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

Міністерство охорони здоров’я України

Львівський державний медичний університет

ім. Данила Галицького

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

На правах рукопису

Макогонська Оксана Олегівна

УДК: 615.28.012:619

Опрацювання складу, технології та дослідження лікарських форм з альбендазолом

для застосування у ветеринарній медицині

15.00.01 - технологія ліків та організація фармацевтичної справи

Д и с е р т а ц і я

на здобуття наукового ступеня

кандидата фармацевтичних наук

Науковий керівник:

Калинюк Тимофій Григорович

доктор фармацевтичних наук,

професор

Львів - 2002

З М І С Т

стор.

ВСТУП ……………………………………………………………………………..4

РОЗДІЛ 1. ВЕТЕРИНАРНА ФАРМАЦІЯ НА СУЧАСНОМУ ЕТАПІ ………...8

* 1. Організаційні основи ветеринарної фармації …………………..8
  2. Особливості технології та застосування засобів захисту

тварин ….………………………………………………….…….. 12

1.3. Застосування антигельмінтних засобів у ветеринарній

практиці …………………………………………………………. 17

Висновки ………………………………………………………………. 29

Розділ 2. ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ …………………………… 30

2.1. Характеристика лікарських і допоміжних речовин ……………. 30

2.2. Методики досліджень альбендазолу ……………………………. 31

2.2.1. Спектроскопія ПМР ………………………………………. 31

2.2.2. ІЧ-спектри …………………………………………………. 33

2.2.3. Ідентифікація за допомогою осадових реакцій …………. 34

2.2.4. Ідентифікація методом тонкошарової хроматографії .…..37

2.2.5. Визначення методом неводного титрування ……………..38

2.2.6. Потенціометричне визначення ……………….….………..40

2.2.7. УФ-спектрофотометричне дослідження ………………….43

2.2.8. Хроматографічне дослідження ……………………………49

2.3. Методики досліджень лікарських форм ………………….……...50

Висновки ………………………………………………………………..52

Розділ 3. Вивчення ринку засобів захисту тварин……….53

3.1. Стан світового ринку засобів захисту тварин …………….53

3.2. Аналіз реєстрації засобів захисту тварин в Україні ……..56

##### 3.3. Аналіз номенклатури антигельмінтних препаратів ………63

Висновки ………………………………………………………………. 69

РОЗДІЛ 4. Обгрунтування складу та технології

лікарських форм з альбендазолом ……………………………. 70

4.1. Технологічні дослідження суспензії з альбендазолом ………... 70

4.1.1. Опрацювання складу суспензії з альбендазолом ……….. 70

4.1.2. Технологія суспензії з альбендазолом …………….…….. 78

4.2. Технологічні дослідження гранул з альбендазолом …………… 80

4.2.1. Вибір допоміжних речовин при опрацюванні

складу гранул ……………………………………….…….. 80 4.2.2. Опрацювання оптимального складу ………………….…..88

4.2.3. Технологія гранул з альбендазолом ……………….…….. 97 Висновки………………………………………………………………..98

РОЗДІЛ 5. Стандартизація та дослідження лікарських

форм з альбендазолом ……………………………………….……..99

5.1. Стандартизація лікарських форм ………………………….…….. 99

5.2. Мікробіологічне дослідження "Альбендазолу

суспензії 2,5%" та "Альбендазолу гранул 10%" ………………100

5.3. Вивчення впливу умов зберігання на фізико-хімічні

властивості та встановлення терміну придатності суспензії….102

5.4. Вивчення впливу умов зберігання на фізико-хімічні

властивості та встановлення терміну придатності гранул ……103

5.5. Токсикологічне дослідження лікарських форм

з альбендазолом ………………………………………………….104

5.6. Дослідження специфічної ефективності лікарських форм

з альбендазолом ………………………………………………….108

Висновки ………………………………………………………………110

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ ………………………………………………….…….112

ЛІТЕРАТУРА ……………………………………………………………………115

ДОДАТКИ ………………………………………………………………….……130

вступ

Актуальність теми. Одним з найважливіших завдань ветеринарної фармації для забезпечення ефективного функціонування ринку ветеринарних препаратів є розвиток наукових досліджень у галузі створення нових високоефективних засобів. Серед таких засобів особливої уваги заслуговують антигельмінтики, оскільки своєчасні та ефективні профілактика і лікування гельмінтозів тварин є обов’язковими для зменшення економічних збитків у галузі тваринництва.

Гельмінтози свійських і промислових тварин є одним із значних факторів, що негативно впливають на ефективність тваринництва. Господарства, в яких вони зареєстровані, зазнають великих збитків - до 35% і більше. Відомо понад 2000 видів гельмінтів. Паразитуючи в організмі тварин, вони викликають порушення обміну речовин, пригнічення процесів окислення, послаблення дихання в тканинах, знижують імунологічну реактивність незалежно від виду збудника і типу міграції. Крім економічного, слід враховувати і соціальний аспект проблеми гельмінтозів. У тварин паразитує 67 видів гельмінтів, які є небезпечними і для здоров’я людини.

Асортимент вітчизняних високоефективних малотоксичних та економічно вигідних антигельмінтиків є невеликим, тому актуальним є здіснення робіт з пошуку нових засобів та удосконалення вже існуючих антигельмінтиків, зокрема вміщуючих альбендазол. Альбендазол (5-пропілтіо-2-метилкарбаміно-бензімідазол) ресинтезований працівниками Національного університету “Львівська політехніка” із застосуванням екологічно безпечних речовин. Опрацювання складу, технології та дослідження лікарських форм на основі ресинтезованого альбендазолу є актуальним для ветеринарної та фармацевтичної науки і практики.

Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана у відповідності з планом проблеми "Фармація" МОЗ України і є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи Львівського державного медичного університету ім. Данила Галицького (№ держреєстрації 0197V000589, шифр теми ІМ.10.00.0001.96).

Мета та завдання дослідження. Метою роботи було опрацювання складу, технології та дослідження лікарських форм з альбендазолом для застосування у ветеринарній практиці.

Для досягнення цієї мети були поставлені наступні завдання:

* вивчити стан забезпечення ветеринарної медицини ветпрепаратами і перспективи створення вітчизняних антигельмінтних засобів;
* опрацювати методики якісного та кількісного аналізу 5-пропілтіо-2-метилкарбамінобензімідазолу;
* вивчити вплив допоміжних речовин на властивості суспензії та гранул з альбендазолом, встановити їх оптимальний склад та розробити раціональні технології суспензії і гранул з альбендазолом, а також скласти технологічні схеми їх виробництва;
* розробити методики стандартизації суспензії та гранул з альбендазолом;
* вивчити стабільність та встановити терміни придатності лікарських форм;
* визначити токсичність суспензії та гранул з альбендазолом;
* дослідити ефективність запропонованих ветеринарних препаратів;

- скласти нормативно-технічну документацію на "Альбендазолу суспензію 2,5%" та "Альбендазолу гранули 10%".

*Об’єкт дослідження* - 5-пропілтіо-2-метилкарбамінобензімідазол (альбендазол), суспензія та гранули з альбендазолом.

*Предмет дослідження* - стан реєстрації ветеринарних препаратів в Україні, якісний та кількісний аналіз альбендазолу; склад, технологія і стандартизація суспензії та гранул з альбендазолом.

*Методи дослідження* - бібліографічні, технологічні, хімічні, фізико-хімічні, мікробіологічні, біологічні, статистичні, математичне планування експерименту.

Наукова новизна одержаних результатів.Узагальнено інформаційний матеріал, що висвітлює різні аспекти ветеринарної фармації.

Запропоновані оптимальні склади, технології та методики аналізу суспензії та гранул, що містять альбендазол як діючу речовину. Встановлено терміни придатності розроблених засобів.

Складено проекти та затверджено нормативно-технічну документацію на "Альбендазолу суспензію 2,5%" та "Альбендазолу гранули 10%" для застосування у ветеринарній практиці.

Практичне значення одержаних результатів:

* затверджені Державним департаментом ветеринарної медицини Міністерства агропромислового комплексу України та зареєстровані Державним комітетом України по стандартизації, метрології та сертифікації ТУ У 40.207101.042-2000 на субстанцію "Альбендазол", ТУ У 46.15.494-2000 "Альбендазолу суспензія 2,5%", ТУ У 46.15.495-2000 "Альбендазолу гранули 10%";
* затверджені Державним департаментом ветеринарної медицини Міністерства агропромислового комплексу України настанови по застосуванню "Альбендазолу суспензії 2,5%" та "Альбендазолу гранул 10%";
* результати дисертаційної роботи впроваджені у навчальний процес кафедри технології ліків з курсом промислової фармації фармацевтичного факультету Львівського державного медичного університету ім. Данила Галицького при створенні навчальної програми для елективного курсу “Основи ветеринарної фармації та біофармацевтичні аспекти технології засобів захисту тварин” (акт впровадження від "11" травня 2000 р.);
* результати дисертаційної роботи впроваджені у навчальний процес кафедри аптечної технології ліків Національної фармацевтичної академії України (акт впровадження від "7" червня 2000 р.).

Особистий внесок здобувача:

* проведено інформаційний пошук та аналіз даних літератури;
* підтверджено чистоту та ідентичність ресинтезованого альбендазолу;
* опрацьовано методики ідентифікації та кількісного визначення 5-пропіл-тіо-2-метилкарбамінобензімідазолу у субстанції та у лікарських формах;

- опрацьовано склад та технологію "Альбендазолу суспензії 2,5%" та "Альбендазолу гранул 10%";

* досліджено стабільність лікарських форм;
* складено технічні умови на субстанцію альбендазолу;
* складено технічні умови та настанови по застосуванню "Альбендазолу суспензії 2,5%", а також "Альбендазолу гранул 10%" у ветеринарній медицині.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи були представлені на Всеукраїнській конференції молодих науковців “Інформаційні технології в науці та освіті” (Черкаси, 1997); Міжнародній конференції PhD студентів (Мішкольц, Угорщина, 1997); Міжнародній конференції “Теорія і практика створення лікарських препаратів” (Харків, 1998); IV Європейському конгресі з фармацевтичних дисциплін (Мілан, Італія, 1998); V Національному з'їзді фармацевтів України (Харків, 1999); Світовому конгресі з фармації та фармацевтичних наук (Барселона, Іспанія, 1999); засіданні кафедри технології ліків з курсом промислової фармації Львівського державного медичного університету ім. Данила Галицького (Львів, 2002).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 13 робіт, у тому числі 4 статті - у фахових виданнях, 9 робіт - у журналах, матеріалах і тезах конференцій.

Загальні висновки

1. Антигельмінтні препарати групи бензімідазолу широко використовуються для терапії та профілактики гельмінтозів у більшості країн світу. На основі проведеного аналізу реєстрації засобів захисту тварин в Україні встановлено актуальність опрацювання вітчизняних антигельмінтних засобів на основі альбендазолу - синтетичного препарату з групи бензімідазолів, що має широкий спектр дії проти більшості гельмінтозів тварин.
2. Встановлено ідентичність і чистоту (альбендазолу) 5-пропілтіо-2-метилкарбаміно-бензімідазолу в результаті вивчення ПМР- та ІЧ-спектрів сполуки.
3. Опрацьовано методики ідентифікації альбендазолу методами тонкошарової хроматографії та УФ-спектрофотометрії. Модифіковано фармакопейну методику кількісного визначення альбендазолу у субстації методом неводного титрування, (відносна похибка - 1,71%), опрацьовано методики кількісного визначення у субстанції методом потенціометричного титрування (відносна похибка 2,05%) та визначення як у субстанції, так і у лікарських формах методом УФ-спекттрофотометрії (відносна похибка 0,71 %). Відносна похибка аналізу альбендазолу не перевищує 2,05%.
4. На основі технологічних (для підбору стабілізаторів) та мікробіологічних (для вибору консерванту) досліджень опрацьовано оптимальний склад та, враховуючи властивості альбендазолу, допоміжних речовин та вимоги до лікарської форми, раціональну технологію "Альбендазолу суспензії2,5%". Для обгрунтування складу гранул з альбендазолом проводили технологічні дослідження з використанням плану дисперсійного аналізу та симетричного ротабельного композиційного плану для вивчення трьох факторів з метою підвищення ефективності багатофакторного експерименту і скорочення кількості дослідів. Запропонована оптимальна технологія "Альбендазолу гранул 10%".
5. Для стандартизації опрацьованих лікарських форм і встановлення терміну їх придатності опрацьовані методики контролю якості суспензії та гранул за наступними показниками: ідентичність (методи тонкошарової хроматографії та УФ-спектрофотометрії), кількісне визначення (метод УФ-спектрофотометрії), значення рН; густина та відносна в’язкість (для суспензії); час розпадання, гранулометричний склад та міцність на стирання (для гранул).
6. Вивчено вплив умов зберігання на фізико-хімічні властивості суспензії та гранул з альбендазолом. Показники якості залишаються протягом 24 місяців (термін зберігання) практично незмінними, що свідчить про стабільність "Альбендазолу суспензії 2,5%" та "Альбендазолу гранул 10%" і дозволяє встановити дворічний термін придатності.
7. Враховуючи те, що досліджувані засоби захисту тварин створені шляхом комбінування речовин, токсикологічні властивості яких уже відомі, вивчали лише гостру токсичність опрацьованих засобів захисту тварин. На основі токсикологічних досліджень встановлено, що засіб захисту тварин “Альбендазолу суспензія 2,5%” належить до малотоксичних препаратів, а “Альбендазолу гранули 10%” – до помірно шкідливих препаратів.
8. Встановлено високу терапевтичну ефективність “Альбендазолу суспензії 2,5%” при нематодозах та трематодозах овець і ВРХ та “Альбендазолу гранул 10%” при нематодозах овець, ВРХ, свиней; при трематодозах овець та ВРХ і цестодозах собак.
9. За результатами проведених досліджень підготовлено нормативно-технічну документацію на опрацьовані засоби захисту тварин. Опрацьовані та затверджені ТУ У 40.207101.042-2000 на субстанцію "Альбендазол", ТУ У 46.15.494-2000 на "Альбендазолу суспензію 2,5%", "Настанова по застосуванню препарату "Альбендазолу суспензія 2,%" у ветеринарній медицині", ТУ У 46.15.495-2000 на "Альбендазолу гранули 10%", Настанова по застосуванню препарату "Альбендазолу гранули 10%" у ветеринарній медицині".

Література

1. Абуладзе К. И. Паразитология и инвазионные болезни сельсько-хозяйственных животных. - М.: ВО «Агропромиздат», 1990. - С. 16, 27-28, 38-42.
2. Ажгихин И.С. Технология лекарств. - М.: Медицина, 1975. - С. 466-476.
3. Антигельмінтна активність та метаболізм похідного бензімідазол карбамату / В. Шеховцов, О.Малінін, В. Шуляк, Ю. Приходько та ін. // Ветеринарна медицина України. - 1997. - № 10. - С. 22-23.
4. Антигельмінтні препарати на фармацевтичному ринку України. Повідомлення 1 / М. Косенко, Д. Гуфрій, І. Юськів та ін. // Ветеринарна медицина України. - 1998. - № 3. - С. 34-36.
5. Антигельмінтні препарати на фармацевтичному ринку України. Повідомлення 2 / М. Косенко Д. Гуфрій, І. Юськів та ін. // Ветеринарна медицина України. - 1998. - № 4. - С.14-15.
6. Артеменко Ю. Гельмінтози підступний ворог // Ветеринарна медицина України. - 1996. - № 2. - С. 26-27.
7. Березовський А. В. Препарати для ветеринарної медицини. – К.: Урожай, 1995. - 224 с.
8. Березовський А. Особливості терапії фасціольозу в жуйних // Ветеринарна медицина України. - 2000. - № 1. - С. 44-45.
9. Бернат Д.Я. Разработка технологии и исследование суспнезий фталазола и салазопиридазина, стабилизированных аубазидом: Автореф. дис. … канд. фарм. наук: 15.00.01 / Ленинградский химико-фармацевтический институт. - Ленинград, 1985. - 24 с.
10. Бернатонис Д.А., Благовидова Ю.А. Влияние композиций сахаров на рас-падаемость, твердость и истираемость таблеток // Фармация. - 1969. - № 3. - С. 27-30.
11. Бессонов А.С. Профилактика гельминтозов сельскохозяйственных животных // Ветеринария. - 1990. - № 4. - С. 3-7.
12. Бушуєва I.В., Грошовий Т.А. Аналiз стану забезпечення ветеринарної служби України лiкарськими препаратами, якi випускаються вiтчизняною хiмiко-фармацевтичною промисловiстю // Актуальнi питання фармацев-тичної науки та практики: Матерiали мiжрегiональної науково-практичної конференцiї 23-24 листопада 1995 р. - Запорiжжя, 1995. - С. 165-166.
13. Бушуєва І.В. Вивчення ринку ветеринарних препаратів та розробка рекомендацій щодо їх промислового випуску: Автореф. дис. … канд. фарм. наук: 15.00.04 / Запоріз. Держ.мед. ун-т. - Запоріжжя, 1997. - 25 с.
14. Бушуєва І.В., Книш Є.Г., Іттах Марія Проблеми формування ринку ветеринарних препаратів в Україні // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики. - Вип. 4. - Запоріжжя, 1999. - С. 43-44.
15. Бушуєва І.В., Іттах Марія Проблеми формування ринку ветеринарних антигельмінтиків в Україні // Матеріали V національного з'їзду фармацевтів України “Досягнення сучасної фармації та перспективи розвитку у новому тисячолітті” - Харків, 1999. - С. 378-379.
16. Вайдерс Л.Л. Создание лекарственных форм для широкого использования в ветеринарии // Ветеринарная фармакопрофилактика, фармакотерапия и биофармация: Сб.ст. / Отв.ред. Г.Плуме. - Рига: Звайгзне, 1974. - С. 20-32.
17. Ветеринарные препараты: Справочник / Под ред. А.Д.Третьякова. - М.: Агропромиздат, 1985.- 319 с.
18. Ветеринарная рецептура с основамитерапии и профилактики: Справ. / К.Н. Абуладзе, В.М. Данилевский, Т.П. Васильева и др. / Под ред. И.Е. Мозгова. - М.: Агропромиздат, 1988. - 384 с.
19. Ветра Я.А. Hекоторые проблемы ветеринарной фармакопрофилактики, фармакотерапии и биофармации // Ветеринарная фармакопрофилактика, фармакотерапия и биофармация: Сб.ст. / Отв.ред. Г.Плуме. - Рига: Звайгзне, 1974. - С. 5-15.
20. Ветра Я.А. Задачи ветеринарной клинической фармации // Основные направления развития фармации: Тез. докл. ІІ съезда фармацевтов Латвийской ССР. - Рига, 1984. - С. 27-28.
21. Ветра Я.А. Развитие ветеринарной фармации в Латвийской ССР // Основные направления развития фармации: Тез. докл. ІІ съезда фармацевтов Латвийской ССР. - Рига, 1984. - С. 229-230.
22. Вивчення дії бровальзену на клітинний і гуморальний імунітет та його ефективність при фасціольозі овець / А. Березовський, М. Мандигра, О. Грицик, В. Кисельов // Ветеринарна медицина України. - 1999. - № 12. - С. 35-36.
23. Винахід "Спосіб одержання 2(метоксикарбоніл)-аміно-5-пропілтіо-1-Н-бензімідазолу". № заявки 98084434 // Промислова власність. - 2000. - № 1. - С. 217.
24. Витола А.Я. Готовые лекарственные формы для ветеринарии и основные требования к ним // Основные направления развития фармации: Тез. докл. ІІ съезда фармацевтов Латвийской ССР. - Рига, 1984. - С. 229-230.
25. Витола А.Я. Организация разработки и внедрения в ветеринарную практику новых лекарственных средств // Фармация: Сб.ст./ Отв.ред. Э.Ю. Петерсоне. - Рига: РМИ, 1986. - С. 10-14.
26. Вовк Д.М. Справочник по ветеринарной рецептуре и технологии изготовления лекарственных форм. - К.: Урожай, 1989. - 224 с.
27. Волкова Г. Н. Скрининг антигельмитиков в ряду бензимидазолов и оценка бифена при стронгилятозах овец: Автореф. дис. … канд. вет. наук: / М., 1990. - 19 с.
28. Гаврилюк О.Г, Мних О.Б., Косенко Ю.М. Вплив факторів на розвиток ринку ветеринарних препаратів на сучасному етапі // Тези доповідей ІІІ міжнародної науково-практичної конференції "Маркетинг та логістика в системі менеджменту" . - Львів: Вид-тво Нац. ун-ту "Львівська політехніка", 2000. - С. 41-43.
29. Гандель В. Г., Ажгихин И. С., Печенников В. М. Избраные очерки современной теории и практики производства лекарств. - Пермь, 1975. – C. 91-111.
30. Гиймер М.Ф. Юридические аспекты Европейского Союза и акты, касающиеся ветеринарных лекарственных средств // Семинар по регистрации ветеринарных лекарственных средств. - Орхид, Македония, 20-24 апреля 1998. - С. 31-37.
31. Головкін В. О., Грошовий Т. А. Оптимізація технологічних та біофармацевтичних досліджень // Фарм. журн. – 1979. - № 6. - С. 41-43.
32. ГОСТ 12.1.00.76 Классификация химических веществ по степени опасности. - М.: Изд-во стандартов, 1976.
33. Государственная фармакопея СССР. - XI изд. - М.: Медицина, 1987. - Вып. 1. - 334 с.
34. Государственная фармакопея СССР. - XI изд. - М.: Медицина, 1990. - Вып. 2. - 398 с.
35. Грошовий Т. А., Маркова Е. В., Головкин В. А. Математическое планирование эксперимента в фармацевтической технологии. - К.: Вища школа, 1992. - 187 с.
36. Гуфрій Д. Центр випробування засобів захисту тварин, кормових добавок, преміксів у системі сертифікації УкрСЕПРО діє // Ветеринарна медицина України. - 2000. - № 1. - С. 26.
37. Дагорн М., Лоренти М. Установление предельно допустимых количеств остаточных веществ ветеринарных лекарственных средств в пищевых продуктах животного происхождения // Семинар по регистрации ветеринарных лекарственных средств. - Орхид, Македония, 20-24 апреля 1998. - С. 95-112.
38. Демидов Н. В. Гельминтозы животных: Справочник. - М.: ВО Агропромиздат, 1987. - 335 с.
39. Демидов H.В. Антгельминтики в ветеринарии // Ветеринария. - 1984. - № 3. - С. 50-52.
40. Державна Фармакопея України. - 1-й випуск (проект). - К., 1999. - С. 79-81.
41. Допоміжні речовини та їх застосування в технології лікарських форм: Довідковий посібник / Ф. Жогло, В. Возняк, В. Попович, Я. Богдан. - Львів, 1996. - 96 с.
42. Дослідження нових лікарських форм антигельмінтиків з альбендазолом/ Р. Хом’як, Ж. Періг, Н. Кружель, І. Патерега, О. Тішин, І. Царик, Т. Калинюк, О. Макогонська, В. Лубинець // Ветеринарна медицина України. - 2001. - № 2. - С. 14-15.
43. Загальні принципи проведення токсикологічного контролю ветпрепаратів / І.П. Патерега, Д.О. Джура, О.С. Кисців, О.Л. Тішин: Збірник праць співробітників інституту: до 20-річчя заснування Державної науково-дослідної контрольної установи ветеринарних препаратів та кормових добавок в Україні. - Львів, 1996. - С. 97-98.
44. Закон України “Про ветеринарну медицину”. – К., 1996. - 40с.
45. Інформаційний банк даних ветеринарних препаратів та кормових добавок / Ю.М. Косенко, О.С. Везденко, О.І. Іванків, Н.В. Остапів: Збірник праць співробітників інституту: до 20-річчя заснування Державної науково-дослідної контрольної установи ветеринарних препаратів та кормових добавок в Україні. - Львів, 1996. - С. 107-108.
46. Калинюк Т.Г., О.О. Макогонська, Коцюмбас І.Я. Ветеринарна фармація на сучасному етапі // Вісник фармації. - 1999. - № 2 (20). - С. 170-172.
47. Канюка О. І., Скорохід В. Й., Гуфрій Д. Ф. Клінічна ветеринарна фармакологія. - К.: Видавництво УСГА, 1993. - 344 с.
48. Косенко М. В., Достоєвський П. П. Довідник ветеринарних препаратів і кормових добавок зарубіжного виробництва. - К.: Ветінформ, 1999. - 352 с.
49. Косенко М.В., Косенко Ю.М. Система реєстрації імпортних ветеринарних препаратів такормових добавок в Україні: Збірник праць співробітників інституту: до 20-річчя заснування Державної науково-дослідної контрольної установи ветеринарних препаратів та кормових добавок в Україні. - Львів, 1996. - С. 13-14.
50. Косенко Ю.М., Iванкiв О.I., Грошовий Т.А. База даних ветеринарних препаратiв // Актуальнi питання фармацевтичної науки та практики: Матерiали мiжрегiональної науково-практичної конференцiї 23-24 листопада 1995 р. - Запорiжжя, 1995. - С. 79.
51. Котельников Г.А. Гельминтологические исследования животных и окружающей среды. - М.: Колос, 1984. - 208 с.
52. Кравчук В. Про гельмінтози тварин // Ветеринарна медицина України. - 1997. - № 2. - С. 20-21.
53. Критерії нешкідливості продуктів і сировини тваринного походження / М.В. Косенко, Ю.М. Косенко, О.С. Везденко, О.О. Макогонська // Матеріали V національного з'їзду фармацевтів України “Досягнення сучасної фармації та перспективи розвитку у новому тисячолітті” - Харків, 1999. - С. 383-384.
54. Кузьмін А.А. Фармакотерапія у ветеринарній медицині: клінічні та етичні аспекти // Проблеми ветеринарного обслуговування дрібних домашніх тварин. - К., 1998. - С. 101 - 104.
55. Лісовенко В. Основні напрямки розвитку системи "Укрзооветромпостач" в умовах реструктуризації // Ветеринарна медицина України. - 1998. - № 5. - С. 16.
56. Лицензирование в Европейском Союзе: фармацевтический сектор/ Редакторы-составители В.А. Усенко, А.Л. Спасокукоцкий - К.: Морион Лтд, 1998. - С. 21-28.
57. Лубинець В.І., Паращин Ж.Д., Фурдас Р.М. Створення екологічно безпечної технології і виробництва протипаразитарних засобів // Тези доп. Міжнар. наук.-тех. конф. "Розвиток технічної хімії в Україні". - Харків, 1995. - С. 100-101.
58. Макогонська О., Каленюк Т. Лікарська форма альбендазолу для лікування гельмінтозів // Матеріали міжнародної конференції “Теорія і практика створення лікарських препаратів” - Харків, 1998. - С. 159-162.
59. Макогонська О.О., Калинюк Т.Г., Косенко Ю.М. Аналіз ринку засобів захисту тварин // Фарм. журн. - 1999. - №1. - С. 23-26.
60. Макогонська О.О., Калинюк Т.Г., Петрус В.С. Обгрунтування складу 2,5% пероральної суспензії альбендазолу на основі технологічних і мікробіологічних досліджень // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики. - Вип. 4. - Запоріжжя, 1999. - С. 57-60.
61. Макогонська О.О. Засоби захисту тварин // Галицька аптека. - 1999. - № 6. - С.17-18.
62. Макогонська О.О., Косенко Ю.М., Варецька Д.О. Антигельмінтні препарати у ветеринарній фармації // Вісник фармації. - 1999. - №2 (20). - С. 173-175.
63. Маркова О. В., Грошовий Т. А. Оптимізація технології виробництва таблеток // Фарм. журн. - 1989. - № 6. - С. 51-55.
64. Мельничук Д., Мазуркевич А., Галат В. Конференція паразитологів України // Ветеринарна медицина України. - 2000. - № 2. - С. 42.
65. Методичні підходи при токсикологічному контролі ветеринарних препаратів / І.Я. Коцюмбас, І.П. Патерега, Д.О. Чура, Т.В. Юринець: Збірник праць співробітників інституту: до 20-річчя заснування Державної науково-дослідної контрольної установи ветеринарних препаратів та кормових добавок в Україні. - Львів, 1996. - С.88-89.
66. Молдавер Б.Л., Марченко Л.Г., Бернат Д.Я. Разработка технологии ста-бильной 20% суспензии фталазола на основе полисахарида аубазидана // Фармация. - 1983. - №5. - С.33-35.
67. Мулен Ж. Процедура разрешения доступа на рынок в рамках стран ЕС и в отдельных странах // Семинар по регистрации ветеринарных лекарственных средств. - Орхид, Македония, 20-24 апреля 1998. - С. 38-53.
68. Мулен Ж. Технические требования: качество, безопасность, эффективность // Семинар по регистрации ветеринарных лекарственных средств. - Орхид, Македония, 20-24 апреля 1998. - С. 62-79.
69. Надлежащая производственная практика лекарственных средств / Под ред. Н.А. Ляпунова, В.А. Загория, В.П. Георгиевского, Е.П. Безуглой. - К.: МОРИОН, 1999. - 896 с.
70. Наканиси К. Инфракрасные спектры и строение органических соединений. - М.: Мир, 1965. - 216 с.
71. Hапрямки розвитку свiтового фармацевтичного ринку ветеринарних препаратiв / І.В. Бушуєва, Т.А. Грошовий, Ю.М. Косенко, Л.І. Кучеренко // Актуальнi питання фармацевтичної науки та практики: Матерiали мiжрегiональної науково-практичної конференцiї 23-24 листопада 1995 р. - Запорiжжя, 1995. - С. 167-168.
72. Hекоторые вопросы снабжения лекарственными препаратами ветеринарной службы Украины / А.И. Сергиенко, И.В. Бушуева, Т.А. Грошовый, Ю.Н. Комисарчук // Перспективы создания и производства лекарственных средств в Украине: Тез. докл. науч.-практ. конференции 4-8 октября 1993 г., г. Одесса. - Харьков, 1993. - С. 179-180.
73. Общая и клиническая ветеринарная рецептура: Справочник / Под ред. проф. Жуленко. - 2-е изд. - М.: Колос, 2000. - 551 с.
74. Оптимізація виробництва таблеток / Т.А. Грошовий, Л.Л. Тешехонова, Ю.Б. Борисенко, Р.С. Докторман // Фарм. журн. - 1986. - № 5. - С. 50-54.
75. Особливості токсикологічного контролю нових засобів захисту тварин, гострі досліди і кумуляція / І. Коцюмбас, О. Малик, І. Патерега, Д. Чура // Ветеринарна медицина України. - 1998. - № 2. - С. 30-31.
76. ОСТ 42У-2-92. Продукция медицинской и микробиологической промышленности. Технологыческие регламенты производства. Содержание, порядок разработки, согласования и утверждения. - К.: Министерство здравохранения Украины, Концерн "Укрмедбиопром", 1992. - C. 8, 9, 62.
77. Пиняжко Р.М., Калинюк Т.Г. Методы УФ-спекторофотометрии в фармацевтическом анализе. - К.: Здоров’я, 1976. - 87 с.
78. Пiвненко Г.П. Аптечна технологiя лiкiв. - К.: Держмедвидав, 1964. - С. 386-391.
79. Пожарский А.Ф. Теоретические основы химии гетероциклов. - М.: Химия, 1985. - 278 с.
80. Поиск оптимальных условий спектрофотометрического анализа лекарственных средств с помощью математического планирования эксперимента: Методические разработки. - К.: РМК МЗ УССР, 1987. - 60 с.
81. Положення про Державний департамент ветеринарної медицини (К., 17 листопада 1997 р.) // Ветеринарна медицина України. - 1998. - № 3. - С. 42 - 45.
82. Положення про порядок державних випробувань та реєстрації зарубіжних ветеринарних препаратів в Україні від 18 березня 1992 р. // Ветеринарна медицина України. - 1996. - № 2. - С. 35 - 36.
83. Положення про порядок експертизи, випробувань та реєстрації засобів захисту тварин, кормових добавок та субстанцій від 19 лютого 1999 р. - 4с.
84. Полюдек-Фабини Р., Бейрих Т. Органический анализ: пер. с нем. - Ленинград: Химия, 1981. - 624 с.
85. Приходько Ю. О. Ефективність альбендазолу при гельмінтозах собак // Проблеми ветеринарного обслуговування дрібних домашніх тварин. - К., 1998. - С. 89 - 92.
86. Противотератогенное средство при использовании антгельминтика бензимидазолкарбамата / Т.С. Новик, В.Н. Скира, А.Н. Михайлюк и др. // Фармакология и токсикология. - 1979. - № 2. - С. 167-169.
87. Протинематодні антигельмінтні засоби / М. Косенко, Д. Гуфрій, І. Юськів та ін. // Ветеринарна медицина України. - 1998. - № 8. - С.30-31.
88. Про необхiднiсть маркетингової дiяльностi у системi забезпечення ветеринарних закладiв лiкарськими препаратами/ I.В. Бушуєва, Ю.М. Косенко, Т.А. Грошовий та iн. // Актуальнi питання фармацевтичної науки та практики: Матерiали мiжрегiональної науково-практичної конференцiї 23-24 листопада 1995р. - Запорiжжя, 1995. - С. 166-167.
89. Рабинович М.И. Лекарственные растения в ветеринарной практике: Справочник. - М.: Агропромиздат, 1987. - 288 с.
90. Розенцвейг П. Э. Технология лекарственных форм. - М.: Медиз, 1956. - С. 240-244.
91. Создание отечественных альтернативных противогельминтных препаратов и рациональных комбинаций: Отчет о НИР (заключит.) / Ин-т мед. паразитологии и тропич. медицины. - М., 1996.
92. Спектроскопическое изучение строения N-(бензимидащолил-2)-О-метилкарбамата / Б.Е. Зайцев, М.В. Палишкин, С.С. Кукаленко, В.П. Брысова // Химия гетероциклических соединений. - 1986. - № 1. - С. 68 -74.
93. Справочник ветеринарных препаратов / Под ред. П.П. Достоевского. - К.: Урожай, 1986. - 352 с.
94. Судовий хіміко-фармацевтичний скринінг спектрофотометричної методики визначення вмісту заліза в новому комбінованому лікарському засобі, що належить до безрецептурних препаратів.
95. Технология и стандартизация лекарств: Сборник научных трудов. – Харьков: ООО Рирег, 1996. – С. 539-575.
96. Тихонов О.I., Ярних Т.Г. Аптечна технологiя лiкiв. - Харкiв: Оригiнал, 1995. - С. 519-526.
97. Токсикологічний контроль нових засобів захисту тварин: Методичні рекомендації. - К., 1997. - 33 с.
98. Токсикологічний контроль нових засобів захисту тварин / І. Коцюмбас, О. Малик, І. Патерега, Д. Чура // Ветеринарна медицина України. - 1998. - № 2. - С. 30-31.
99. Трохимчук В.В., Баула О.П. Ідентифікація лікарських препаратів ароматичної та гетероциклічної будови методом спектроскопії ПМР // Фарм. журн. - 1996. - № 4. - С. 118-123.
100. Хмельницький Г.О., Хоменко В.С., Канюка О.I. Ветеринарна фармакологiя. - Харкiв: Вид.-комер. пiдприємство "Парiтет" ЛТД, 1995. - 480 с.
101. Хом’як Р.В., Воробець Е.І., Царик І.Я. Порівняльна оцінка антигельмінтних препаратів на основі альбендазолу: Збірник праць співробітників інституту: до 20-річчя заснування Державної науково-дослідної контрольної установи ветеринарних препаратів та кормових добавок в Україні. - Львів, 1996. - С. 58-59.
102. Цизин Ю. М., Бронштейн А. М. Успехи в области создания новых антигельминтиков // Хим.-фарм. журн. - 1986. - С. 1171-1189.
103. Штабський Б.М., Гжегоцкий М.Й. К методике определения среднесмертельных доз и концентраций химических веществ // Гигиена и санитария. - 1988. - № 10. - С. 49-51.
104. Яворська О.П. Дослідження хелатної сполуки цинку з 2-меркаптобензтіазолом та розробка лікарських форм на її основі: Автореф. дис. … канд. фарм. наук: 15.00.01 / Львів. держ. мед. ун-т ім. Данила Галицького. - Львів, 1998. - 17 с.
105. Яковлев Я.И. Техника введения лекарственных форм животным. - М.: Колос, 1974. - С. 89 - 91.
106. Antinematodals.- <http://www.vet.purdue.edu/depts/bms/courses/chmrx/nemathd.htm>.
107. Antiparasitics.-[http://www.vet.purdue.edu/depts/bms/courses/chmrx/parahd.htm](http://www.vet.purdue.edu/depts/bms/courses/chmrx/nemathd.htm).
108. Bartus J. Kozforgalmu gyogyszertarak es az allategeszsegugy// Gyogyszereszet. - 1990. - E. 34, № 5. - P. 247-249.
109. Bioavailability comparison between albendazole and albendazole sulphoxide in rats and man / L. Dominguez, P. Fagiolino, S. Gordon, E. Manta // Farmaco. - 1995. - Vol. 50, № 10. - P. 697-702.
110. Bogan J.A., Marriner S.E. Pharmacokinetics of albendazole, fenbendazole and oxfedazole // Bl.Vet.Med. - 1981. - Vol. 28. - P. 19-26.
111. Boray J. C. Chemoterapy of fasciolosis // New South Wales Veterinary Proceedings. - Vol. 18. - 1982.- P. 3-5.
112. British Pharmacopeia. - XV edit. - London: HMSO, 1993. - Vol. 1. - 1714 p.
113. British Pharmacopeia. - XV edit. - London: HMSO, 1993. - Vol. 2. - 1281 p.
114. British Veterinary Pharmacopeia. - XVI edit. - London: HMSO, 1993. - 725 p.
115. Brown S.A. Perspectives in clinical veterinary pharmacology // J. Vet. Pharmacol. Therap. - 1997. - Vol. 20, suppl. 1. - P. 121-126.
116. Campbell W. Benzimidazoles: veterinary uses // Parasitology Today. - 1990. - Vol. 6. - P. 130-133.
117. Chiral sulfoxidation of albendazole by the flavin adenine dinucleotide-containing and cytochrome P450-dependent monooxygenases from rat liver microsomes / P. Moroni, T. Buronfosse, C. Longin-Sauvageon, P. Delatour, E. Benoit // Drug Metabolism & Disposition. - 1995. - Vol. 23, № 2. - P.160-165.
118. Code of good practice for the animal health industry. - Brussels, 1994. - 10 p.
119. Coles G.C. Anthelmintic activity of triclabendazole // Triclabendazole Publications. - Ciba-Geigy Animal Health, 1996. - P. 105-107.
120. Companion animals today. The role of the animal health industry // Dossier 13, FEDESA. – March 1997. – 16 p.
121. Council regulation (EEC) # 2377|90 of 26 June 1990 laying down a Community procedure for the establishment of maximum residue limits of veterinary medicinal products in foodstuffs of animal origin/ Official Journal of the European Communities. - 1990. - № L 224/1.
122. Drug Information for the Health Carе Professional. USP DI. - 17th Edition, 1997. - Vol. 1. - P. 28-31.
123. Effect of repeated doses of albendazole on enantiomerism of its sulfoxide metabolite in goats / E. Benoit, S. Besse, P. Delatour // American Journal of Veterinary Research. - 1992. - Vol. 53, № 9. - P. 1663-1665.
124. Ellis G. P., West G. B. New bezimidazole carbamates as antifilarial agents / Progress in Medicinal Chemistry 25. - Amsterdam, New York, Oxford: Elsevier, 1988. - P. 233-247.
125. Facts and Figures about the European Animals Health Industry // Dossier 14, FEDESA. – July 1997. – 16 p.
126. Farmacja stosowana / Pod. red. A. Fiebiga. - Warszawa, 1987. – С. 76-83, 133-143.
127. FDA and Veterinarian - http://www.cvm.fda.gov/fda/infores/fda.vet.
128. Fetterer R. H. The effect of albendazole and triclabendazol on colchicine binding in the liver fluke Fasciola hepatica // J. vet. Pharmacol. Therap. - 1986. - № 9. - P. 49-50.
129. Jones P.G.H. Regulatory harmonization for veterinary medicines in the European Union // Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics. - Vol. 20, Supl.1. - August 1997. - P.1-9.
130. Keller W.C. Bataller N. Oeller D.S. Processing and evaluation of adverse drug experience reports at the Food and Drug Administration Center for Veterinary Medicine // Journal of the American Veterinary Medical Association. - 1998. - Vol. 213, № 2. - P. 208-211.
131. Kidd A.R.M.. Distribution of veterinary drugs within the European Union/ Veterinary Drug Registration Newsletter. - Vol. 8, № 2. - 1994. - P. 35-38.
132. Korsmeyer R.W. Controlled drug delivery in animal health // J. Pharm. Pharacol. - 1998. - Vol. 50, suppl. 16. - P. 16.
133. Lawrenz A., Eglit S., Kroker R. Untersuchungen zur Metabolisierung von Albendazol am isoliert perfundierten Darm von Ratten // DTW - Deutsche Tierarztliche Wochenschrift. - 1992. - Vol. 99, № 10. - P. 416-418.
134. Li An-Liang, Xy Ai-Xia Identification of admixture in albendazole / Zhongguo giga o Gongue // Chin. J. Pharm. - 1991. - Vol. 22, № 8. - P. 360-362.
135. Marsboom R. Past-achievements and future perspectives of veterinary pharmacology // J. Vet. Pharmacol. Therap. - 1997. - Vol. 20, suppl. 1. - P. 20.
136. Marriner S.E., Bogan J.A. Pharmacodynamic and toxicological aspects of albendazole in man and animal // Am. J. Vet. - 1980. - Vol. 41. - P. 1126-1129.
137. McKellar Q., Scott E. The benzimidazole anthelmintic agent s - a review // J. Vet. Pharm. and Therap. - 1990. - Vol. 13. - P. 223-247.
138. McKellar Q.A. Developments in pharmacokinetics and pharmacodinamics of anthelmintic drugs // J. Vet. Pharmacol. Therap. - 1997. - Vol. 20, suppl. 1. - P. 10-11.
139. Metabolism of albendazole and albendazole sulfoxyde by ruminal and ideal fluids of sheep and cattle / C. Lanusse, B. Nare, L. Gascon, R. Prichard // Xenobiotica. - 1990. - Vol. 22. - P. 419-426.
140. Miller M.A., Eirkson C.E. Environmental assessments for animal drug products // J. Vet. Pharmacol. Therap. - 1997. - Vol. 20, suppl. 1. - P. 323-325.
141. New liquid chromatographic method for ultra-sensitive determination of albendazole residues in milk/ D.J. Fletouris, N.a. Botsoglou, I.E. Psomas, A.I. Mantis // J. Vet. Pharmacol. Therap. - 1997. - Vol. 20, suppl.1. - P. 312-313.
142. Pharmacology and efficacy of liposome-entrapped albendazole in experimental secondary alveolar echinococcosis and effect of co-administration with cimetidine / H. Wen, R.R. New, M. Muhmut, J.H. Wang, Y.H. Wang, J.H. Zhang, Y.M. Shao, P.S. Craig // Parasitology. - 113 ( Pt 2):111-21, 1996 Aug.
143. Plasma disposition kinetics of albendazole metabolites in pigs fed different diets / L.I. Alvarez, C.A. Saumell, S.F. Sanchez, C.E. Lanusse // Research in Veterinary Science. - 60(2):152-6, 1996 Mar.
144. Polskie leki weterynaryjne / P. Grabowski, T. Jastrzebski, W. Kermen i dr. - Warszawa: Panstwowe wydawnictwo rolnicze i lesne, 1962. - 563 c.
145. Rapid and sensitive method for the determination of albendazole and albendazole sulphoxide in biological fluids / P. E. Hoaksey, K. Awadzi, S. A. Ward et al. // J. Chromatogr. - 1991. - Vol. 566, № 1. - P. 244-249.
146. Sauer F. Hankin R. Rules governing pharmaceuticals in the European Com-munity // Journal of Clinical Pharmacology - 1987. - Vol. 27, № 9 - P. 639-646.
147. Schmerold I., Ungemach F.R. The proposed MRL concept for feed additives: priciple and deficiencies (amendment of Council Directive № 87/153/EEC) // J. Vet. Pharmacol. Therap. - 1997. - Vol. 20. - P. 326-327.
148. Simultaneous pharmacokinetic modeling of a drug and two metabolites: application to albendazole in sheep / P. Galtier, M. Alvinerie, J.L. Steiner, P. Francheteau, Y. Plusquellec, G. Houin // Journal of pharmaceutical sciences. - 1991. - Vol. 80, № 1. - P. 3-10.
149. Small intestinal sulphoxidation of albendazole / C. Villaverde, A.I. Alvarez, P. Redondo, J. Voces, J.L. Del Estal, J.G. Prieto // Xenobiotica - 1995. - Vol. 25, № 5. - P. 433-441.
150. Sulfoxidatoion - <http://so12.ebi.ac.uk./contrib/pfmp/brenda/data/ec_1_14_13_32.html>
151. Tarazona J.V., Pablos M.V., de la Torre A.I. Enironmental hazard and risk assessmants for the above soil compartment, the role of veterinary toxicology // J. Vet. Pharmacol. Therap. - 1997. - Vol. 20, suppl. 1. - P. 282.
152. The Merck veterinary Manual / Eighth edition. - Merck & Co., Inc. - 1998. - P. 1800 -1818.
153. Toth P., Zalkanyi S. Allatgyogyaszati keszimenyek forgalmanak ekemzese szegedi kozforgalmu gyogyszerfarban // Gyogyszereszet - 1990. - E. 34, № 4. - P. 197-199.
154. Toutain PL. Koritz GD. Veterinary drug bioequivalence determination // J. Vet. Pharm. Therap. - - 1997. - Vol. 20, № 2. - P. 79-90.
155. Ungemach Fritz R. Antiparasitica / Grundlagen der Pharmakotherapie bei Haus-und Nutztieren Loscher Wolfgang, Ungemach Fritz R., Kroker Reinhard. - Berlin und Hamburg, 1994. - P. 243-272.
156. US Pharmacopeia - NF. - XXII edit. - 1993. - Sixth Supplement. - P. 2791.
157. Veterinary products registration // Dossier 12, FEDESA. - January 1996. - 13 p.
158. Waller, P.J. Anthelmintic resistance and the future for roundworm control // Veter. Parasitol. - 1987. - Vol. 25, № 2. - P. 177-191
159. Wehrle R.D., Richards R.J. Fascioliasis - a strategic approach // 16th Jornadas Uruguayas de Buiatia. - 1988. - P. 1-8.

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