біфілін” і “Біфідосорб” та

контроль препаратів на сторонню мікрофлору……………………..... 109

4.3. Методи ідентифікації інуліну та мультисорбу в таблетках

“Біфілін” та “Біфідосорб”………………………………………............ 112

4.4. Вивчення стабільності препаратів “Біфідумбактерин”, “Біфілін”

та “Біфідосорб” в процесі зберігання…………………………………. 112

ВИСНОВКИ………………………………………..………………………….. 113

РОЗДІЛ 5. ВИВЧЕННЯ СПЕЦИФІЧНОЇ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ

АКТИВНОСТІ ТАБЛЕТОК НА ОСНОВІ БІФІДУМБАКТЕРИНУ,

ПОКРИТИХ КИШКОВОРОЗЧИННОЮ ОБОЛОНКОЮ…………………. 117

ВИСНОВКИ……………………………………………………..…………….. 121

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ……………………………………………………… 122

СПИСОК Використаних джерел…………………………………….. 124

додатки……………………………………………………………………... 141

#### **ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

АНД – аналітична нормативна документація

ГАСАБ – грампозитивні аспорогенні сахоролітичні анаеробні бактерії

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

ДФУ – Державна фармакопея України

ЄФ – Європейська фармакопея

КУО – колонієутворюючі одиниці

МКЦ – мікрокристалічна целюлоза

МОЗ України – Міністерство охорони здоров’я України

МПА – м’ясо-пептонний агар

НФаУ – Національний фармацевтичний університет

ТК – товста кишка

ТОВ – Товариство з обмеженою відповідальністю

ТЛФ – таблетована лікарська форма

ТФС – тимчасова фармакопейна стаття

ФС – фармакопейна стаття

ШКТ – шлунково-кишковий тракт

ХМАПО – Харківська медична академія післядипломної освіти

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Актуальні питання педіатрії / за ред. проф. В.В. Бережного. – К.: Изд-во “Червона Рута -Турс”, 2006. – 430 с.
2. Андрианов Е.И. Метод определения структурно-механических характеристик порошкообразных материалов / Е.И. Андрианов. – М.: Химия, 1982. – 256 с.
3. Ардатская М.Д. Дисбактериоз кишечника: современные аспекты изучения проблемы, принципы диагностики и лечения / М.Д. Ардатская, А.В Дубинин, О.Н. Минушкин // Терапевт. арх. – 2001. – №2. – С. 67-72.
4. Аржанов Н.П. Кефир, йогурт, лактобациллин: эволюция науки от «бродила» к пробиотикам / Н.П. Аржанов // Провизор. – 2001. – №6. – С. 13-16.
5. Асатов С.И. Совершенствование технологии и изучение влияния вида упаковки на стабильность таблеток дибазола / С.И. Асатов, А.М. Усубаев, Х.М. Камилов // Хим.-фармац. журн. – 2001. – Т. 35, №4. – С. 46-48.
6. Ашмарин Н.П. Статистические методы в микробиологических исследованиях / Н.П. Ашмарин, А.А. Воробьев. – Л.: Мед. Литература, 1965. – 240 с.
7. Бабак О.Я. Сучасна фармакотерапія дисбактеріозу кишечнику: метод. рек. / О.Я. Бабак, П.Г Кушнір. – Х., 1999. – 28с.
8. Барановский А.Ю. Дисбактериоз и дисбиоз кишечника / А.Ю. Барановский, Э.А. Кондрашина. – 2-е изд. – СПб.: Питер, 2002. – 224 с.
9. Барышев П.П. Микробиологическая чистота нестерильных лекарственных средств / П.П. Барышев, В.Ю. Василевская, Г.Я. Кивман. – М.: ЦБНТИ-Медпром, 1985. – 132 с.
10. Белоусов В.А. Закономерности прессования тонкодисперсных структур, разработка и внедрение высокопроизводительных роторных прессов для прямого таблетирования : дис. ... д-ра фармац. наук / В.А. Белоусов. – Х., 1989. – 423 с.
11. Белоусов В.А. Основы дозирования и таблетирования лекарственных порошков / В.А. Белоусов, М.Б. Вальтер. – М.: Медицина, 1980. – 216 с.
12. Белоусов Ю.Б. Синдром раздраженного кишечника / Ю.Б. Белоусов, М.В. Леонова // Для тех, кто лечит (Приложение к журналу “Здоровье”). – 2001. – №6. – 63с.
13. Бельмер С.В. Применение пребиотиков для профилактики и лечения нарушений микрофлоры у детей: учеб.-метод. пособие / С.В. Бельмер. – К., 2006. – 24 с.
14. Билибин А.Ф. Дисбактериоз, аутоинфекция и их значение в патологии / А.Ф. Билибин // Клин. мед. – 1970. – Т. 48, №2. – С.7-12.
15. Бифидофлора человека, ее нормализующие и защитные функции / Г.И. Гончарова, Л.П. Семенова, А.М. Лянная и др. // Антибиотики и мед. биотехнол. – 1987. – Т. 32, №3. – С. 179-183.
16. Біофармація: підруч. для студ. фармац. вищ. навч. закл. і ф-тів / О.І. Тихонов, Т.Г. Ярних, І.А. Зупанець та ін.; за ред. О.І. Тихонова. – Х.: Вид-во НФаУ; Золоті сторінки, 2003. − 240 с.
17. Борзунов Є.Є. Дослідження в галузі таблетування лікарських препаратів / Є.Є. Борзунов, А.Н. Дашевський // Фармац. журн. – 1994. – №2. – С. 62-68.
18. Борисенко Ю.Б. УВ-1 – устройство для измерения влагосодержания фармацевтических продуктов / Ю.Б. Борисенко // Основные направления работы по улучшению качества лекарственных средств: тез. докл. Всесоюзн. науч. конф. – Х., 1983. – С. 18-20.
19. Вальтер М.Б. Постадийный контроль в производстве таблеток / М.Б. Вальтер, О.Г. Тютенков, Н.А. Филипин. – М.: Медицина, 1982. – 208 с.
20. Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів: метод. рек. / Ю.Л. Волянський, І.С. Гриценко, В.П. Широбоков та ін. – К., 2004. – 38 с.
21. Виробництво таблеток / Т.А. Грошовий, Є.Є. Борзунов, М.О. Казарінов та ін. // Фармац. журн. – 1992. – № 3. – С. 65-68.
22. Влияние бифидобактерий на антилизоцимную активность энтеробактерий / А.В. Валышев, И.Н. Елагина, В.А. Кириллов и др. // Журн. микробиол., эпидемиол., иммунол. – 2000. – №2. – С. 77-79.
23. Волкова Р.С. Эффективность применения Бифидумбактерина форте / Р.С. Волкова, О.Н. Комарова // Клиническая фармакология и клиническая медицина. – 2000. – №34. – С. 13-14.
24. Воробьев А.А. Бактерии нормальной микрофлоры: биологические свойства и защитные функции / А.А. Воробьев, Е.А. Лыкова // Журн. микробиол., эпидемиол., иммунол. – 1999. – №6. – С. 102-105.
25. Выделение, идентификация и некоторые биологические свойства бифидобактерий из кишечника человека / С.Г. Карпушина, М.В. Тюрин, А.А Иванов и др. // Биотехнология. – 1998. – №12. – С. 28-36.
26. Гаврилов А.С. Применение метода математического планирования для задачи оптимизации состава красителя и пигментов в дражированной оболочке таблеток / А.С. Гаврилов, И.В. Залукина, А.Ю.Петров // Хим.-фармац. журн. – 2002. – Т. 36, №4. – С. 44-47.
27. Георгиевский В.П. Состояние и перспективы создания таблетированных лекарственных препаратов / В.П. Георгиевский, Н.А. Казаринов, Е.Е. Борзунов // Фармаком. – 1992. – №5. – С. 3-7.
28. Граник В.Г. Лекарства. Фармакологический, биохимический и химический аспекты / В.Г. Граник. – М.: Вузовская книга, 2001. – 408 с.
29. Гриценко Т.Т. Антагонистическая активность молочнокислых бактерий по отношению к возбудителям пищевых токсикоинфекций / Т.Т. Гриценко, А.К. Тарадий, Л.С. Насиковская // Сб. науч. тр. – К.: УкрНИИНТИ, 1982. – С. 21-28.
30. Грошовий Т.А. Оптимизация процессов создания и исследование таблетированных лекарственных препаратов: автореф. дис. д-ра фармац. наук: 15.00.01 / Т.А. Грошовий; Харьк. гос. фармац. ин-т. – Х., 1989. – 45 с.
31. Державна Фармакопея України / Держ. п-во “Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-е вид. – Х.: РІРЕГ, 2001. – 556 с.
32. Державна Фармакопея України: допов. 1 / Держ. п-во “Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-е вид. – Х.: РІРЕГ, 2004. – 520 с.
33. Дисбактериоз тонкой и толстой кишки и его патогенетическое лечение: метод. пособие / Т.Д. Звягинцева, И.И. Шаргород, Л.А. Мирзоев и др. – Х*.*, 2000. – 24 с.
34. Діагностика та лікування дисбактеріозу кишечника у дітей та дорослих: метод. рек. / Г.В. Дзяк, І.І. Грищенко, Л.Р. Шостакович-Корецька та ін. – Дніпропетровськ, 2000. – 32 с.
35. Діагностика, сучасна фармакотерапія та профілактика кишкового дисбактеріозу у дітей: метод. рек. / В.В. Бережний, Н.К. Уніч, І.Б. Орлюк та ін. – К., 2000. – 34 с.
36. Добреля Н. Використання лабораторних тварин у доклінічних фармакологічних дослідженнях: стан та перспективи / Н. Добреля, Т. Шатиркіна // Вісник фармакології та фармації. – 2006. – №1. – С. 35-40.
37. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рек. / за ред. О.В. Стефанова. – К.: Авіцена, 2001. – 528 с.
38. Долин М.Ф. Адгезины микроорганизмов / М.Ф. Долин, Н.Г. Фиш // Итоги науки и техники . – М., 1985. – Т. 16. – С. 3-18.
39. Егоров Н.С. Основы учения об антибиотиках. – М.: Высш. шк., 1979. – 436 с.
40. Загорiй В.А. До питання якостi допомiжних речовин, якi використовуються у виробництвi таблетованих лiкарських форм / В.А. Загорiй, Т.Ю. Дорошенко, О.П. Баула // Фармац. журн. – 2000. – №.4. – С.15-20.
41. Зайцев О.І. Розробка складу та технологiї таблетованої форми на основi лiкарської субстанцiї Цеоліт / О.І. Зайцев, П.Д. Пашнєв, Є.В. Гладух // Фармаком. – 2002. – №.4. – С.56-58.
42. Западнюк М.П. Лабораторные животные. Использование в эксперименте / М.П. Западнюк, В.И. Западнюк, Е.А. Захария. – К.: Высш. шк., 1983. – 382 с.
43. Изучение антагонистической активности и идентификация бифидобактерий и молочнокислых палочек, рекомендуемых для получения продуктов лечебно-профилактического назначения / В.И. Ганина, А.М. Лысенко, Ю.В Гуреева и др. // Биотехнология. – 1999. – №2. – С. 15-21.
44. Изучение состава препарата, полученного на основе гидролизатов молочнокислых бактерий / В.А. Самойлов, Н.М. Гостищева, Г.В. Сеньчукова и др. // Хим.-фармац. журн. – 2005. – Т. 39, №3. – С.51-52.
45. Искрицкий Г.В. Изучение линейных размеров и формы частиц порошков / Г.В. Искрицкий, Н.А. Бугрим, Р.М. Сафиулин // Фармация. – 1977. – №5. – С. 16-20.
46. Каширская Н.Ю. Значение пробиотиков и пребиотиков в регуляции кишечной микрофлоры / Н.Ю. Каширская // Рус. мед. журн. – 2000. – №13. – С. 3-6.
47. **Кобець М.М. Визначення кількості дієспособних біфідобактерій в таблетованій кишково-розчинній формі пробіотика / М.М. Кобець, А.Д. Гордієнко // Фармацевтичне право в системі правовідносин:** **держава – закон – виробник – лікар – пацієнт – провізор – ліки – контролюючі та правоохоронні органи: тез. доп. наук.–практ. конф., м. Харків, 3 листоп. 2006 р. – Х.: Вид-во НФаУ, 2006. – С. 160.**
48. **Кобець М.М. Експериментальні дослідження нових таблетованих препаратів на основі біфідумбактерину для лікування дисбіозу / М.М. Кобець, А.Д. Гордієнко // Клінічна фармація в Україні: тез. доп. VII Всеукр. наук.–практ. конф., м. Харків, 15 листоп. 2007 р. – Х.: Вид-во НФаУ, 2007. – С. 150.**
49. **Кобець М.М. Перспективи розробки нової лікарської форми пробіотиків / М.М. Кобець, А.Д. Гордієнко // Биотехнология. Образование. Наука. Практика: сб. тез. ІІІ Всеукр. наук.-практ. конф. с междунар. участием, г. Харьков, 18-20 окт. 2006. – Х.: Изд-во НТУ “ХПИ”, 2006. – С. 127.**
50. **Кобець М.М. Підходи до стандартизації таблетованої кишковорозчинної форми синбіотика для лікування дисбіозів / М.М. Кобець, А.Д. Гордієнко // Управління якістю в фармації: тез. доп. II наук.–практ. конф., м. Харків, 25 трав. 2007 р. – Х.: Вид-во НФаУ, 2007. – С. 93.**
51. Кобець М.М. Розробка складу таблетованої кишковорозчинної форми синбіотика для лікування дисбіозів та її дослідження / М.М. Кобець, А.Д. Гордієнко, Р.О. Пашнєва // Фармаком. – 2007. – №3. – С. 89-93.
52. Кобець М.М. Розробка та дослідження таблетованої форми пробіотика з кишковорозчинним покриттям / М.М. Кобець, А.Д. Гордієнко // Вісник фармації. – 2006. – №4 (48). – С. 69-71.
53. **Кобець М.М. Створення комплексного препарату на основі біфідумбактерину в твердій лікарській формі для лікування дисбіозу / М.М. Кобець, А.Д. Гордієнко, П.П. Пашнєв // Фармаком. – 2007.** – **№4. – С. 34-37.**
54. **Кобець М.М. Створення таблетованої форми пробіотика з кишково-розчинним покриттям / М.М. Кобець, А.Д. Гордієнко, Д.І. Дмитрієвський // Створення, виробництво, стандартизація, фармакоекономічні дослідження лікарських засобів та біологічно активних добавок: тез. доп. ІІ міжнар. наук.–практ. конф., м. Харків, 12-13 жовт. 2006 р. – Х.: Вид-во НФаУ, 2006. – С. 146.**
55. Ковальов В.М. Фармакогнозія з основами біохімії рослин / В.М. Ковальов, О.І. Павлій, Т.І. Ісакова. – Х.: «Прапор»; Вид-во НФАУ, 2000. – 703 с.
56. Критерiй якостi виробництва таблеток / В.А. Загорiй, Є.Є Борзунов., В.Є. Буцька та ін. // Фармац. журн. – 2003. – №2. – С.75-78.
57. Малиновська С.А. Вивчення впливу зв’язувальних речовин на характеристики таблеток елагової кислоти / С.А. Малиновська, Є.В. Гладух // Ліки України. – 2004. – №9. – С. 134.
58. Маркова О.В. Оптимізація технології виробництва таблеток / О.В. Маркова, Т.А. Грошовий // Фармац. журн. – 1992. – № 5-6. – С. 59-63.
59. Махкамов С.М. Совершенствование технологии таблеток на основе физико-химического анализа таблетируемых материалов: автореф. дис. на соиск. ученой степ. д-ра фармац. наук. / С.М. Махкамов. – М., 1975. – 45 с.
60. Машковский М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. – 15-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: ООО “Изд-во Новая Волна”, 2006. – 1200 с.
61. Медицинская микробиология / гл. ред. В.И. Покровский, О.К. Поздеев. – М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1998. – 1200 с.
62. Медицинская микробиология / под ред. акад. РАМН В.И. Покровского. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. – 768 c.
63. Мечникова О.Н. Жизнь И.И. Мечникова / О.Н. Мечникова. – М.-Л.: Гос. изд-во, 1926. – 232 с.
64. Микрофлора человека и роль современных пробиотиков в ее регуляции / В.В. Бережной, С.А. Крамарев, Е.Е. Шунько и др. // Здоровье Женщины. – 2004. – №1(17). – С. 134-139.
65. Митрохин С.Д. Дисбактериоз: современные представления. Диагностика. Возможности лечения / С.Д. Митрохин // Антибиотики и химиотерапия. – 2004. – Т. 49, № 7. – С. 22-33.
66. Молохова Е.И. Лекарственные препараты – пробиотики на российском фармацевтическом рынке / Е.И. Молохова, В.Н. Тарасевич // Фармация. – 2000. – №3. – С. 55-58.
67. 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. – 472 с.
68. Настоящее и будущее пробиотиков как биокорректоров микроэкологических нарушений / Д.С. Янковский, В.В. Бережной, Е.Е. Шунько и др. // Современная педиатрия. – 2004. – №1 (2). – С. 111-118.
69. Науменко О.В. Доклінічне випробування пробіотичного препарату ЛТС у дослідах in vivo на моделі лабораторних мишей / О.В. Науменко, Н.Ф. Кігель, Н.Л. Зубкова // Вісник аграрної науки. – 2003. – №5. – С. 28-32.
70. Новик Г.И. Исследование физиолого-биохимических особенностей бифидобактерий на поздних стадиях развития популяций / Г.И. Новик, Н.И. Астапович, А.А. Самарцев // Микробиология. – 2001. – Т. 70, №4. – С. 495-502.
71. Пат. 25909, Україна, А61К 35/74 (2007.01), А61К 9/20. Синбіотичний лікарський засіб для корекції дисбіотичних розладів / М.М. Кобець, А.Д. Гордієнко, Р.О. Пашнєва; заявл. 20.04.07; опубл. 27.08.07. – Бюл. №13.
72. Пат. 27913, Україна, А61К 35/74 (2006.01), А61К 9/20. Пробіотичний лікарський засіб для корекції дисбіотичних розладів / М.М. Кобець, А.Д. Гордієнко, Р.О. Пашнєва; заявл. 20.04.07; опубл. 26.11.07. – Бюл. №19.
73. Патоморфология слизистой оболочки толстой кишки у больных с острыми кишечными инфекциями до и после лечения бифидумбактерином форте / И.Т. Щербаков, Н.М. Грачева, А.А. Аваков и др. // Практикующий врач. – 1999. – №16. – С. 19-21.
74. Пашнєв П.П. Розробка вiтчизняної технологiї виробництва таблеток типу “Фестал” / П.П. Пашнєв, М.О. Казаринов // Фармац. журн. – 2003. – №1. –С. 87-90.
75. Практикум по дражированию лаком / под ред. докт. Клауса Лемана. – Weiterstadt, 1989. – 154 с.
76. Пробиотические микроорганизмы – современное состояние вопроса и перспективы использования / В.А. Алешкин, А.М. Амерханова, В.В. Поспелова и др. // Молочная промышленность. – 2003. – №3. – С. 59-61.
77. Промышленныя технология лекарств: підруч. у 2-х т. Т.2. / В.И. Чуешов, Н.Е. Чернов, Л.Н. Хохлова и др. – Х.: Основа; Вид-во УкрФА, 1999. – 704 с.
78. Пучнин В.С. Разработка и исследование лекарственных форм бифидумбактерина и бификола: автореф. дис. на здоб. наук. ступеня канд. фармац. наук: 15.00.01 / В.С. Пучнин; Моск. мед. ин-т им. Сеченова И.М. – М., 1988. – 16 с.
79. Разработка метода получения и тестирования полимерных пленок с целью оптимизации пленочного покрытия таблеток / А.С. Гаврилов, Е.В Гусельникова., Л.А. Конева и др. // Хим.-фармац. журн. – 2003. – Т. 37, №6. – С. 54-56.
80. Результаты деятельности ГНЦЛС по обеспечению здравоохранения Украины препаратами отечественного производства. Сообщ. 6. Препараты ГНЦЛС в промышленности / В.П. Георгиевский, Е.П. Пивень, Г.М. Цуканова и др. // Фармаком. – 1999. – № 1. – С. 46.
81. Современные вспомогательные вещества в производстве таблеток. Использование высокомолекулярных соединений для совершенствования лекарственных форм и оптимизации технологического процесса / И.В. Воскобойникова, С.Б. Авакян, И.И. Сокольская и др. // Хим.-фармац. журн. – 2005. – Т. 39, №1. – С. 22-28.
82. Сопин Е.Ф. Основы биохимических методов исследования / Е.Ф. Сопин, Р.П. Виноградова. – М.: Вищ. шк., 1975. – 244 c.
83. Справочник ВИДАЛЬ. Лекарственные препараты в России: справ. / под ред. Н.Б. Николаева, Б.Р. Альперовича, В.Н. Созинова. – М.: АстраФармСервис, 1998. – 1600 с.
84. Справочник по микробиологическим и вирусологическим методам исследования / под. ред. М.О. БИРГЕРА. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 1982. – 464 с.
85. Тверді лікарські форми: підсумки та перспективи розробок технологічних лабораторій ДП ДНЦЛЗ / М.О. Казаринов, М.В. Штейнгарт, Р.О. Пашнєва та ін. // Фармаком. – 2005. – №2/3. – С. 18-24.
86. Технология лекарственных форм / под ред. Т.С. Кондратьевой. – М.: Медицина, 1991. – Т. 1. – 496 с.
87. Технологія пробіотичної заквашувальної культури ЛТС для ферментованого кисломолочного продукту / О.В. Науменко, О.М. Рожанська, В.В. Ушакова та ін. // Наук. пр. укр. держ. ун-ту харч. техн. – К.: УДУХТ, 2001. – №10, ч. 2. – С. 38-39.
88. Устянич А.Є. Оптимізація технології отримання ентеросолюбільних і захисних покрить твердих дисперсних систем в псевдозрідженому шарі: дис. ... канд. фармац. наук: 15.00.01 / А.Є. Устянич; УкрФА. – Х., 1996. – 127 с.
89. Фармацевтические и медико-биологические аспекты лекарств: в 2-х т. / И.М. Перцев, И.А. Зупанец, Л.Д. Шевченко и др.; под ред. И.М. Перцева, И.А. Зупанца. – Х.: Изд-во НФаУ, 1999. – Т. 1. – 463 с.; Т. 2. – 442 с.
90. Флисюк Е.В. Сравнительный анализ аппаратуры для нанесения покрытий на таблетки / Е.В. Флисюк // Хим.-фармац. журн. – 2004. – Т. 38, №10. – С. 35-38.
91. Флисюк Е.В. Исследование нанесения пленочных покрытий на таблетки в аппаратах барабанного типа – “COATER” / Е.В. Флисюк // Хим.-фармац. журн. – 2004. – Т. 38, №11. – С. 46-48.
92. Флисюк Е.В. Исследование процесса нанесения кишечно-растворимых покрытий на основе полиакрилатов на таблетки в псевдоожиженном слое / Е.В. Флисюк // Хим.-фармац. журн. – 2004. – Т. 38, №9. – С. 34-36.
93. Циммерман Я.С. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника и/или «синдром избыточного бактериального роста» / Я.С. Циммерман // Клиническая медицина. – 2005. – №4. – С. 14-22.
94. Чайка Л.А. Лекарственная форма: биофармацевтические аспекты влияния на биодоступность и фармакодинамику лекарств / Л.А. Чайка // Фармаком. – 1994. – № 10/11. – С. 2-7.
95. Чепелюк В.И. Разработка промышленных технологий получения таблеток с гастрорезистентным покрытием / В.И. Чепелюк // Фармаком. – 2002. – №3. – С. 145-149.
96. Чугунова Н.Н. Исследование процесса таблетирования колибактерина и лактобактерина: дис. ... канд. фарм. наук: 15.00.01 / Н.Н. Чугунова; ХГФИ. – Х., 1983. – 200 с.
97. Шевелева С.А. Пробиотики, пребиотики и пробиотические продукты. Современное состояние вопроса / С.А. Шевелева // Вопросы питания. – 1999. – № 2. – С. 32-40.
98. Шендеров Б.А. Роль анаэробных неспорооброзующих бактерий в поддержании здоровья человека / Б.А. Шендеров // Вестн. Рос. АМН. – 1996. – №2. – С. 8-11.
99. Штейнгарт М.В. Твердые лекарственные формы / М.В. Штейнгарт, Н.А. Казаринов // Технология и стандартизация лекарств. – Х.: Рирег, 1996. – С. 539-605.
100. Экспериментальная оценка эффективности нового бактерийного препарата субтилакт при лечении дисбактериозов / А.Н. Забокрицкий, Л.П. Ларионов, Е.Н. Плохушко и др. // Хим.-фармац. журн. – 2006. – Т. 40, №5. – С. 3-7.
101. Эль Жадиди Мэриям Разработка состава и технологии препарата “Лактобактерин” в форме таблеток: дипломная работа / Эль Жадиди Мэриям; НФаУ. – Х.: 2004. – 31 с.
102. Янковский Д.С. Микробная экология человека: современные возможности ее поддержания и восстановления / Д.С. Янковский. – К.: Эксперт ЛТД, 2005. – 362 с.
103. Aocetal S. Effect of intestinal microflora of the absorption of soluble calcium milk / S. Aocetal, H. Matsuyama // J. Germfree Life Gnotobiol. – 1994. –Vol.24, №1. – P. 1123-1128.
104. Barlett J.C. Antibiotic-associated diarrhea / J.C. Barlett // Engl. J. Med. – 2002. – Vol.346, №3. – P. 334-339.
105. Been A.K. Effect of yogurt and Bifidus yogurt fermented with skim milk powder, condenced whey and lactose-hydrolysed condenced whey on serum cholesterol and triacylglycerol levels in rats / A.K. Been, V. Prasad // J. Dairy Res. – 1997. – Vol.63-64, №3. – P. 453-457.
106. Bernhardt H. Mycological aspects of gastrointestinal microflora / H. Bernhardt, M. Knoke // Scand. J. Gastroenterol. – 1997. – Vol.222, №1. – P. 102-106.
107. Beytout J. Infection extra-degestives a Bacteroides fragilis / J. Beytout, F. Gourdon, H. Laurichesse // Med. Mal. Infect. – 1996. – Vol.26, №2. – P. 230-238.
108. Christetall S. Production, metabolism and exreation of hydrogen in the large intestine / S. Christetall // Gastroenterol. – 1992. – Vol.102, №1. – P. 845-891.
109. Clausen M.R. Lactulose, disaccharides and colonic flora. Clinical consequences / M.R. Clausen, R.B. Mortensen // Drugs. – 1997. – Vol.53, №6. – P. 930-942.
110. Comparative antibacterial activity of quercetol gallates / S. Muney, O. Tsutomu, H. Nobuyiki et al. // Agr. and Biol. Chem. – 1991. – Vol.55, №7. – P. 1893-1894.
111. Cumming J.H. Prebiotic digestion and fermentation / J.H. Cumming, G.T. Macfarlane, H.M. Englyst // Ibid. – 2001. – Vol.73, №5. – P. 415-420.
112. Curry J. Water activity and preservation / J. Curry // Cosmet. and Toilet. – 1997. – Vol.53, № 3. – P. 53-55, 100.
113. Dabelsteen E. Harbohydrate pathology / E. Dabelsteen, H. Chansen // APMIS Suppl. – 1993. – Vol.73, №1. – P. 100.
114. Davis F.L. Genetics of dairy cultures / F.L. Davis, M.J. Gasson // J. Food. Sci Technol. – 1983. – Vol.7, №7. – P. 49.
115. De Roos N.M. Effects of probiotic bacteria on diarrhea, lipid metabolism and cancerogenesis: a review of papers published between 1988 and 1998 / N.M. De Roos, M.V. Katan // Am. J. Clin. Nutr. – 2000. – Vol.71, №2. – P. 405-411.
116. Dosage-related bifidogenic effects of galacto- and fructooligosaccharides in formula-fed term infants / G. Mogo, I. Minoli, M. Mosca et al. // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2002. – Vol.34, №3. – P. 291-295.
117. Dublanchet A. Bacteroides fragilis enterotoxinogene (BEFT) / A. Dublanchet, J. Breuil // Ibid. – 1996. – Vol.26, №1. – P. 192-196.
118. Effects of fructo-oligosaccharide-supplemented infant cereal: a double blind, randomized trial / N. Moore, C. Chao, L. Yang et al. // Br. J. Nutr. – 2003. – Vol.90, №3. – P. 581-588.
119. Erickson K.L. Probiotic immunomodulation in health and disease / K.L. Erickson, N.E. Hubbard // J. Nutr. – 2000. – Vol.130, №2. – P. 403-409.
120. European Pharmacopoeia. – 4-th ed. – Strasbourg: Council of Europe, 2001. – 2416 p.
121. Farthing M.J.C. Bacterial Overgrowth of the Small Intestine / M.J.C. Farthing // Gastroenterolog. – New York: Misiewicz G Ced, 1993. – P. 2-45.
122. Fichera G.A. Non-immunologically-mediated cytotoxicity of Lactobacillus casei and its derivative peptidoglycan against tumor cell lines / G.A. Fichera, G. Giese // Cancer Lett. – 1994. – V.85, №1. – P. 93-103.
123. Fusobacterium nucleatum, origins cliniques et identification / B. Chanzy, G. Miscopein, A. Bouchet et al. // Med. Mal. Infect. – 1990. – Vol.20, №2. – P. 97-99.
124. Fyfe C.A. Quantitative NMR imaging study of the mechanism of drug release from swelling hydroxypropylmethylcellulose tablets / C.A. Fyfe, A.I. Blazek-Welsh // J. Control Release. – 2000. – Vol.3, № 68. – P. 313.
125. Gasson M.J. Genetic transfer systems lactic acid bacteria / M.J. Gasson // Anton. van Leewenhoek. – 1983. –Vol.43, №2. – P. 275-282.
126. Gasson M.J. Identification of the lactose plkasmide in Streptococcus lactis 712 / M.J. Gasson // Microbiology. – 1982. – Vol.32, №68. – P. 217-220.
127. Gavini F. Le genre Bifidobacterium. Classification, identification, aspects critiques / F. Gavini, A.M. Pourcher, D. Bonaka // Med. Mal. Infect. – 1990. – Vol.20, №2. – P. 53-62.
128. Genov B. Probiotic properties of Bifidobacterium Bb-12 / B. Genov // Res. News. – 2000. – Vol.2, №1. – P. 5.
129. Gibson G.R. Human colonie bacteria: role in nutrition, physiology and patology / G.R. Gibson, G.T. Macfarlane. – Boca Raton: CRC Press, 1995. – P. 1-8.
130. Goldin B.R. Anaerobic Infection in Humans / B.R. Goldin, S.L. Gorbach. – New York: Academic Press, 1989. – P. 691-714.
131. Hansen R. Bifidobacteria hove come to stay / R. Hansen // Eur. Dairy J. – 1985. – Vol.3, №1. – P. 1-6.
132. Hawes S.E. Hydrogen peroxide-producing Lactobacilli and acquisition of vaginal infection / S.E. Hawes, S.L. Hiller, J. Benedetti // J. Infect. Dis. – 1996. - Vol.174, №2. – P. 1058-1063.
133. Hentges D.J. Human intestinal microflora in health and disease / D.J. Hentges. – New York: Academic Press, 1983. – 255 p.
134. Hentges D.J. Human intestinal microflora in health and disease / D.J. Hentges. – New York: Academic Press, 1993. – 186 p.
135. Hill M.J. Microbes find Human Carcinogenesis / M.J. Hill. – New York: Academic Press, 1986. – 176 p.
136. Hill M.J. Role of gut bacteria in human toxicology / M.J. Hill. – Basingstoke: Burgess Science Press, 1995. – 181 p.
137. Hilton E. Lactobacillus GG vaginal suppositories and vaginitis / E. Hilton, P. Rindos, H.D. Isenberg // J. Clin. Microbial. – 1995. – Vol.33, №3. – P. 1433.
138. Incideces of antibodies to Yersinia enterocolita: hing incidences of serotype 05 in autoimmune thyroid diseases / S. Asari, N. Amino, M. Horikawa et al. // Japan. Endocrinol. – 1989. – Vol.36, №2. – P. 381-386.
139. Intestinal microflora and the interaction with immunocompetent cells / S. Blum, S. Аlvarez, D. Haller et al. // Ant. Leween. – 1999. – Vol.76, №3. – P. 199-205.
140. Jones L. Science, medicine, and the future. Genetically modified foods / L. Jones // J. Nutr. – 1999. – Vol.318, №7183. – P. 581-584.
141. Klaenhammer T.R. Bacteriocins of lactic bacteria / T.R. Klaenhammer // Biochemie. – 1988. – Vol.70, №68. – P. 337-349.
142. Larsen B. Vaginal flora in health and disease / B. Larsen // Clin Obstet. Gynecol. – 1996. – Vol.36, №1. – P. 107-121.
143. MacFarland L.V. The epidemiology of Clostridium dificile infection / L.V. MacFarland // Gastroenterol.Inten. – 1991. – Vol.4, №2. – P.82-85.
144. Meyer K. The polysaccharide of the vitreous humor / K. Meyer, J.W. Palmer // J. Biol. Chem. – 1994. – Vol.3, №107. – Р. 629-634.
145. Midrvedt T. Intestinal microflora associated characteristics / T. Midrvedt // Microecol. Ther. – 1986. – Vol.16, №102. – P.52-58.
146. Mizota T. Functional and nutritional food containing bifidogenic factors / T. Mizota // Bull. Int. Dairy Fed. – 1996. – Vol.313, №3. – P. 31-35.
147. Modler H.W. Bifidobacteria and bifidogenic factors – review / H.W. Modler, R.C. McKellar, M. Yaguchi // Can. Inst. Food. Sci. Technol. J. – 1999. – Vol. 23, №68. – P. 29-41.
148. Patrick S. Immunological and molecular aspects of bacterial virulence / S. Patrick, M. Larkin. – Chichester: John Wiley and Sons, 1995. – 365 p.
149. Petuely F. Uber den Bifidusfactor Lactulose. Bifidobacteria Microflora / F. Petuely // Deutsche. Med. Wochenschr. – 1996. – Bd. 5, №16. – S. 3-11.
150. Post antibioticdiarrheas: role of Klebsiella oxytoca / R. Benoit, D. Dorval, J. Loubergue et al. // Gastroenterol. Clin. Biol. – 1997. – Vol.16, №12. – P. 860-864.
151. Prophylactic efficcocy of Lactobacilli on Traver’s Diarrhea / F.T. Black, P.L. Andersen, J. Orskov et al. // Sonderdruck ans Trovel Med. – 1989. – Vol.12, №8. – P. 333-335.
152. Rastall R.A. Prebiotics and synbiotics: towards the next generation / R.A. Rastall // Curr. Opin. biotechnol. – 2002. – Vol.13, №5. – P. 490-496.
153. Roffe C. Biotherapy for Antibiotic-associated and other Diarrheas / C. Roffe // J. of Infection. – 1996. – Vol.32, №16. – P. 1-10.
154. Rolfe R.D. The role probiotic cultures in the control of gastrointestinal health / R.D. Rolfe // J. Nutr. – 2000. – Vol.130, №2. – P. 396-402.
155. Ruseler van Embden J.G. Pouchitis: result of microbial imbalance / J.G. Ruseler van Embden, W.R. Shouter, L.M. van Lieshout // Gut. – 1994. – Vol.35, №5. – P. 658-664.
156. Salminen S. Uniqueness of probiotic strains / S. Salminen // Nutrition. – 1996. – Vol.33, №5. – P. 18-19.
157. Salmonella Brandenburg: a novel cause of acune suppurative thyroiditis / L. Chiovato, G. Canale, D. Maccherini et al. // Acta Endocrinologica. – 1993. – Vol.128, №5. – P 439-442.
158. Spahaak S. The effect of consumption of milk fermented by Lactobacillus casei strain Shirota on the intestinal microflora and immune parameters in humans / S. Spahaak, R. Havenaar, G. Schaafama // Eur. J. Clin. Nutr. – 1998. – Vol.118, №12. – Р. 899-907.
159. Supplementation of an oligosaccharide mixture to a bovine vilk formula increases counts of faecal bifidobacteria inpreterm infants / G. Boehm, M. Lidestri, P. Casetta et al. // Arch. Dus. Child. – 2002. – Vol.86, №3. – P. 171-178.
160. Survival of Lactobacillus species (strain GG) in human gastrointestinal tract / B.R. Goldin, S.L. Gorbach, M. Saxelin et al. // Dig. Dis. Sci. – 1992. – Vol.37, №3. – P. 121-128.
161. Sutherland I. Novel and established applications of microbial polysaccharides / I. Sutherland // Trends Biotechnol. – 1998. – Vol. 16, №1. – Р. 41-46.
162. Sznitowska M. The physical characteristics of lyophilized tablets containing a model drug in different chemical forms and concentrations / M. Sznitowska, M. Placzek, M. Klunder // Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research. –2005. – Vol.62, №1. – Р.25-29.
163. The Open Study to Assess the Safety and Efficacy of Aesculus Hippocastanum Tablets (Aesculaforce 50 mg) in the Treatment of Chronic Venous Insufficiency / S. Dickson, J. Gallagher, L. McIntyre et al. // Journal of Herbal Pharmacotherapy. – 2004. – Vol.4, №2. – Р.19-32.
164. The United States Pharmacopeia. – 23rd ed. – Washington: US Pharmacopeial Convention, 1995. – 2391 p.
165. Tzvetkova D.D. Comparison of HPLC analytical parameters of tablets with different content of lisinopril / D.D. Tzvetkova, D. Obreshkova, Iv. Pencheva // Pharmacia. – 2005. – Vol.3, №1-2. – Р.34-36.
166. Uhumwangho M.U. A comparative study of the dissolution characteristics of capsule and tablet dosage forms of melt granulations of paracetamol – diluent effects / M.U. Uhumwangho, R.S. Okor // Acta Poloniae Pharmaceutica. – 2007. – Vol.64, №1. – Р.73-79.
167. United States Pharmacopoeia. – 24th ed. – Washington: The United States Pharmacopoeias Convention, 2000. – Suppl. 2. – 2451 p.
168. Vaughan E.E. Probiotics in the new millennium / E.E. Vaughan, B. Mollet // Nahrung. – 1999. – Vol. 43, №3. – P. 148-153.

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