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

министерство здравоохранения украины

НАЦиОНАЛЬНыЙ ФАРМАЦЕВТИЧескИЙ УНиВЕРСИТЕТ

На правах рукописи

УДК 615.453.6:615.451.16:582.632.1

кабба самер

**РаЗРаботка Состава, ТЕХНОЛОГии и исследование таблеток с густым экстрактом коры ольхи**

15.00.01 – технология лекарств и организация фармацевтического дела

Диссертация на соискание научной степени

кандидата фармацевтических наук

Научный руководитель:

Доктор фармацевтических наук, профессор

Гладух Евгений Владимирович

Харьков – 2006

содержание

[Перечень условных сокращений 4](#_Toc150198580)

[Введение 5](#_Toc150198581)

[Раздел 1. Респираторные заболевания и создание твердых лекарственных форм для их лечения 10](#_Toc150198582)

[1.1. Заболевания верхних дыхательных путей и методы их лечения 10](#_Toc150198583)

[1.2. Фармакологическое действие растительных препаратов (фитопрепаратов) 14](#_Toc150198584)

[1.3. Применение растительных препаратов в лечении заболеваний верхних дыхательных путей 16](#_Toc150198585)

[1.4. Характеристика таблеток, как лекарственной формы 21](#_Toc150198586)

[1.5. Использование растений рода ольха в народной и практической медицине 37](#_Toc150198587)

[Раздел 2. Обоснование актуальности выбранного направления и методов исследования 40](#_Toc150198588)

[2.1. Объекты исследования 43](#_Toc150198589)

[2.2. Характеристика методов исследования 46](#_Toc150198590)

[Раздел 3. Разработка состава и технологии таблеток с густым экстрактом коры ольхи 54](#_Toc150198591)

[3.1. Изучение номенклатуры антимикробных и противовоспалительных средств для лечения заболеваний органов дыхания 54](#_Toc150198592)

[3.2. Обоснование состава разрабатываемого препарата 65](#_Toc150198593)

[3.2.1. Фармакологические исследования по выбору концентрации густого экстракта коры ольхи 65](#_Toc150198594)

[3.2.2. Определение антимикробной активности густого экстракта коры ольхи клейкой. 68](#_Toc150198595)

[3.2.3. Выбор корригентов вкуса. 71](#_Toc150198596)

[3.3. Изучение технологических характеристик экстракта коры ольхи 75](#_Toc150198597)

[3.4. Выбор вспомогательных веществ при разработке состава таблеток 78](#_Toc150198598)

[3.5. Изучение условий введения густого экстракта в таблеточную массу 81](#_Toc150198600)

[3.6. Изучение кинетики сушки гранулята 86](#_Toc150198601)

[3.7. Изучение режимов прессования таблеточной массы ГЭКО 93](#_Toc150198602)

[3.8. Стадии технологического процесса получения таблеток 94](#_Toc150198603)

[Выводы 97](#_Toc150198606)

[Раздел 4.](#_Toc150198607) [Разработка методов стандартизации действующих веществ в лекарственной форме, изучение стабильности 99](#_Toc150198608)

[4.1. Изучение критериев стандартизации, определения сроков годности и условий хранения таблеток с ГЭКО 99](#_Toc150198609)

[4.2. Выбор упаковок для лекарственного препарата и изучение стабильности в процессе хранения 106](#_Toc150198610)

[4.3. Изучение кинетики высвобождения действующих веществ из таблеток 108](#_Toc150198611)

[4.4. Изучение противовоспалительных свойств таблеток с ГЭКО 109](#_Toc150198612)

[Выводы 114](#_Toc150198613)

[Ощие выводы 115](#_Toc150198614)

[Литература 117](#_Toc150198615)

[Приложения 133](#_Toc150198616)

# перечень условных сокращений

АНД – аналитическая нормативная документация

ГНЦЛС – Государственный научный центр лекарственных средств

ГЭКО – гутой экстракт коры ольхи

ДСТУ – Государственный стандарт Украины

ДФУ – Государственная фармакопея Украины

ЕФ – Европейская фармакопея

ЛС – лекарственные средства

МЗ Украины – министерство здравоохранения Украины

МКЦ – микрокристаллическая целлюлоза

НФаУ – Национальный фармацевтический университет

ОРВИ – острые респираторные вирусные инфекции

ОРЗ – острые респираторные заболевания

РСО – рабочий стандартный образец

УЕО – угол естественного откоса

# Введение

**Актуальность темы.** Одной из современных проблем медицины и фармации является обеспечение населения доступными эффективными лекарственными средствами. Сформированные сегодня в Украине положения характеризуются ростом потребности в фитохимических лекарственных средствах.

Неблагоприятная экологическая ситуация и другие социальные факторы во многих странах мира отразились, в первую очередь, на увеличении у населения заболеваемости верхних дыхательных путей. Несмотря на достижения в области органического синтеза, применение препаратов из природных источников для профилактики и лечения ангин, тонзиллитов, стоматитов не утратило своей актуальности. Анализ данных литературы за последние десятилетия показал, что разносторонние фармакологические активности имеют полифенольные соединения ольхи клейкой а именно: противовоспалительную, антибактериальную, кардиопротекторную, противоязвенную и другие. Полученный на кафедре ботаники НФаУ густой экстракт коры ольхи (ГЭКО) имеет антимикробное, в частности противодифтерийное и противовоспалительное действие, поэтому, несмотря на современные химиотерапевтические методы лечения, представляет интерес создания на его основе лекарственных средств.

Среди лекарственных форм для лечения вышеупомянутых заболеваний привлекают внимание твердые лекарственные средства в форме таблеток для рассасывания в ротовой полости.

В связи с этим, разработка состава и технологии таблеток на основе густого экстракта коры ольхи является актуальной.

**Связь работы с научными программами, планами, темами.** Диссертационная робота выполнена в соответствии плана научно-исследовательских работ Национального фармацевтического университета («Создание новых лекарственных препаратов на основе растительного и природного сырья, в частности продуктов пчеловодства, для взрослых и детей», госрегистрация № 0198U007008) и проблемной комиссии «Фармация» МЗ Украины.

**Цель и задачи исследования**. Целью диссертационной работы является изучение фармако-технологических, физико-химических и биофармацевтических свойств густого экстракта коры ольхи и создания на его основе научно-обоснованного состава твердой лекарственной формы, имеющей высокую биодоступность, достаточную стойкость, стабильность при хранении.

Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие задачи:

* теоретически и экспериментально обосновать подход к разработке лекарственного препаратов в виде таблеток на основе ГЭКО.
* провести комплекс технологических, физико-химических и микробиологических исследований таблеточных масс с ГЭКО с целью выбора и обоснования оптимального состава лекарственного препарата;
* разработать состав и технологию таблеток и изучить влияние вспомогательных веществ на свойства препарата;
* провести биофармацевтические исследования разработанной лекарственной формы;
* разработать методы анализа лекарственной формы;
* изучить срок и условия хранения, стабильность физико-химических свойств таблеток с целью разработки АНД;
* разработать технологический промышленный регламент на производство таблеток с ГЭКО;
* организовать доклинические исследования лекарственной формы предложенного препарата.

**Объекты исследования.** Объектами исследования являются ГЭКО, таблеточные массы и таблетки с ГЭКО.

**Предмет исследования.** Предметом исследования является разработка состава и технологии антимикробного и противовоспалительного лекарственного средства – таблеток с ГЭКО для рассасывания в ротовой полости, что позволит расширить номенклатуру данной фармакологической группы и обеспечить производство продукции надлежащего качества.

**Методы исследования.** Для достижения поставленных в работе задач были использованы следующие технологические, физические, физико-химические методы:

* методы оценки технологических свойств таблеточных масс (текучесть, насыпная масса, прессуемость, влагосодержание);
* фармакопейные методы исследования показателей качества таблеток (распадаемость, прочность на раздавливание, истираемость таблеток, микробиологическая чистота, однородность, средняя масса и т.д.);
* методы идентификации и количественного определения действующих веществ в таблетках;
* статистические методы обработки результатов.

Исследования специфической активности таблеток проводили по методиками, рекомендованным Фармакологическим центром МЗ Украины.

**Научная новизна полученных результатов.** На основании результатов технологических, физико-химических, биофармацевтических и биологических исследований впервые научно обосновано оптимальный состав и технология таблеток с густым экстрактом коры ольхи.

Впервые изучены технологические, физико-химические и биофармацевтические свойства таблеточных масс с ГЭКО и исследованы условия введения густого экстракта в таблеточную массу.

Разработаны методики качественного и количественного определения ментола и суммы полифенолов в препарате.

Установлены оптимальные условия хранения и подобрано рациональную упаковку таблеток, которые обеспечивают их стабильность в течении 2 лет.

**Практическое значение полученных результатов.** Разработано и апробировано в условиях производства ООО «Фармацевтическая компания «Здоровье» технологию оригинального отечественного препарата в форме таблеток для рассасывания в ротовой полости на основе густого экстракта коры ольхи (акт внедрения от 2006 г.)

Разработано нормативно-техническую документацию на таблетки (проекты АНД и технологического регламента).

Фрагменты работы внедрены в учебный процесс кафедры заводской технологии лекарств Национального фармацевтического университета (акт внедрения от 2005 г.), кафедры фармацевтических дисциплин Тернопольской государственной медицинской академии им. И.Я. Горбачевского (акт внедрения от 2005 г.), кафедры технологии лекарств Медицинского института Украинской ассоциации народной медицины (г. Киев) (акт внедрения от 2005 г.), кафедры технологии лекарственных средств Одесского государственного медицинского университета (акт внедрения от 2005 г.).

**Личный вклад соискателя.** В комплексных исследованиях, над которыми работал творческий коллектив соавторов публикаций, лично диссертантом проведена экспериментальная работа по теме диссертации.

* экспериментальная часть работы, изложенная в диссертации, проведенная лично автором;
* экспериментальная часть по установлению физико-химических и технологических параметров таблеточных масс с густым экстрактом коры ольхи;
* диссертантом разработан состав и технология таблеток с ГЭКО;
* на основании биофармацевтических исследований установлено влияние вспомогательных веществ на процесс таблетирования густого экстракта;
* результаты физико-химических, технологических, биофармацевтических и биологических исследований обработаны, систематизированные и проанализированные диссертантом.

**Апробация результатов диссертации.** Основное содержание диссертационной работы докладывалось на научно-практической конференции «Фармацевтичне право: організаційно-правові проблеми рецептурного та безрецептурного відпуску лікарських засобів у сучасних умовах» (Харьков, 2004) на Всеукраинскому научно-практическом семинаре «Перспективи створення в Україні лікарських препаратів різної спрямованості дії» (Харьков, 2004) и VІ съезде фармацевтов Украины.

**Публикации.** По материалам диссертации опубликовано 3 статьи в научных журналах и 3 тезисов докладов.

**Объем и структура диссертации.** Диссертационная работа изложена на 132 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 разделов, общих выводов, списка использованной литературы, который содержит 145 источников, в том числе 42 иностранных. Работа иллюстрирована 17 таблицами, 12 рисунками.

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

1. На основе проведенных технологических, физико-химических, биофармацевтических и биологических исследований впервые теоретически и экспериментально обоснован состав и технология твердой лекарственной формы с густым экстрактом коры ольхи, которая имеет высокую биодоступность, достаточную стабильность и стойкость при хранении.

2. Впервые предложена промышленная технология получения таблеток с ГЭКО методом влажной грануляции, которая апробирована в производстве на ООО «Фармацевтическая компания «Здоровье» (г. Харьков).

3. Исследовано влияние вспомогательных веществ на физико-химические свойства таблеточных масс с ГЭКО, что позволило прогнозировать группы вспомогательных веществ для получения таблеток.

4. Впервые выучены физико-химические, технологические и биофармацевтические свойства таблеточных масс с густым экстрактом коры ольхи, что дало возможность разработать подходы к созданию рациональных таблеточных форм на их основе.

5. Изучены коррегирующие свойства подсластителей для маскировки горького вкуса экстракта.

6. Разработаны методики определения качественного и количественного содержания действующих веществ в разработанном лекарственном средстве, которые заложены в основу аналитической нормативной документации. Экспериментально доказана стабильность таблеток при хранении в течение 2 лет при комнатной температуре.

7. Разработаны проекты технологического регламента и аналитической нормативной документации на производство таблеток с ГЭКО.

8. Фармакологическими исследованиями доведено противовоспалительное и антимикробное действие таблеток.

9. Фрагменты работы внедрены в учебный процессу кафедр медицинских и фармацевтических вузов Украины.

Литература

1. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. М., 2002.214 с.
2. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Макролиды в современной клинической практике. Смоленск: Русич. 2003. 304 с.
3. Тец В.В. Микроорганизмы и антибиотики. Заболевания дыхательной системы. СПб.: Эскулап. 2002; 172 с.
4. Пискунов Г.З., Пискунов С.З. Лекарственные средства, применяемые в оториноларингологии. М.: Финстатинформ, 2000; 275 с.
5. Wilson R, Dowling RB, Jackson AD. The biology of bacterial colonization and invasion of the respiratory mucosa. Eur Respir J 1996; 30: 289-9.
6. Gosset P., Wallaert B., Crambes O., Girard V., Malbezin M., Tonnel A.B. Fusafungine inhibits the production of anion superoxide and cytokines by human alveolar macrophages. Eur Respir J 1996; 9: P2860.
7. White R.R, Mattenberger L, Giessinger N. Activite anti-inflammatoire de la fusafungine: role des macrophages. Drugs Dis 1987; 3: 57-62.
8. Quartulli F, Pasquier C, Seguelas MN, Girard V, Malbezin M, Pipy B. Fusafungine inhibits oxidative burst in macrophages during inflammatory responses. Eur Respir J 1996; 9: P2087.
9. German-Fattal M. Fusafungine: an antimicrobial agent for the local treatment of respiratory tract infections. Clin Drug Invest 1996; 12: 306-17.
10. Levy SB. Antimicrobial resistance: bacteria on the defence. Dr Med J 1998; 317: 612-3.
11. Davis J, Mazel D. Comment la resistance vient aux bacteries. Biofutur 1997; 170: 14-7.
12. Harrison P.F, Lederberg J, eds. Antimicrobial Resistance: Issues and Options. Washington, DC: National Academic Press; 1998.
13. Растительные лекарственные средства/ Максютина Н.П. и др.- К.: Здоровья, 1985.- 280 с.
14. Кузнецова М.А.. Лекарственное растительное сырье и препараты: -М.: Высш. шк., 1987.-191 с.
15. Энциклопедия лекарств, РЛС, ООО "РЛС-2004", 2004,-1503 с.
16. Справочник Видаль. Лекарственные препараты России. – М.: АстрафармСервис, 2002., 1536 с.
17. Богданов Н. Ю., Зюбр Т. П., Васильев Н. Б. Разработка технологии сухого экстракта череды // Тезисы докладов международной конференции "Фармация в XXI веке: инновации и традиции". СПб, 1999. С. 48.
18. Кутузова И. В. Валериана лекарственная в фитотерапии заболеваний глаз, полости рта и аллергических дерматитов // Фармация. 1994. № 3. С. 73-74.
19. Касъян И. Г., ВоленкоВ. В., Касьян А. К. Метод стабилизации спиртового раствора юглона для наружного применения // Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения. V международный съезд. СПб -Петродворец (5-7 июля), 2001. С. 84-88.
20. Kuro M., Matsuda H., Fukui M., Nakai Y. Изучение лекарственных препаратов растительного происхождения. Влияние экстрактов из лекарственного растительного сырья на рост шерсти мышей // Мед. реферат, журнал. 1989. № 7. С. 15.
21. Парий Б.К, Вылку С.В., Толкан Ю.И. Разработка стоматологических пленок с экстрактом окопника // Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения. V международный съезд. СПб – Петродворец (5-7 июля), 2001. С. 84-89.
22. Соловьева Н.П., Самохвалова Е.П. Разработка состава, технологии и стандартизации стоматологических лекарственных пленок, содержащих фурациллин и жидкий экстракт алоэ // Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения. VI международный съезд. СПб (4-6 июля), 2002. С. 39-41.
23. Абрамова Н.В. Разработка состава и технологии стоматологических пленок // Тезисы докладов всесоюзной научной конференции «Актуальные проблемы создания новых лекарственных средств». СПб. (21-23 ноября), 1996. С. 79.
24. Переплеткина У.Г, Кабишев К.Э, Бахтина С.М., Саканян Е.И., Лесиовская Е.Е. Изучение специфической активности интраназального препарата с экстрактом остролодочника остролистного//Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения. - Материалы IV Международного съезда. - Великий Новгород: «Адаптация», 2000. - С. 208-210.
25. Якущенко В.А. Разработка и исследование комбинированного препарата с экстрактом окопника лекарственного для лечения гнойно-воспалительного процесса в первой, при переходе во вторую фаз его протекания: Автореф. дис... .канд. фарм. наук. Запорожье, 1996.
26. Ефремова И.Я. Лекарственные средства растительного происхождения, полученные в СССР и защищенные авторскими свидетельствами // Раст. ресурсы. 1990. Т. 26, вып. 2. С. 291-293.
27. Ярвич П.А., Цагайрешвили Т.В., Кенделъман Л.Б., Гурадзе Л.П. Исследование колхицин содержащих мазей // Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения. V международный съезд. СПб – Петродворец (5-7июля), 2001.С. 148-153.
28. Маркова Л.М., Котовский Б.К, Боровская Н.К., Дмитриева Ж.Н., Локтева О. М. К вопросу создания мягких лекарственных форм с экстрактом донника // Тезисы докладов международной конференции «Фармация в XXI веке: инновации и традиции». СПб, 1999. С. 60.
29. Кечатова Н.А., Конюхина Н.Ф. Возможности фитотерапии в лечении дерматологических заболеваний // Тезисы докладов всероссийской научной конференции «От Materia medica к современным меди­цинским технологиям». СПб. (13-15мая), 1998. С. 70.
30. Зотиков Ю.М. Исследование дягиля аптечного, культивируемого в ленинградской области, и получение из него лекарственных препаратов: Автореф. дис... .канд. фарм. наук. Л., 1970.
31. Крылова Т.И. Антимикробная активность мази с липофильным комплексом травы солодки голой // Современные направления создания и оценки качества готовых лекарственных препаратов антибиотиков и антимикробных веществ: Тезисы докладов всесоюзной конференции. Москва (27-28 ноября), 1990. С. 123-126.
32. Василенко В.В. Приготовление мази с растительными хинонами на новых эмульсионных основах и их исследование: Автореф. дис... .канд. фарм. наук. М., 1972.
33. Зыкова Н.Я., Бондаренко О.М., Асланъянц А.А., Сафиуллина 3.Р. Изучение хладонового экстракта шишек хмеля обыкновенного // Результаты и перспективы научных исследований по биотехнологии и фармации: Тезисы докладов всесоюзной конференции. Лениздат, 1989. С. 135-137.
34. Кабишев К.Э., Бахтина С.М., Саканян Е.И. Разработка лекарственных препаратов на основе остролодочника остролистного // Актуальные проблемы фармации: сб. науч. Статей, Барнаул: Алтайский Гос. Мед. Университет, 1995.- с.295-299.
35. Мурашкина И.А. Разработка технологии сухих экстрактов побегов рододендрона золотистого и караганы гривастой // Сборник научных статей «Актуальные проблемы теории и практики фармации». Барнаул, 2000. С. 110-112.
36. Первушкин С.Н., Куркин В.А. Опыт применения геля «Спирулина» при экологически обусловленных аллергических дерматитах // Тезисы докладов международной конференции «Фармация в XXI веке: инновации и традиции». СПб, 1999. С. 189.
37. Ерофеева Л.Н. Биологически активные вещества чистотела большого и их фармакологические свойства//Фармация. 1997.№6. С. 39-41.
38. Карташова Н.О. Технологическое и фармакологическое исследование стоматологической мази с экстрактом мелиссы // Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения. VI международный съезд. СПб (4-6 июля), 2002. С. 128-131.
39. Дмитрук С.Е., Дмитрук С.И., Карбышев А.В. Теоретическое обоснование и реальные возможности фитотерапии микозов стоп // Тезисы докладов всероссийской научной конференции От Materia medica к современным медицинским технологиям". СПб. (13-15 мая), 1998. С. 49.
40. Степанюк С/Н., Лукашук С/П., Андреева И.Н. Разработка способов стандартизации мази, содер­жащей настойку бархата сахалинского // Тезисы док­ладов всероссийской научной конференции «От Materia medica к современным медицинским технологиям». СПб. (13-15 мая), 1998. С. 168.
41. Дмитрук С.И., Дмитрук В.С., Дмитрук С.Е. Лечение псориаза комплексом биологически актив­ных веществ пихты сибирской // Тезисы докладов всероссийской научной конференции «От Materia medica к современным медицинским технологиям». СПб. (13-15 мая), 1998. С.49-50.
42. Степанова Э.Ф., Хачатрян М.М., Степанова Е.Б., Андреева Е.И., Ващенко Т.Н. Полифракционный экстракт из травы зверобоя как эффективное антимикробное средство // Тезисы III национального конгресса "Человек и лекарство". М., 1996. С 50.
43. Правдивцева О.Е. Фармакогностическое исследование по созданию антимикробного и противовоспалительного средств на основе некоторых видов рода Populus L.: Автореф. дис... .канд. фарм. наук. М., 2001.
44. Браславский В.Б., Куркин В.А., Жданов И.П. Антимикробная активность экстрактов и эфирного масла почек некоторых видов Populus L. // Раст. ресурсы. 1991. Т. 27, вып. 2. С. 77-81.
45. Аргинова Т.Ю., Айрапетова А.Ю., Степанюк С.Н, Музалева Н.В. Исследование липофильного извлечения из плодов рябины обыкновенной и олеогеля на его основе // Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения. V международный съезд. СПб -Петродворец (5-7 июля), 2001. С.63-65.
46. Крутикова Н.М. Эффективность эвкалимина при вагините, вызванном микробно-резистентными штаммами стафиллокока в эксперименте // Тезисы III национального конгресса «Человек и лекарство». М., 1996. С 29.
47. Олешко Л.Н., Сыропятова Е.Б., Калина М.А., Арефина Н.Ф., Добродеева Л.К. Создание противоопухолевых препаратов из полисахаридов бурых водорослей // Тезисы III национального конгресса "Человек и лекарство". М., 1996. С 40.
48. Мичник О.В., Мичник Л.А. Разработка технологии лекарственных форм, содержащих фитоэкстракционные препараты с тритерпеновыми сапонинами // Тезисы докладов всероссийской научной конференции «От Materia medica к современным медицинским технологиям». СПб. (13-15мая), 1998.С. 112.
49. Куринная Е.И. Технология и стандартизация защечных таблеток с грамицидином и растительными экстрактами: Автореф. дис... .канд. фарм. наук. СПб, 2000.
50. Полевщиков А.В. Риносинуситы: механизмы развития воспаления слизистых оболочек и пути воздействия на него. Матер. ХV1 съезда оториноларингологов РФ, Сочи, 2001.
51. Рязанцев С.В. Роль мукоактивной терапии в комплексном лечении острых и хронических синуситов. Рос. оториноларингол. 2005; 5 (18): 123–6.
52. Bals R. Cells types of respiratory epithelium: morphology, molecularbiology and clinical significance. Pneumologie 1997; 51: 142–9.
53. Toremalm N.G. The mucociliary apparatus. Rhinology 1983; 21: 197–202.
54. Гаращенко Т.И., Богомильский М.Р. Мукоактивные препараты в лечении заболеваний верхних дыхательных путей. Ринология. 2002; 2: 28–39.
55. Зайцева О.В. Лечение кашля у детей и подростков: рациональный выбор терапии. Consilium medicum 2003; 5 (4): 204–7.
56. Catalano GB, Mallanino NA, Serra A. La carbocisteina nella patologia flogistica cronica rinosinusale. Otorinolaringologia. 1981; 31: 1–11.
57. Chalumeau M, Cheron G, Assathiany R et al. Mucolitic agents for acute respiratory tract infections in infants: a pharmacoepidemiologic problem? Arch Pediatr 2002; 9: 1128–36.
58. Овчаренко С.И. Муколитические (мукорегуляторные) препараты в лечении хронической обструктивной болезни легких. РМЖ. 2002; 10 (4): 153–7.
59. Синопальников А.И., Клячкина И.Л. Место муколитических препаратов в комплексной терапии болезней органов дыхания. Рос. мед. вести. 1997; 2 (4): 9–18.
60. Bron J. Relative biovailability of carbocysteine from three dosage forms. Investigated in healthy volunteers. Biopharm Drug Disposit 1988; 9: 97–111.
61. Рязанцев С.В. Роль муколитических, секретолитических и секретомоторных препаратов в лечении острых и хронических синуситов у детей. Новости оториноларингол. и логопатол. 2002; 1 (29): 129–32.
62. Коровина Н.А. Противокашлевые и отхаркивающие лекарственные средства в практике врача-педиатра: рациональный выбор и тактика применения. Пособие для врачей. М., 2002; 40 с.
63. Соколов С.Я., Замотаев И.П. Справочник по лекарственным растениям (фитотерапия) М, 1985; 183.
64. Bianchi J. Homeopathic – Homotoxicological Repertory – Homotoxicological Materia Medica. Baden-Baden: Aurelia Verlag. 1995.
65. Карпеев А.А., Киселева Т.Л., Костенникова З.П. и др. Гомеопатические лекарственные средства “Эдас”. Справочник. М.,2001; 100.
66. Белоусов Ю.Б., Омельяновский В.В. Клиническая фармакология болезней органов дыхания у детей. Руководство для врачей. М., 1996; 176 с.
67. Самсыгина Г.А., Зайцева О.В. Бронхиты у детей. Отхаркивающая и муколитическая терапия. Пособие для врачей. М., 1999; 36 с.
68. Davis A., Hadgraft J. Supersaturated solutions as topical drug delivery systems / Pharmaceutical Skin Penetration Enhancment // Eds. Walters K., Hadgraft J. – Marcel Dekker, 1993. – P. 243-267.
69. Белоусов В.А., Вальтер М.Б. Основы дозирования и таблетирования лекарственных порошков. – М.: Медицина, 1980. – 216 с.
70. Біофармацевтичні дослідження при розробці гранул цукрознижувальної дії / Пашнєв П.Д., Чуєшов В.І., Пєдаш В.Ф. та ін. // Фармац. журн. – 1992. – № 3. – С. 55-59.
71. Биофармацевтическое исследование таблеток целанида с различными наполнителями / Стрельцова Р.М., Селезнев Н.Г., Белошенков В.В. и др. // Фармация. – 1990. – № 1. – С. 58-61.
72. Браткович С.Т., Крувчинський Н.Д. Визначення впливу ступеня подрібнення на швидкість вивільнення і біологічну доступність амінофіліну // Фармац. журн. – 1991. – № 1. – С. 55-58.
73. Будникова Т.М. Розробка складу й технології твердих лікарських форм на основі фенольного гідрофобного препарату прополісу: Дис. ... д-ра фармац. наук: 15.00.01. – Х., 1996. – 278 с.
74. Будникова Т.Н. Анализ номенклатуры препаратов, применяемых в стоматологии и отоларингологии и внедрение в рынок новых препаратов на основе прополиса // тез. докл. респ. научн.-практ. конф. «Современные проблемы фармации». – Х. – 1993. – С. 56.
75. Будникова Т.Н. Разработка состава и технологии таблеток с сухим экстрактом прополиса: Автореф. дис. … канд. фармац. наук: 15.00.01 / Харьк. фармац. ин-т. – Х., 1987. – 23 с.
76. Вальтер М.Б., Тютенков О.Г., Филипин Н.А. Постадийный контроль в производстве таблеток. – М.: Медицина, 1982. – 208 с.
77. Виробництво таблеток. Повідомлення ІІ. Виробництво таблеток прямим пресуванням / Грошовий Т.А., Борзунов Є.Є., Казарінов М.О. та ін. // Фармац. журн. – 1993. – № 5. – С. 33-37.
78. Влияние связывающих веществ на качество таблеток с сухим экстрактом прополиса / А.И. Тихонов, Л.И. Богуславская, Т.Н. Будникова, Е.Н. Плеснявская // Тез. докл. ІХ съезда фармацевтов БССР. – Минск. – 1989. – Ч. 1. – С. 134-135.
79. Гладух Є.В., Пашнєв П.Д. Розробка складу та технології таблеток альтану // Фармаком. – 2003. – № 2. – С. 85-90.
80. Дараган А.Г. Физика таблетирования и основные технологические процессы получения таблеток: Обзор. информ. Хим.-фармац. пром-сть. – М.: ЦБНТИ Минмедбиопром, 1988. – Вып. 10. – 25 с.
81. Допоміжні речовини та їх застосування в технології лікарських форм. – Львів: Лвів. держ. мед. універ., 1996. – 88 с.
82. До проблеми створення і вдосконалення таблетованих лікарських засобів / Борисенко Ю.Б., Казарінов М.О., Попова Н.О. та ін. // Фармац. журн. – 1990. – № 3. – С. 38-42.
83. Кольман-Иванов Э.Э. Таблетирование в химической промышленности. – М.: Химия, 1976. – 200 с.
84. Оптимизация технологии таблеток з экстрактом прополиса / Тихонов А.И., Будникова Т.Н., Богуславская Л.И. и др. // Тез. докл. Всесоюзн. науч. конф. «Научно-технический прогресс и оптимизация технологических процессов создания лекарственных препаратов». – Львов, 1987. – С. 230-231.
85. Оптимізація технології виробництва таблеток / Маркова О.В., Грошовий Т.А., Любін В.Й. та ін. // Фармац. журн. – 1992. – № 1. – С. 72-76.
86. Пашнев П.Д. Исследования в области технологии производства таблеток: Автореф. дис. … д-ра фармац. наук: 15.00.01 / Харьк. фармац. ин-т. – Х., 1992. – 45 с.
87. Перспективи створення та розвитку твердих лікарських форм пролонгованої дії / Чуєшов В.І., Заболотний В.О., Супрун О.В. та ін. // Вісник фармації. – 1998. – № 2 (18). – С. 58-64.
88. Разработка технологии получения таблеток галонала и изучение специфической активности / Прищеп Т.П., Хныкина Л.А., Хорунжая Т.Г. и др. // Фармация. – 1993. – № 2. – С. 16-18.
89. Распадаемость таблеток бутаквертина в зависимости от их геометрической формы / Эсмат Эль-Саед Заин Эль-Дин, Борзунов Е.Е., Шухнина Л.Н. и др. // Фармация. – 1983. – № 3. – С. 28-31.
90. Fyfe CA, Blazek-Welsh AI. Quantitative NMR imaging study of the mechanism of drug release from swelling hydroxypropylmethylcellulose tablets // J Control Release. 2000 Sep 3. 68(3). P 313-33.
91. Розробка комбінованого лікарського препарату у вигляді таблеток на основі глюкозаміну гідрохлориду та натрію диклофенаку / Січкарь А.А., Пашнєв П.Д., Зупанець І.А. та ін. // Фармаком. – 2003. – № 4. – С. 68-72.
92. Смирнов А.Г., Крикливый Н.И., Серухова А.А. Исследование 3-х камерного питателя роторной таблеточной машины // Хим.-фармац. журн. – 1993. – № 1. С. 79-82.
93. Борзунов Е.Е., Дашевский А.Н., Яссер Абдаль Гани. Теоретические основы создания таблеток с заданным высвобождением лекарственных веществ // Сб. науч. тр. «Современные исследования в технологии и использовании лекарственных препаратов». – Ашхабад. – 1993. – С. 120-127.
94. Борзунов Е.Е. Исследование в области физико-химической технологии таблетирования порошкообразных веществ : Автореф. дис. … д-ра фармац. наук: 15.00.01 / Львов. мед. ин-т. – Львов, 1972. – 24 с.
95. Борзунов Є.Є., Дашевський А.Н. Дослідження в галузі таблетування лікарських препаратів // Фармац. журн. – 1994. – № 2. – С. 62-68.
96. Борзунов Е.Е., Дашевский А.Н., Яссер Абдаль Гани. Создание иммобилизованных препаратов на основе сорбента АУВМ «Днепр» // Тез. докл. научн.-практ. конф. «Перспективы создания и производства лекарственных средств в Украине». – Х. – 1993. – С. 131-132.
97. Бакуридзе А.Д., Куркидзе М.Ш., Писарев В.М. Иммуномодуляторы растительного происхождения // Хим.-фарм. журн. – 1993. – № 8. – С. 43-47.
98. Барабой В.А. Растительные фенолы и здоровье человека. – К.: Наукова думка, 1984. – 160 с.
99. Вплив природних поліфенольних сполук на експериментальні виразкові патологічні процеси шлунково–кишкового тракту / Яковлева Л.В., Гордієнко А.Д., Шаповал О.М. та ін. // Ліки. – 1996. – № 2. – С. 68-73.
100. Теория и практика производства лекарственных препаратов прополиса / Тихонов А.И., Ярных Т.Г., Черных В.П. и др. / Под ред. акад. А.И. Тихонова – X.: Основа, 1998. – 384 с.
101. Гладух Є.В. Порівняльна оцінка поліфенольних сполук рослинного походження // Фармац. журн. – 2002. – № 3. – С. 92-94.
102. Гладух Є.В. Розробка лікарських форм альтану. // Матер. V нац. з’їзду фармац. України. «Досягнення сучасної фармації та перспективи її розвитку у новому тисячолітті». – Харків. – 1999. – С. 138.
103. Кабба Самер, Гладух Є.В., Сайко І.В. Розробка складу та технологи таблеток з густим екстрактом кори вільхи / Вісник фармації-2005.-№3(43).-С. 17-19.
104. Кабба Самер, Гладух Є.В. Вплив зволожувача на якісні характеристики таблеток з густим екстрактом вільхи / Ліки України -2005.-№9(98).-С. 59-61.
105. Кабба Самер, Гладух Є.В. Роль допоміжних речовин при одержанні таблеток **з** густим екстрактом вільхи / Фармац. журн -2005.-№5.-С. 60-63.
106. Кабба Самер, Гладух Є.В. Влияние вспомогательнх веществ на свойства таблеток с густым экстрактом ольхи / Матеріали науково-практичної конференції "Фармацевтичне право: організаційно-правові проблеми рецептурного та безрецептурного відпуску лікарських засобів у сучасних умовах //Ліки України-2004.-№4(86)-С.133-134.
107. Малиновська С.А., Гладух Є.В., Кабба Самер, Кабачний Г.І. // Роль зв'язувальних речовин при прямому пресуванні таблеток елагової кислоти / Матеріали всеукраїнського науково-практичного семінару. - 26 листопада 2004 р. м. Харків-С. І44-147.
108. Кабба Самер, Гладух Є.В. Вибір допоміж­них речовин при розробці таблеток з густим екстрактом вільхи / Досягнення та перспективи розвитку фармацевтичної галузі України: Матер. VI Національного з'їзду фармацевтів України (28-30 вересня 2005 р., м. Харків) / Ред. кол.: В.П. Черних та ін. - X.: Вид-во НФаУ, 2005.-С. 223-224.
109. Duell P.B. Prevention of atherosclerosis with dietary antioxidants: fast or fiction? // J. Nutr. – 1996, Apr. –Vol. 126, №4.– P. 1067-1071.
110. Ferguson L.R. Role of plant polyphenols ingenomic stability // Mutation Research. – 2001. – № 475. – P. 89-111.
111. Flavonoids and tannins: plant–based antioxydants with vitamin character / A. Hassig, WX. Liang, H. Schwabl, K. Stampfli // Med. Hypotheses. – 1999. – Vol. 52, № 5. – P. 479-481.
112. Harvey Alan. Drug. Strategies for discovering drugs from previously unexplored natural products // Discovery Today. – 2000. – Vol. V. № 7. P. – 294-300.
113. A novel tannin and related compounds isolated from the lerf surface of Chrysolepis sempervirens / Adameczeski М., Ni Jiu X., Jaber H. et al. // J. Natur. Prod. - 1992. - Vol.55, N 4. - P. 521-524.
114. Activite antioxydante de flavonoi'des. Reactivite avec le superoxyde de potassium en phase heterogene / Tounaire C., Hocqaux М., Beck I. et al. // Tetrahedron. - 1994. - Vol.50, N 31. - P. 9303-9314.
115. Antioxidant activiti of plant phenolic. Flavonoids and phenolic acids / Mimica - Durik Neda М., Butincuic M.M., Mihajlovic B.N., Gasic O.S. // J.Serb.Chem. Soc. - 1994. - Vol.59, N 11. - P. 823-828.
116. Comparative antibacterial activity of quercetol gallates /MuneyS., Tsutomu 0., Nobuyiki H. et al.//Agr. and Biol. Chem. - 1991. - Vol.55, N.7.-P. 1893-1894.
117. Effects of interaction of tannins with Co-existing substanses. VII. Inhibitory effects of tannins and related polyphenols on xanthine oxidase /T. Hatano, T. Gasuhara, R. Yoshihara et al. // Chem. and Pharm. Bull. -1990. - Vol. 38., N 5. - P. 1224-1229.
118. Ellagic acid content in small fruits, mayhaws, and other plants/ Wang Shiow Y., Maas John L., Payne Jerry A., Galleta Gene J. // J. Small Fruit and Viticult. - 1994. - Vol.2, N 4. - P. 39-49.
119. Ellagic acid from Oroxylum indicum Vent. /Vasanth Saradha, Natarajan Meenakshi, Sundaresan Rukmoni, Bhima Rao R., Kundu A. B.// Indian Drugs.- 1991.-Vol.28, N 11.-P. 507.
120. Flavonoids as antioxidants / S.V. Sovanevic, S. Steenken, M. Tosic, B. Marjanovic, M.G. Simic//J. Amer. Chem. Soc. - 1994. - Vol.116, Nil. -p. 4846-4851.
121. Haslam E. Plant polyphenols and their Association with proteins// Chimia. -1982. - Vol.36, N 7-8. - P.304.
122. Identification of tricyclic analogs related to ellagic acid as potent: Selective tyrosine protein kinose inhibitors / R.L. Pov, T.I. Chou, B.M. Bechle, C.C Goddard, E.R. Larson // J. Med. Chem. - 1994. - Vol.37, N14.-P. 2224-2231.
123. Jurd L. Plant polyphenols. I: The Polyphenolic Constituents of the Pellicle of the Walnut (Juglans regia) // J. Amer. Chem. Soc.-1995. - Vol.78, N14.-P. 3445-3448.
124. Luckes W.V. Tannins: does structure determine function An ecological perspective //Amer. Natur. - 1983. - Vol.121, N 3. - P. 335-365.
125. Nishioka I., J. Yakugaku. Chemistry and Biological Activites of Tannins // J. Pharm. Soc. Japan. - 1983. - Vol.103, N2. - P. 125-142.
126. Plant polyphenols - the ultimate ansuor to free radical termination: Pap. 85-th AOCS Annu.Meet.and Expo, Atlanta, May 8-12 1994 / Pas V N p. // Int. Neus Fats, Oils and kelat. Mater. - 1994. - Vol.5, N4.- P. 518.
127. Scalbert A. Antimicrobial properties of tannins //Phytochcmistry. - 1991. Vol.30, N 12.-P. 3875-3883.
128. Synthesis of ellagic acid 0-alkyl derivatives and isolation of ellagic as a tetrahexanoyl derivative liom Fragaria ananassa / Heur Young-Hun, Zeng Wenguang, Stoner Gary D., Nementh Gregory A., Hilton Bruce// J. Natur. Prod. - 1992. - Vol.55, N 10. - P. 1402-1407.
129. Tannin and Related Compounds. XCVII. Structure of C-Glycosidic Ellagitannins, Castalagin, Vescalagin, Casuarinin and Stachyurin, and Related Hydrolyzable Tannins /G.-I. Nonaca //Chem. Pharm. Bull. -1990. - Vol. 38. - N 8. - P. 2151-2156.
130. Tannin antioxidants from Osbeckia chinensis /J.-S. Su, T. Osawra, S.Kawakishi, M. Namiki. // Phytochemistry. - 1988. - Vol. 27, N 5. - P. 1315-1319.
131. Berkovskiяi AL, Vasil'ev SA, Sergeeva EV, Kozlov AA. Effect of composition of reagents for activated partial thromboplastin time on their sensitivity during analysis of blood coagulation factors // Klin Lab Diagn. 2000 Apr. (4). P 34-8.
132. Альтан – новое отечественное эффективное средство ранозаживляющего, противовоспалительного, антимикробного действия / Сербин А.Г., Яковлева Л.В., Хворост О.П. и др. // Провизор. – 1998. – № 18. – С. 40-41.
133. Карбушева І.В., Гладух Є.В. Вивчення впливу альтану і салозапіридазину на функціональну активність шлунково-кишкового тракту // Клінічна фармація. – 2002. – Т. 6, № 2. – С 66-69.
134. Карбушева І.В., Яковлєва Л.В., Гладух Є.В. Експериментальне вивчення гепатотропних властивостей альтану // Ліки. – 2003. – № 1-2. – С. 82-85.
135. Яковлева Л.В., Карбушева В.І., Сахарова Т.С. Можливість використання препарату дубильних речовин альтану для лікування колітів. – Х.: Золоті сторінки. – 2003. – 136 с.
136. Яковлева Л.В., Оболенцева Г.В., Брюзгшова Л.П. Експериментальне вивчення нових противиразкових препаратів: Метод. рекомендації / За ред. О.В. Стефанова.– К.: Вид. дім «Авицена», 2001. – С. 321-333.
137. Тенцова А.И. Корригирование жидких лекарств сиропами и эфирными маслами // Аптечное дело – 1963. Т. 12. – № 1. – 136 с.
138. Георгиевский В.П., Гризодуб А.И., Пиотровская А.Г. О применении тестов «Распадаемость» и «Растворимость» для контроля качества твердых дозированных лекарственных средств // Фармаком. – 1994. – № 5-6. – С. 28-42.
139. Георгиевский В.П., Оболенцева Г.В. Концепция создания препаратов природного происхождения в Государственном научном центре лекарственных средств // Фармаком. – 1999. – № 3-4. – С. 27-38.
140. Георгиевский В.П., Подпружников Ю.В., Гризодуб А.И. Направления работ ГНЦЛС по совершенствованию методов контроля качества фармацевтической продукции // Фармаком. – 1999. – № 3-4. – С. 100-102.
141. Державна фармакопея України / Державне підприємство Науково–експертний фармакопейний центр – 1–е вид. Харків: РІРЕГ, 2001. – 556 с.
142. European Pharmacopoeia. – Third edition. – Consil of Europe: Strasbourg. 2001. – 1080 р.
143. The United States Pharmacopeia 23 d ed – US Pharmacopoeial Convention, Inc. – 1995. – 2391 p.
144. Гладух Є.В., Тіманюк В.О., Горбуненко Б.Ф. Термогравіметричний аналіз мазі альтанової // Фізіологічно активні речовини. – 2002. – № 1 (33). – С 61-63.
145. Гладух Є.В., Тіманюк В.О. Термографічний аналіз таблеток альтану // Медична хімія. – 2003. – Т. 5, № 1. – С 86-88.

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