

CAOBO
WORD

Accent Graphics
Publishing & Communications

 PREMIER
Publishing

4th International youth conference

“Perspectives of science and education”

23rd August 2018

**New York
2018**

The 4th International youth conference “Perspectives of science and education” (August 23, 2018) SLOVO\WORD, New York, USA. 2018. 628 p.

ISBN 978-1-77192-403-0

The recommended citation for this publication is:

Busch P. (Ed.) (2018). Humanitarian approaches to the Periodic Law // Perspectives of science and education. Proceedings of the 4th International youth conference. SLOVO\WORD, New York, USA. 2018. Pp. 12–17.

Editor	Lucas Koenig, Austria	Morozova Natalay Ivanovna, Russia
Editorial board	Abdulkasimov Ali, Uzbekistan	Moskvin Victor Anatolevich, Russia
	Adieva Aynura Abduzhalalovna, Kyrgyzstan	Nagiyev Polad Yusif, Azerbaijan
	Arabaev Cholponkul Isaevich, Kyrgyzstan	Naletova Natalia Yurevna, Russia
	Zagir V. Atayev, Russia	Novikov Alexei, Russia
	Akhmedova Raziya Abdullayevna	Salaev Sanatbek Komiljanovich, Uzbekistan
	Balabiev Kairat Rahimovich, Kazakhstan	Shadiev Rizamat Davranovich, Uzbekistan
	Barlybaeva Saule Hatiyatovna, Kazakhstan	Shahutova Zarema Zorievna, Russia
	Bestugin Alexander Roaldovich, Russia	Soltanova Nazilya Bagir, Azerbaijan
	Boselin S.R. Prabhu, India	Spasennikov Boris Aristarkhovich, Russia
	Bondarenko Natalia Grigorievna, Russia	Spasennikov Boris Aristarkhovich, Russia
	Bogolib Tatiana Maksimovna, Ukraine	Suleymanov Suleyman Fayzullaevich, Uzbekistan
	Bulatbaeva Aygul Abdimazhitovna, Kazakhstan	Suleymanova Rima, Russia
	Chiladze George Bidzinovich, Georgia	Tereschenko-Kaidan Liliya Vladimirovna, Ukraine
	Dalibor M. Elezović, Serbia	Tsersvadze Mzia Giglaevna, Georgia
	Gurov Valeriy Nikolaevich, Russia	Vijaykumar Muley, India
	Hajiyev Mahammad Shahbaz oglu, Azerbaijan	Yurova Kseniya Igorevna, Russia
	Ibragimova Liliya Ahmatyanovna, Russia	Zhaplova Tatiana Mikhaylovna, Russia
	Blahun Ivan Semenovich, Ukraine	Zhdanovich Alexey Igorevich, Ukraine
	Ivannikov Ivan Andreevich, Russia	Proofreading Andrey Simakov
	Jansarayeva Rima, Kazakhstan	Cover design Andreas Vogel
	Khubaev Georgy Nikolaevich	
	Khurtsidze Tamila Shalvovna, Georgia	
	Khoutyz Zaur, Russia	
	Khoutyz Irina, Russia	
	Korzh Marina Vladimirovna, Russia	
	Kocherbaeva Aynura Anatolevna, Kyrgyzstan	
	Kushaliyev Kaisar Zhalitovich, Kazakhstan	
	Lekerova Gulsim, Kazakhstan	
	Melnichuk Marina Vladimirovna, Russia	
	Meymanov Bakyt Kattoevich, Kyrgyzstan	
	Moldabek Kulakhmet, Kazakhstan	

Material disclaimer

The opinions expressed in the conference proceedings do not necessarily reflect those of the CSR «Solution», SLOVO\WORD, Accent Graphics Communications & Publishing or Premier Publishing s.r.o., the editor, the editorial board, or the organization to which the authors are affiliated.

The CSR «Solution», SLOVO\WORD, Accent Graphics Communications & Publishing or Premier Publishing s.r.o. is not responsible for the stylistic content of the article. The responsibility for the stylistic content lies on an author of an article.

Included to the open access repositories:

eLIBRARY.RU

© Центр наукових досліджень «Solution»

© SLOVO\WORD

© Accent Graphics Communications & Publishing

© Premier Publishing s.r.o.

All rights reserved; no part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without prior written permission of the Publisher.

Typeset in Berling by Ziegler Buchdruckerei, Linz, Austria.

Printed by Premier Publishing s.r.o., Vienna, Austria on acid-free paper.

Table of Contents

1.	ЩЕРБИНА Ю.В., ЩЕНКО В. М. ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ПРАЦЕЗДАТНОСТІ ГІДРАВЛІЧНОГО ГАСИТЕЛЯ КОЛИВАНЬ ПАСАЖИРСЬКОГО ВАГОНА.	8
2.	СКРИПНИК-ТИХОНОВ Р.І., ЯРНИХ Т.Г., ШПИЧАК О.С., ТИХОНОВ О.І. ТЕОРЕТИЧНЕ ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБГРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ЛЮФЛІЗОВАНОГО ПОРОШКУ ДЛЯ ПРИГОТУВАННЯ ІН'ЄКЦІЙНОГО РОЗЧИНУ ОТРУТИ БДЖОЛИНОЇ.	21
3.	KHARKIVSKIY V.S. THEORETICAL AND PRACTICAL ASPECT OF DEVELOPING LEGAL COMPETENCE OF MEDICAL SPECIALISTS IN POSTGRADUATE EDUCATION.	37
4.	ВАКАРЧУК К.В. ВЗАЄМВІДНОСИНИ МІЖ США ТА БРАЗИЛІЄЮ В КОНТЕКСТІ ФОРМУВАННЯ НОВОГО СВІТОПОРЯДКУ.	46
5.	БЕССОНОВА А.В. ВОЗМОЖНОСТИ ВЫХОДА УКРАИНЫ ИЗ СОВРЕМЕННОГО ЭКОНОМИЧЕСКОГО КРИЗИСА.	59
6.	СМОЛЬНИЦЬКА О. О. ДІОНІСІЙСТВО ТА СОЛЯРНА СИМВОЛІКА У ЛІРИЦІ МАКСИМА РИЛЬСЬКОГО І В'ЯЧЕСЛАВА ІВАНОВА: ФІЛОСОФСЬКІ ЗАСАДИ ІНТЕЛЕКТУАЛІЗМУ.	65
7.	SVITLANA D., OKSANA K. PEDAGOGICAL TECHNOLOGIES OF COMPLEX CHOREOGRAPHIC TRAINING EFFECT ON MOVEMENT SKILLS DEVELOPMENT IN YOUNG ACROBATS.	79
8.	IVITSKYI I. I. ANALYTICAL REVIEW OF POLYMERIC MATERIALS MELTING MODELS.	89
9.	OKHRIMENKO I. V. FORMATION OF INVESTMENT MECHANISM OF DAIRY ENTERPRISE.	94
10.	KARPOVA S.P. IODOMETRIC METHOD FOR DETERMINATION OF AZLOCILLIN.	103
11.	РАСТРИГІНА А.М. ВИХОВНИЙ СЕГМЕНТ МИСТЕЦЬКОГО ОСВІТНЬОГО ПРОСТОРУ ЯК СКЛАДОВА НОВІТНЬОЇ ПАРАДИГМИ ОСВІТИ.	107
12.	ШВЕДУН В.П., ЗУБКОВА Т.Г., ШВЕДУН Г.Г. ДІЯЛЬНІСТЬ ВЧИТЕЛІВ ПРИРОДНИЧИХ ДИСЦИПЛІН ЩОДО ПРАКТИЧНОГО ВПРОВАДЖЕННЯ ЦІЛЕЙ СТАЛОГО РОЗВИТКУ В КУРСІ СЕРЕДНЬОЇ ОСВІТИ.	117
13.	АБИСОВА М. А., АНТИПОВА О. П. КОСМОПОЛИТИЗАЦИЯ: ЛИНГВОКУЛЬТУРНЫЙ АСПЕКТ.	128
14.	А. РЕШЕТНІЧЕНКО, А. КАНЕВСЬКИЙ УПРАВЛІННЯ ПРОЦЕСАМИ СТРАТЕГІЧНОГО РОЗВИТКУ ЛЮДСЬКИХ	139

	РЕСУРСІВ.	
15.	PRYMOSTKA O. O. SMART-CONSULTING IN INTERNATIONAL CORPORATIONS.	152
16.	ТКАЧУК В. М. ГРИЩЕНКО І. М. МОНІТОРИНГ ЯК ПРОЦЕС ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЯКОСТІ ДЕРЖАВНИХ І МУНІЦИПАЛЬНИХ ПОСЛУГ У СФЕРІ ЖИТЛОВО - КОМУНАЛЬНОГО ГОСПОДАРСТВА.	159
17.	HRUSHCHENKO I. M. FORMATION AND DEVELOPMENT OF SELF-GOVERNANCE.	170
18.	КІРЖА Н. В. ТЕНДЕНЦІЇ РОЗВИТКУ ТА ВДОСКОНАЛЕННЯ ФАХОВОЇ ПІДГОТОВКИ МАЙБУТНІХ МЕДИЧНИХ СЕСТЕР З ВИКОРИСТАННЯМ СУЧАСНИХ ЗАСОБІВ НАВЧАННЯ.	177
19.	БОШОТА Н.В. СОЦІАЛЬНІ МЕРЕЖІ В УПРАВЛІННІ ТУРИСТИЧНИМ ПІДПРИЄМСТВОМ.	183
20.	O. I. PAVLOVA THE DEVELOPMENT, MODERN STATE AND PROSPECTS OF UKRAINIAN TERMINOLOGY SCIENCE.	190
21.	ЗМІЙ С.О., ПАНЧУК О.В. ІНТЕНСИФІКАЦІЯ ПРОЦЕСІВ ТЕПЛООБМІНУ В КАНАЛАХ СИСТЕМИ ОХОЛОДЖЕННЯ ЕЛЕКТРОДВИГУНІВ ТЯГОВОГО РУХОМОГО СКЛАДУ ЗАЛІЗНИЧНОГО ТРАНСПОРТУ.	202
22.	КУЦЕНКО М. Ю., ОГАР О. М. ЗАДАЧІ РЕКОНСТРУКЦІЇ ПЛАНУ ЗАЛІЗНИЧНОЇ КОЛІЇ ТА ПІДХОДІВ ДО ЇХ ВИРІШЕННЯ.	209
23.	АШИТОК Н. І. РОЗВИТОК ОСВІТИ ДЛЯ ДІТЕЙ З ОСОБЛИВОСТЯМИ ПСИХОФІЗИЧНОГО РОЗВИТКУ В УКРАЇНІ.	216
24.	ЧУБЕНКО М.О. МОТИВАЦІЙНА МОДЕЛЬ СТРАТЕГІЧНОГО УПРАВЛІННЯ КОМАНДАМИ ІТ-ПРОЕКТІВ.	227
25.	КЛИМЕНТЬЕВ И. Н., СТРИКАЛЕНКО Т. В., ПСАХИС Б. И. К ОБОСНОВАНИЮ ВОЗМОЖНОСТИ СОЗДАНИЯ КЛАСТЕРА ВОДОПОДГОТОВКИ В РЕГИОНЕ.	231
26.	ВОЛИНЕЦЬ Н. В. РОБОТА ЯК ЧИННИК ПСИХОЛОГІЧНОГО БЛАГОПОЛУЧЧЯ ОСОБИСТОСТІ.	241
27.	ГОРБАТЮК С.Є. СТАНДАРТИ БЕЗПЕКИ І ПОЛІТИКА ОХОРОНИ ДИТИНСТВА: ЗАРУБІЖНИЙ ДОСВІД ДЛЯ УКРАЇНИ.	250
28.	КРАВЧЕНКО В., АЛДАИРИ А., БУШЕР В. ОСОБЕННОСТИ ТЕХНИЧЕСКОЙ РЕАЛИЗАЦИИ ДИСКРЕТНЫХ ДРОБНО-ИНТЕГРАЛЬНЫХ РЕГУЛЯТОРОВ В МИКРОПРОЦЕССОРНЫХ СИСТЕМАХ УПРАВЛЕНИЯ.	259
29.	ФІЩУК О.С. ПРОБЛЕМИ МОРФОЛОГІЇ КВІТКИ РОДУ <i>SANSEVIERIA THUNB.</i>	271
30.	ШУЛДАН Л.О. СОЛЯРНІ ЕЛЕМЕНТИ В ДИЗАЙНІ,	278

	АРХІТЕКТУРИ ТА МІСТОБУДУВАННІ.	
31.	ОРЛОВА А.І., КРУПНИК А.С. ГРОМАДСЬКІ РАДИ В УКРАЇНІ: ДРУГЕ ДИХАННЯ.	283
32.	ЧУЙКО О. Д. ВІЗАНТІЙСЬКА ТРАДИЦІЯ В КУЛЬТУРИ ГАЛИЦЬКО-ВОЛИНСЬКОЇ РУСИ НА ПРИКЛАДІ ІКОНИ ХОЛМСЬКОЇ БОГОМАТЕРІ.	296
33.	BOHDAN CHERKES, ANDRII SHTENDERA FERDINAND KASSLERAS ONE OF THE MOST SIGNIFICANT FIGURES IN ARCHITECTURE OF LVIV IN PERIOD BETWEEN TWO WORLD WARS.	306
34.	ЗАРЕЦЬКА А.В. СТАН СЕРЦЕВОЇ ДІЯЛЬНОСТІ У ДІТЕЙ ХВОРИХ НА ІНФЕКЦІЙНИЙ МОНОНУКЛЕОЗ ГЕРПЕСВІРУСНОЇ ЕТІОЛОГІЇ.	312
35.	KONONOVA I.V. IDENTIFICATION OF IMPULSES OF NATIONAL ECONOMY DEVELOPMENT AS A SOCIAL AND ECONOMIC SYSTEM.	322
36.	YURTSENYUK O.S. SIGNIFICANCE OF THE STUDY LEVELS OF PERSONALITY AND SITUATIONAL ANXIETY IN THE DIAGNOSTIC OF NON-PSYCHOTIC MENTAL DISORDERS IN STUDENTS OF HIGHER EDUCATIONAL INSTITUTIONS.	333
37.	УДОВИКА Л.Г., ЧУМАК О.В. ТРАНСФОРМАЦІЯ СИСТЕМИ ПРАВА УКРАЇНИ В КОНТЕКСТІ ІНКЛЮЗИВНОГО РОЗВИТКУ.	340
38.	FEYSA S. V., МΥΚΥΤΑ N. M., VELIKOKLAD L. YU. NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE AND CONCOMITANT PRE-DIABETES: LABORATORY CHARACTERISTIC AND INFLUENCE OF TREATMENT.	352
39.	МИХАЙЛЕНКО В.П. ПРИРОДНИЧА ГЕОГРАФІЯ ЯК ТРЕНД В ОСВІТІ ДЛЯ СТАЛОГО РОЗВИТКУ В УКРАЇНІ.	364
40.	КУРИЛО Г. П. ПРОЕКЦІЇ СТРУКТУРАЛІЗМУ В МУЗИЧНІЙ КОМПОЗИЦІЇ ДРУГОЇ ПОЛОВИНИ ХХ СТОЛІТТЯ.	376
41.	СНІЖКО Н. В. СЕМАНТИЗАЦІЯ ТА ТЛУМАЧЕННЯ НОВОЇ ЛЕКСИКИ В СУЧАСНІЙ УКРАЇНСЬКІЙ ЛЕКСИКОГРАФІЇ.	388
42.	ЕРЁМКА Д. В. СИНКРЕТИЗМ ИСКУССТВА, НАУКИ И ТЕХНОЛОГИЙ В УСЛОВИЯХ НОВОЙ КУЛЬТУРНОЙ РЕАЛЬНОСТИ.	396
43.	БРОВКО К. Ю., ЧЕРНЮК А. М., БУДАНОВ П. Ф. МОДЕЛИРОВАНИЕ ФРАКТАЛЬНЫХ СВОЙСТВ СТРУКТУРЫ ОБЪЕМА ФАЗОВОГО ИНФОРМАЦИОННОГО ПРОСТРАНСТВА ПРИ ПРОХОЖДЕНИИ СЛУЧАЙНЫХ ИНФОРМАЦИОННЫХ СИГНАЛОВ.	406
44.	ЛІСОВА Н. О., ГАВРИШОК Б. Б. ТЕРИТОРІАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ЛІСОГОСПОДАРСЬКОГО ЗЕМЛЕКОРИСТУВАННЯ ТЕРЕБОВЛЯНСЬКОГО РАЙОНУ.	417

45.	ПРИМОСТКА Л.О. КОНЦЕПТУАЛЬНІ ЗАСАДИ РИЗИК-ОРІЄНТОВАНОГО УПРАВЛІННЯ БАНКАМИ.	424
46.	ДЕРЖИПІЛЬСЬКИЙ Л.М. ОБЄКТИ МЕГАЛІТИЧНОЇ КУЛЬТУРИ ГУЦУЛЬЩИНИ. ПРОБЛЕМИ ВИКОРИСТАННЯ ТА ЗБЕРЕЖЕННЯ.	430
47.	POLOVKO N.P., SEMCHENKO K.V., VYSHNEVSKA L.I. FEATURES OF THE USE OF MATHEMATICAL ANALYSIS IN PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY OF DRUGS.	442
48.	ДУДКО І.Д. ІСТОРИЧНА СПАДЩИНА УКРАЇНИ І ГІБРИДНА ВІЙНА РФ: ФОРМУВАННЯ СВІДОМОСТІ НОВОГО УКРАЇНСЬКОГО ПОКОЛІННЯ.	446
49.	SHEBEKO S.K. THE IMPORTANCE OF APOPTOSIS PROCESSES IN THE EXPERIMENTAL STUDY OF NEPHROPROTECTIVE ACTIVITY OF DRUGS.	452
50.	ДРОБОТ С.А. АТОМНО-ПРОМИСЛОВИЙ КОМПЛЕКС В КОНТЕКСТІ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ СТРАТЕГІЧНОГО РОЗВИТКУ ЕНЕРГЕТИЧНОГО СЕКТОРУ УКРАЇНИ.	455
51.	ГАХОВ В.А., РИБАЛОВА О.В. ВИЗНАЧЕННЯ РІВНЯ НЕБЕЗПЕКИ ДЛЯ ЗДОРОВ'Я НАСЕЛЕННЯ ВІД ВИКИДІВ ЗАБРУДНЮЮЧИХ РЕЧОВИН КОНДИТЕРСЬКОЇ ФАБРИКИ.	461
52.	KOSTIUK M. A., KRYVORUCHKO O. V. E-LEARNING IN EDUCATION.	473
53.	M. DOROVSKYKN, A. ARAYSHEV, V. GAMOW, T. SAMOLENKO STATE OF PHYSICAL PREPAREDNESS OF STUDENTS OF SPECIALIZATION «ATHLETIC GYMNASTICS».	475
54.	ДОБРОВОЛЬСЬКА Л.П., ЛЯПУНОВА В.А. ОПТИМІЗАЦІЯ ПРОЦЕСУ ВИХОВАННЯ МАЙБУТНІХ ФАХІВЦІВ ДОШКІЛЬНОЇ ОСВІТИ НА ПРИНЦИПАХ ПЕДАГОГІКИ ТОЛЕРАНТНОСТІ.	480
55.	НИКИФОРУК Т. М. ПОЕТИЧНИЙ СИНТАКСИС ВІРШОВАНИХ ТВОРІВ СИДОРА ВОРОБКЕВИЧА ТРЕТЬОГО ПЕРІОДУ ТВОРЧОСТІ (1876-1903).	488
56.	ТРАКАЛО О. М. МАТЕМАТИЧНІ ІДЕЇ В АНТИЧНІЙ МУЗИЦІ.	495
57.	СУХАН В.С. ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ З СУПУТНІМ АЛЕРГІЧНИМ РИНИТОМ.	506
58.	ВЕРЕСЮК Т. О., ТЕЛЕВ'ЯК А. Т., СЕЛЬСЬКИЙ П. Р. ЗМІНИ МОРФОЛОГІЧНОЇ СТРУКТУРИ ТА ПОКАЗНИКІВ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ М'ЯЗОВОЇ ТКАНИНИ ПРИ ГОСТРІЙ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ІШЕМІЇ.	517
59.	ПАШИНСЬКА К.С., РУДЕНКО-СУДАРЄВА Л.В. ІНТЕНЦІЯ НАУКОВОЇ ДУМКИ ЩОДО СУТНОСТІ ДЕРЖАВНО - ПРИВАТНОГО ПАРТНЕРСТВА.	526

60.	ЛЕВЕНЕЦ С.В., ГАВРЕЛЮК С.В. ВЛИЯНИЕ ДЛИТЕЛЬНОЙ ВАГОТОНИИ НА СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В СТЕНКЕ БРЮШНОЙ АОРТЫ ПРИ ИММОБИЛИЗАЦИОННОМ СТРЕССЕ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ.	539
61.	РАДЧЕНКО Р.М. ЗАРУБІЖНИЙ ДОСВІД РЕФОРМУВАННЯ ЖИТЛОВО-КОМУНАЛЬНОГО ГОСПОДАРСТВА.	545
62.	РАДЧЕНКО Л. М. ДОСВІД ЗАРУБІЖНИХ КРАЇН З УТИЛІЗАЦІЇ ТВЕРДИХ ПОБУТОВИХ ВІДХОДІВ.	556
63.	КРИЗИНА Н.П. ЕКОЛОГІЧНА КАТАСТРОФА В УКРАЇНІ: МЕХАНІЗМИ РЕАЛІЗАЦІЇ УТИЛІЗАЦІЇ ТВЕРДИХ ПОБУТОВИХ ВІДХОДІВ.	568
64.	КРИЗИНА О. В. АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ ДРУГОГО ТИПУ.	581
65.	МІЦА В.В. ПЕРСПЕКТИВИ РОЗВИТКУ МАЛОГО БІЗНЕСУ В РЕГІОНІ.	593
66.	VASYUK V.L., KOVAL O.A. CLOSED MINI-INVASIVE OSTEOSYNTHESIS OF DISTAL METAPHYSEAL TIBIAL FRACTURES .	597
67.	ГЕМА А.І., БАТУШКІН В.В. ОСОБЛИВОСТІ ТЕРАПІЇ ГАММАБУТИРОБЕТАІНОМ ТА МІЛЬДОНІЄМ ГОСТРОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА ПІСЛЯ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦІЇ В ОСІБ З ПОЛІМОРФІЗМОМ С825Т ГЕНУ GNB3 ТА З ПОЛІМОРФІЗМАМИ Т786С, G894Т ГЕНУ ENOS.	611
68.	МЕЛЬНИК В. В. ТРАНСЦЕНДЕНТАЛЬНА ДЕДУКЦІЯ КАТЕГОРІЙ І. КАНТА У СВІТЛІ СУЧАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.	619
69.	КРИВІТЧЕНКО О.О. КВАЛІА ЯК РЕЛЯЦІЙНІ ВЛАСТИВОСТІ.	625

**ТЕОРЕТИЧНЕ ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБГРУНТУВАННЯ
СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ЛІОФІЛІЗОВАНОГО ПОРОШКУ ДЛЯ
ПРИГОТУВАННЯ ІН'ЄКЦІЙНОГО РОЗЧИНУ ОТРУТИ БДЖОЛИНОЇ**

ТИХОНОВ О.І.

*Лауреат Державної премії України в галузі науки і техніки,
Заслужений діяч науки і техніки України,
Академік Української АН, доктор фармацевтичних наук, професор,
професор кафедри косметології і ароматології
Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна*

ЯРНИХ Т.Г.

*Лауреат Державної премії України в галузі науки і техніки,
Заслужений діяч науки і техніки України,
Академік Української АН, доктор фармацевтичних наук, професор,
Завідуюча кафедрою технології ліків
Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна*

ШПИЧАК О.С.

*Академік Української АН, доктор фармацевтичних наук, професор,
професор кафедри аптечної технології ліків
Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна*

СКРИПНИК-ТИХОНОВ Р.І.

*Начальник відділення медичного постачання (регіону), капітан медичної
служби, кандидат фармацевтичних наук
Військово-медичний клінічний центр Північного регіону, м. Харків*

В сучасних умовах онкологічні захворювання залишаються однією з найпоширеніших причин летальних наслідків серед населення більшості країн світу. Патологія онкозахворювань має не лише соціальне значення, але й

потребує обов'язкового вирішення на державному рівні [1]. Незважаючи на ефективну фармакотерапевтичну роль хіміотерапії при лікуванні раку різної етіології, більшість антинеопластичних препаратів спричиняють токсичну дію безпосередньо на здорові клітини організму, а генотоксичний ефект хіміотерапевтичних препаратів призводить до генерування вторинних злоякісних пухлин [2].

У цьому аспекті особливої уваги заслуговують нові лікарські субстанції з продуктів бджільництва [3]. Численні компоненти отрути бджолої (ОБ) стимулюють та зміцнюють організм у цілому, а разом з тим і його захисні та відновні функції. Тривале вживання такої природної сировини підвищує опір організму до онкопатологій, стимулює роботу імунної системи [4]. Отрута бджолої, як сировина, є дуже нестійкою сполукою, тому створення лікарського засобу (ЛЗ) на її основі потребує розробки щадної технології приготування [5].

З метою створення та організації промислового виробництва ЛЗ на основі ОБ необхідно було розробити оптимальну технологію одержання лікарського препарату, яка б забезпечила збереження фізико-хімічних, біофармацевтичних, фармако-технологічних, фармакологічних та інших властивостей протягом не менше 2-х років. Такий технологічний прийом, як ліофілізація, забезпечує довготривале зберігання ЛЗ і використовується для отримання стабільних ліофілізованих порошоків, зокрема, для приготування розчинів для ін'єкцій (наприклад, антибіотиків та ін.) [6].

Ліофілізація є перспективним технологічним прийомом для забезпечення стабільності ЛЗ, але в кожному конкретному випадку потребує науково-експериментального підходу. Враховуючи вищезазначене актуальною є розробка науково-практичних підходів і впровадження у фармацевтичне виробництво ЛЗ протипухлинної та імуностимулюючої дії на основі ОБ, що є певним вирішенням проблеми лікування хворих з послабленим імунітетом та мієлосупресією, викликаною цитостатичною терапією.

Необхідність створення ЛЗ для ін'єкцій на основі ОБ зумовлена тим, що ОБ містить близько 40 БАР, які є надзвичайно ефективними у лікуванні різних захворювань [4, 7]. Основний АФІ в ОБ – мелітин, який у поєднанні з іншими складовими частинами ОБ стимулює імунну систему та прискорює процес відновлення уражених тканин. Хімічні процеси, викликані дією ОБ, стимулюють викид у кров гормону кортизону, а також особливих речовин (допамін, серотонін і норадреналін), кожен з яких може допомогти полегшити біль і повернути колишню рухливість суглобів, ушкоджених артритом [4, 7, 8]. Крім того, ОБ може бути використана як імуностимулятор для лікування пухлинних захворювань [4, 7].

Основним етапом експериментальних досліджень було отримання розчину для ін'єкцій з метою подальшої його ліофілізації. Концентрація розчинів з ОБ була обрана на основі літературних даних і проведених попередніх фармакологічних досліджень і становила у перерахунку на мелітин 1 мг/мл, яка відповідає терапевтичній концентрації АФІ в аналогічних препаратах на основі ОБ [9–11].

При розробці готової ЛФ – ліофілізату ОБ по 1 мг у флаконах більш детально вивчали умови проведення процесу ліофілізації. Технологічні дослідження з розробки режиму ліофілізації виконувались на базі лабораторії кріовакуумного консервування біологічних субстратів при Тернопільському державному медичному університеті імені І. Я. Горбачевського та при Тернопільській обласній станції переливання крові та ПАТ «Фармстандарт-Біолік» (м. Харків).

Заморожування розчину – перша стадія процесу ліофілізації, від якого багато в чому залежить ефективність всього процесу. Наприкінці стадії заморожування близько 70-90 % вихідної вологи знаходиться у замороженому стані, а кількість, що залишилася знаходиться в адсорбованому вигляді. Температура заморожування, швидкість кристалізації і ступінь охолодження – важливі фактори, що впливають на загальний час сушіння та якість продукту. На підставі фізичних і хімічних властивостей продукту можна оптимізувати

алгоритм дій при заморожуванні з метою досягнення найбільш ефективних результатів ліофілізації, особливо таких, як висока якість препарату і тривалість сушки [12, 13].

Для розробки режиму ліофілізації спочатку вивчали умови заморожування розчину на основі ОБ. Послідовно проводили визначення температури та способу заморожування розчину; вивчення впливу тривалості заморожування на якість кінцевого продукту. При розробці технології ліофілізації препарату на основі ОБ необхідно для встановлення певної температури заморожування розчину визначити евтектичну температуру, що має конкретне значення для кожної речовини [14].

Нами був використаний термічний спосіб визначення евтектичної температури, як найбільш простий. В основі даного способу лежить фіксування температури зразка, який заморожений нижче евтектичної точки в процесі повільного відтавання. На кривій вимірювання температури матеріалу при досягненні евтектичною точки утворюється плато, відповідне часу, коли тепло, яке надходить ззовні, не призводить до підвищення температури, а витрачається на плавлення льоду при даній евтектичній «концентрації» розчину. Для заморожування використовували розчин ОБ з концентрацією 1 мг / мл, який розливали по 1 мл в ампули або флакони. Використовуючи термічний метод, встановили точку евтектики розчину на основі ОБ – 5 °С.

У процесі вивчення впливу швидкості заморожування на структуру препарату розчин на основі ОБ розливали по 1 мл в ампули або у флакони і заморожували на полиці сублімаційної установки до –50 °С; –60 °С, застосовуючи наступні способи заморожування [6, 14–15]:

1. Повільне (постадійне) заморожування (рис. 1) – препарат завантажували на полиці камери при температурі +20 °С, охолоджували полиці до –20 °С і витримували 2 год. Далі полиці охолоджували від - 20°С до -30 °С і витримували ще 2,5 год, потім знижували температуру полиць від –30 °С до – 40 °С, і витримували ще 2,5 год. Далі температуру знижували до –50 °С і витримували препарат протягом 13 год при даній температурі.

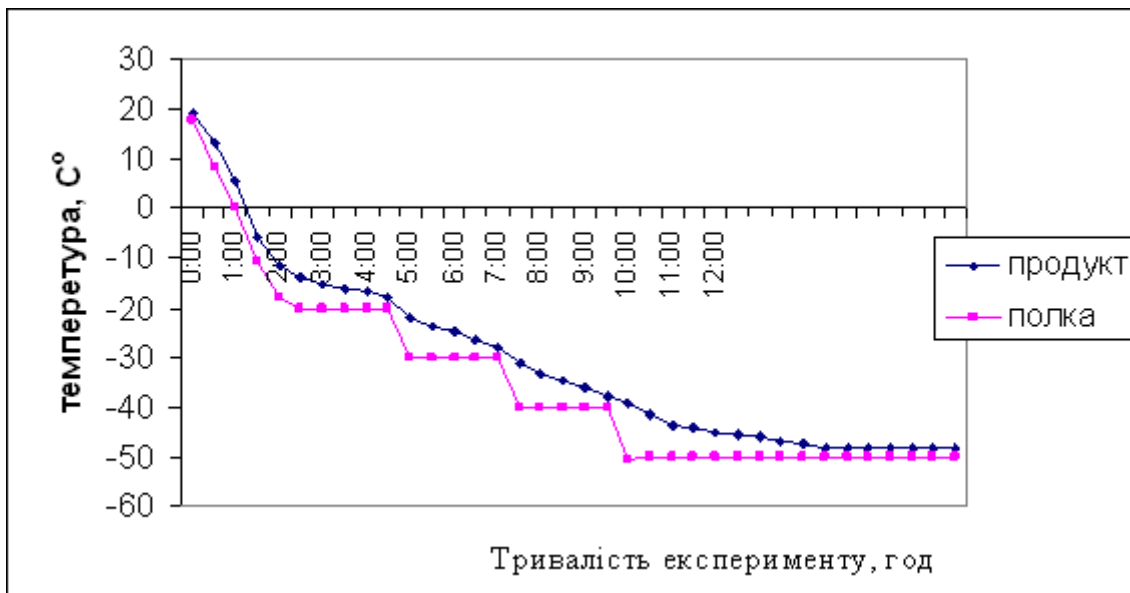


Рис. 1. Кінетична крива повільного заморожування розчину на основі ОБ.

2. Швидке заморожування – препарат завантажували на полиці сублимаційної камери при температурі $+20\text{ }^{\circ}\text{C}$, охолоджували його за 1 год до $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, за 1 год до $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$, за 1 год до $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$, після чого температура препарату досягала $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$, та витримували його при даній температурі протягом 5 год (рис. 2).

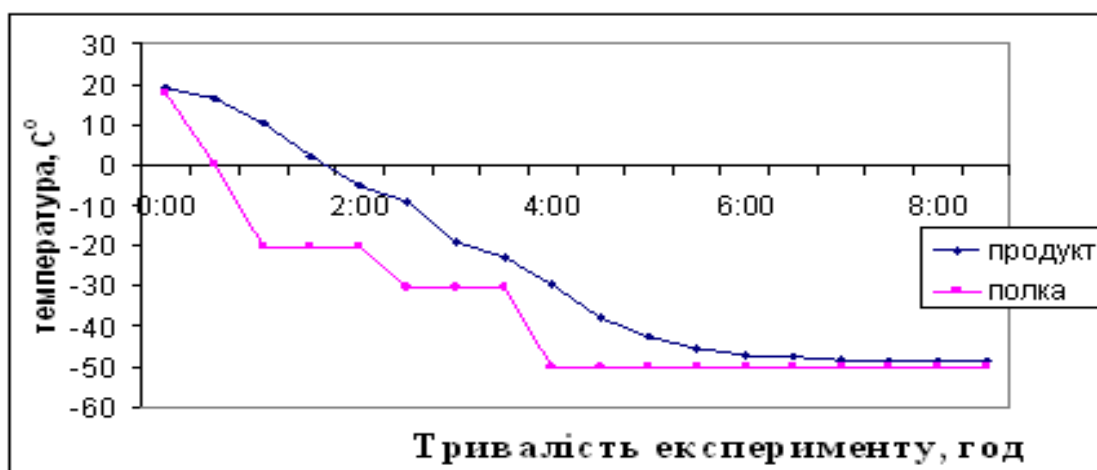


Рис. 2. Кінетична крива швидкого заморожування розчину на основі ОБ.

Оцінку впливу способу заморожування на якість ліофілізату для ін'єкцій ОБ проводили за такими показниками: зовнішній вигляд препарату, прозорість, волога, розчинність, значення рН, кількісний вміст ОБ по мелітину, кількісний

вміст лідокаїну гідрохлориду. Показники якості ліофілізату для ін'єкцій на основі ОБ представлені в табл. 1.

Таблиця 1

Результати вивчення впливу способу заморожування на стабільність ліофілізованого препарату на основі отрути бджолиної

Показники якості	Тривалість зберігання, міс.	Спосіб заморожування	
		повільний	швидкий
Зовнішній вигляд (суха пориста маса білого кольору)	0 (вихідні дані)	суха пориста маса білого кольору	суха пориста маса білого кольору
	12	суха пориста маса білого кольору	суха пориста маса білого кольору
Після розчинення у воді для ін'єкцій			
Прозорість (має бути прозорим порівняно з водою Р)	0	прозорий	прозорий
	12	прозорий	прозорий
рН (4,0–6,0)	0	5,50±0,05	5,55±0,06
	12	5,40±0,04	5,45±0,04
Розчинність (легко розчинний в 1 мл протягом 1 хвилини)	0	відповідає	відповідає
	12	відповідає	відповідає
Вологість (не більше 4,0 %)	0	2,60±0,02	2,62±0,03
	12	2,62±0,01	2,63±0,02
Кількісний вміст ОБ в перерахунку на мелітин, мг/мл (0,90–1,10)	0	0,96±0,04	0,97±0,03
	12	0,96±0,02	0,96±0,03
Кількісний вміст лідокаїну гідрохлориду, мг/мл (0,45–0,55)	0	0,49±0,03	0,50±0,02
	12	0,48±0,03	0,49±0,02

Примітка. Кількість вимірів n = 5; P = 95 %.

Ліофілізацію ЛЗ проводили в сублімаційній установці ТГ–50 [12, 16, 17]. Для оптимізації технологічного процесу та отримання якісного препарату вивчали вплив швидкості підігріву продукту, тривалість сублімаційного сушіння і температури досушування. Розчин ОБ дозували по 1 мл у флакони ємністю 5 мл (товщина шару становила 9-10 мм) і піддавали швидкому

заморожуванню. Після цього проводили сублимаційне сушіння замороженого розчину ОБ, використовуючи при цьому наступні режими:

Режим 1. Полиці витримували при температурі $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ і мінімальному тиску в камері (4,0-6,0 Па) протягом 4 год, далі їх нагрівали від $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ до $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ зі швидкістю $3\text{ }^{\circ}\text{C} / \text{год}$. Потім полиці нагрівали від $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ до $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ зі швидкістю $20\text{ }^{\circ}\text{C} / \text{год}$, а від $+10\text{ }^{\circ}\text{C}$ до $+22\text{ }^{\circ}\text{C}$ зі швидкістю $4\text{ }^{\circ}\text{C} / \text{год}$. Після досягнення препаратом температури $+22\text{ }^{\circ}\text{C}$ (мінімальний тиск в камері 4,0 Па) його витримували при даній температурі протягом 4 год. Ліофілізація тривала 41 год (рис. 3).

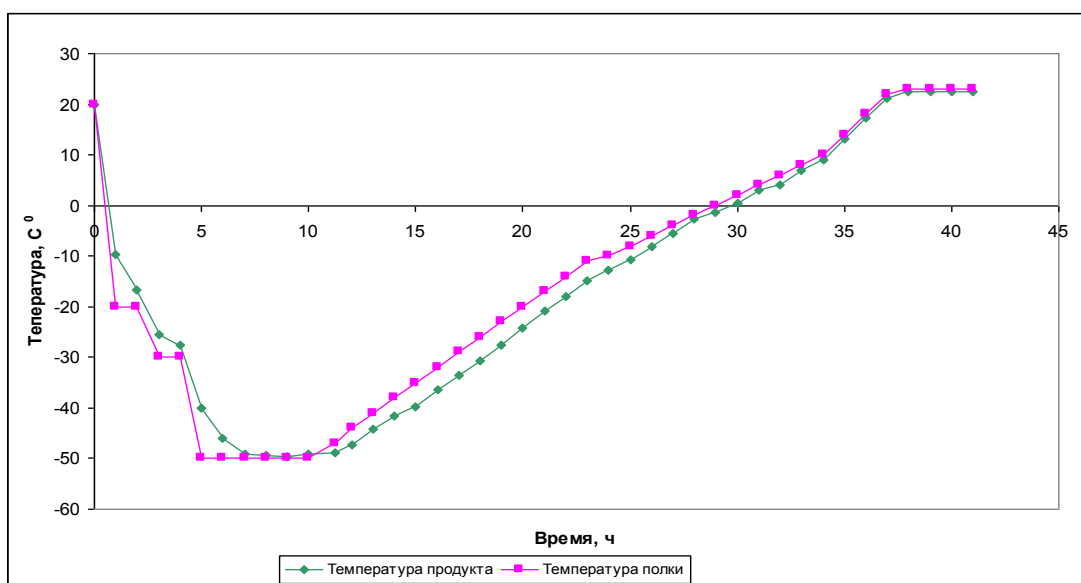


Рис. 3. Кінетична крива ліофілізації розчину ОБ відповідно режиму № 1.

Режим 2. Полиці витримували при температурі $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ і мінімальному тиску в камері (4,0-6,0 Па) протягом 4 год, далі їх нагрівали від $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ до $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ зі швидкістю $6\text{ }^{\circ}\text{C} / \text{год}$. Потім полиці нагрівали від $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ до $+50\text{ }^{\circ}\text{C}$ зі швидкістю $30\text{ }^{\circ}\text{C} / \text{год}$, а від $+5\text{ }^{\circ}\text{C}$ до $+15\text{ }^{\circ}\text{C}$ зі швидкістю $2\text{ }^{\circ}\text{C} / \text{год}$. Далі полиці нагрівали від $+15\text{ }^{\circ}\text{C}$ до $+22\text{ }^{\circ}\text{C}$ зі швидкістю $3\text{ }^{\circ}\text{C} / \text{год}$. Після досягнення препаратом температури $+22\text{ }^{\circ}\text{C}$ (мінімальний тиск в камері 4,0 Па) його витримували при даній температурі протягом 4 год. Ліофілізація тривала 33 год (рис. 4).

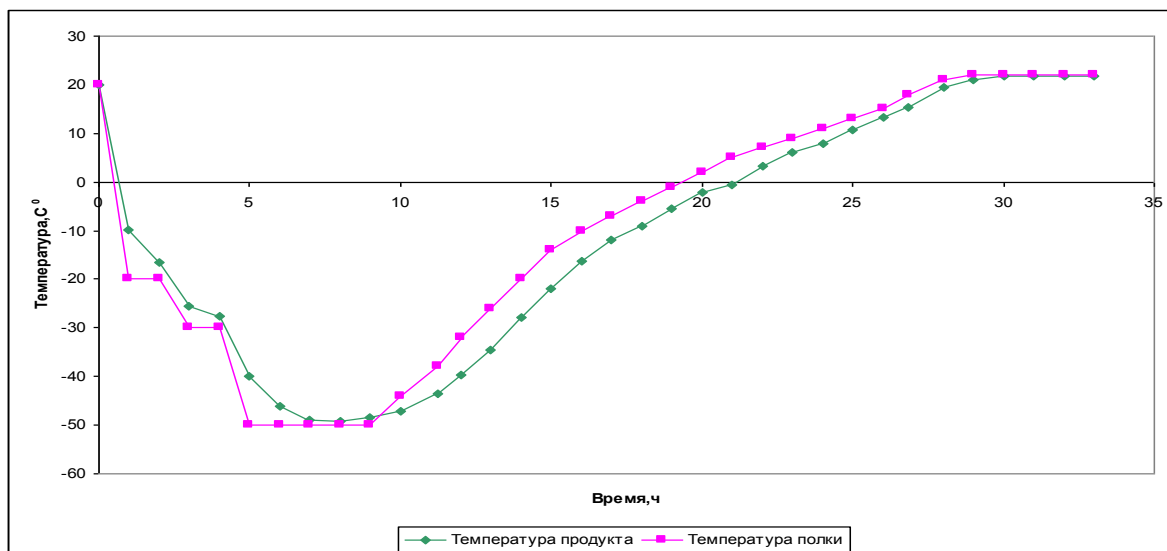


Рис. 4. Кінетична крива ліофілізації розчину ОБ відповідно режиму № 2.

Режим 3. Полиці витримували при температурі $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ і мінімальному тиску в камері (4,0-6,0 Па) протягом 4 год, далі їх нагрівали від $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ до $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ зі швидкістю $10\text{ }^{\circ}\text{C} / \text{год}$. Потім полиці нагрівали від $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ до $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ зі швидкістю $5\text{ }^{\circ}\text{C} / \text{год}$, а від $+10\text{ }^{\circ}\text{C}$ до $+22\text{ }^{\circ}\text{C}$ – зі швидкістю $10\text{ }^{\circ}\text{C} / \text{год}$. Після досягнення препаратом температури $+22\text{ }^{\circ}\text{C}$ (мінімальний тиск в камері 4,0 Па) його витримували при цій температурі протягом 4 год. Ліофілізація тривала 26 год (рис. 5).

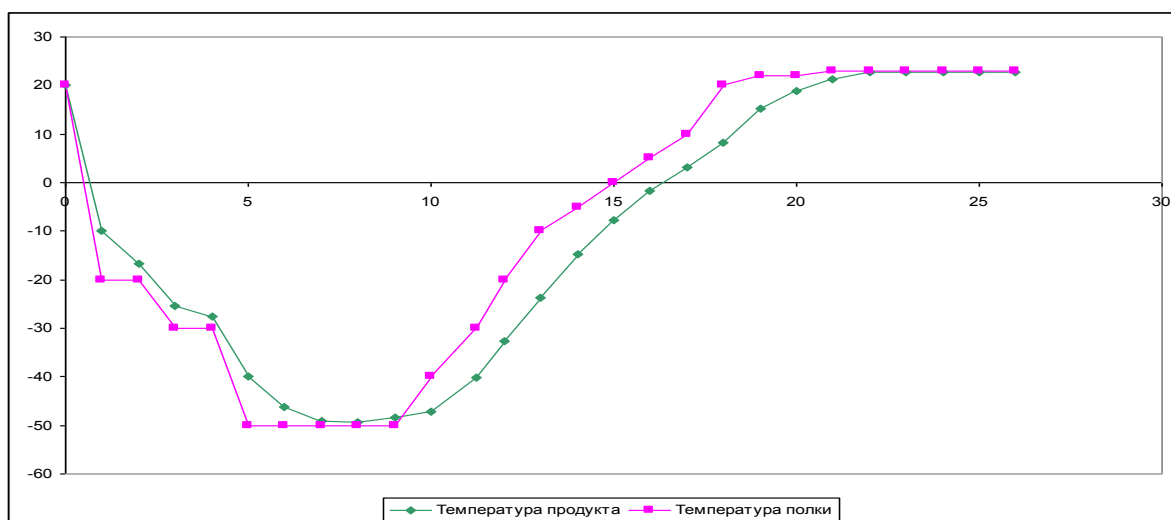


Рис. 5. Кінетична крива ліофілізації розчину ОБ відповідно режиму № 3.

Режим 4. Полиці витримували при температурі $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ і мінімальному тиску в камері (4,0-6,0 Па) протягом 4 год, далі їх нагрівали від $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ до $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ зі швидкістю $4\text{ }^{\circ}\text{C} / \text{год}$. Потім полиці нагрівали від $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ до $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ зі швидкістю $2\text{ }^{\circ}\text{C} / \text{год}$, а від $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ до $+22\text{ }^{\circ}\text{C}$ зі швидкістю $5\text{ }^{\circ}\text{C} / \text{год}$. Після досягнення препаратом температури $+22\text{ }^{\circ}\text{C}$ (мінімальний тиск в камері 4,0 Па) його витримували при цій температурі протягом 4 год. Ліофілізація тривала 33 год (рис. 6).

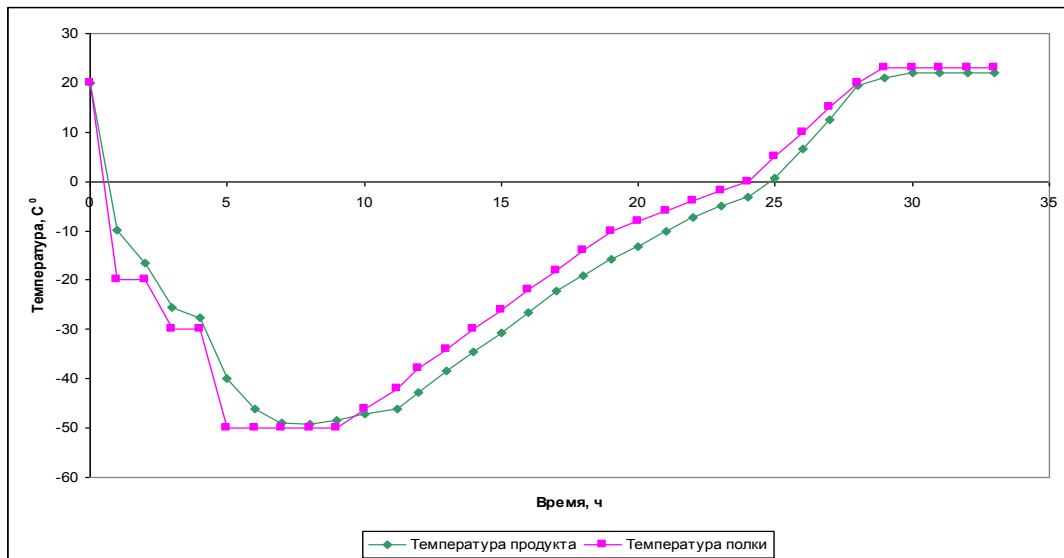


Рис. 6. Кінетична крива ліофілізації розчину ОБ відповідно режиму № 4.

Після завершення процесу сушіння вакуум в сублімаційній камері гасили чистим азотом, пропущеним через стерильний фільтр з розміром пор $0,22\text{ мкм}$. Флакони з препаратом вивантажували зі сублімаційної камери, закривали пробками і обкатували алюмінієвими ковпачками.

За результатами проведених досліджень препарат відповідав показникам якості: опис (колір, пористість, однорідність), розчинність у воді, прозорість і значення рН після розчинення в 1 мл води для ін'єкцій, втрата у масі при висушуванні [10].

При аналізі отриманих даних був обраний оптимальний режим ліофілізації, при якому можна отримувати препарат на основі ОБ відповідний всім заданим параметрам якості (табл. 2).

Результати впливу різних режимів ліофілізації на якість препарату

Режим сушки	Опис	Розчинність	Залишкова вологість, %	Прозорість
№ 1	Суха щільна маса білого кольору	Розчинний в 1мл води для ін'єкцій протягом 3 хв.	2,0	прозорий
№ 2	Суха пориста маса білого кольору	Розчинний в 1мл води для ін'єкцій протягом 5 хв.	3,0	прозорий
№ 3	Неоднорідна пориста маса	Розчинний в 1мл води для ін'єкцій протягом 5 хв, розчин мутний	3,8	непрозорий
№ 4	Суха пориста маса білого кольору	Легкорозчинний в 1мл води для ін'єкцій протягом 1 хв.	2,6	прозорий

Таким чином, нами розроблено режим ліофілізації розчину для ін'єкцій на основі ОБ при швидкому заморожуванні напівпродукту та при режимі № 4. Обраний режим вимагає меншого часу сушіння, тобто менших енерговитрат з отриманням продукту відповідної якості та з найменшою втратою у масі – 2,6 %.

За результатами досліджень розроблено, затверджено та опубліковано Укрмедпатентінформ МОЗ України інформаційний лист «Технологія виготовлення ліофілізованого препарату для ін'єкцій» та упроваджено в роботу аптек: ПАТ «Аптеки Запоріжжя», м. Запоріжжя; ТОВ «Аптека № 9», м. Харків.

На основі проведених нами досліджень було розроблено та апробовано у промислових умовах технологію отримання ЛЗ «Апікаїн-Р», ліофілізат для приготування розчину для ін'єкцій по 1 мг у скляних флаконах на 5 мл.

Технологічний процес одержання ЛЗ включає наступні стадії [18–20]: санітарна підготовка виробництва; підготовка первинного пакування; приготування і фільтрація розчину; наповнення флаконів розчином;

ліофілізація; герметизація флаконів; контроль на механічні вклучення та інші види браку; маркування та пакування флаконів.

Приготування та ліофілізацію розчину на основі ОБ відпрацьовували на промислових установках сублімаційної сушки ТГ–50 в умовах підприємства ПАТ «Фармстандарт-Біолік», м. Харків». В промислових умовах проводилась оптимізація критичних параметрів технологічного процесу.

Процес виробництва ЛЗ «Апікаїн-Р» здійснюється у приміщеннях із класами чистоти С, (зона А), D, які визначаються за максимально припустимим вмістом механічних часток і мікроорганізмів у повітрі робочої зони. У класі чистоти С здійснюються процеси приготування розчинів, у класі С (А) проводять фільтрацію, наповнення флаконів розчинами, ліофілізацію та герметизацію. У приміщеннях класу чистоти D проводять підготовку первинного пакування (миття, сушіння і стерилізацію флаконів, пробок та ковпачків), перегляд флаконів із препаратом на механічні вклучення, маркування та пакування флаконів у пачки, або коробки.

Приготування розчину для ЛЗ «Апікаїн-Р» здійснюють у реакторі з нержавіючої сталі, оснащеним якірною мішалкою і паровою сорочкою для підігріву й охолодження вмісту реактора. З установки водопідготовки води для ін'єкцій по трубопроводу самопливом у реактор заливають близько 70 л води для ін'єкцій по мітці на мірному склі реактора при температурі (80 ± 5) °С. При подачі в парову сорочку реактора холодної води, охолоджують воду для ін'єкцій у реакторі до температури (25 ± 5) °С. Включають мішалку реактора та завантажують у нього відважені на вагах розраховану кількість натрію хлориду та маніту, перемішують на протязі 10–15 хвилин. Одночасно проводять барботацію розчину, подаючи в реактор інертний газ (азот). Потім додають розраховану кількість ОБ та розраховану кількість лідокаїну гідрохлориду, перемішують на протязі 15–20 хвилин. Після повного розчинення відключають мішалку і доводять об'єм розчину до позначки на мірному склі 80,0 л водою для ін'єкцій, включають мішалку і перемішують протягом 5–10 хв.

Після приготування розчину проводять відбір проби на аналіз перед фільтрацією та наповненням у флакони за наступними показниками: прозорість, кольоровість, рН, кількісний вміст. Згідно зі специфікацією до МКЯ розчин має бути прозорим, кольоровість не перевищувати Y5, рН від 4,0 до 6,0; вміст в 1 мл препарату: ОБ (у перерахуванні на мелітин) – 0,90 мг до 1,10 мг, лідокаїну гідрохлориду – 0,45 мг до 0,55 мг [10].

Після одержання позитивних результатів аналізу розчин передають на фільтрацію через систему фільтрів за допомогою інертного газу азоту. Діаметр пор послідовних фільтруючих елементів складає 0,45 мкм та 0,22 мкм. Підготовлену систему для фільтрації перевіряють на герметичність.

Приготовлений розчин ЛЗ з реактора під тиском азоту 0,6 МПа, через нижній зливний кран подається через систему фільтрації у проміжний збірник чистого розчину. Після 15–20 хв з початку фільтрації відбирають пробу фільтрованого розчину для контролю на відсутність механічних включень неозброєним оком у світлі електролампи 60 Вт на чорно-білому екрані. Механічні включення у фільтрованому розчині повинні бути відсутні.

Розчинник зі збірника розчину подається на установку для наповнення флаконів розчином. У процесі виробництва використовують флакони із скла марки УСП–1 місткістю 5 мл, пробки із гумової суміші марки 52-599/І та ковпачки алюмінієві типу К–2–14. Підготовку флаконів проводять наступним чином: флакони набирають у спеціальні касети, в яких вони потрапляють на установку для миття флаконів, де відмивають внутрішню та зовнішню поверхні флаконів водою очищеною. Остаточне промивання здійснюється водою для ін'єкцій, профільтрованою через фільтр. Вимиті флакони в касетах подають на сушку та стерилізацію в сушильну шафу.

Пробки миють в машині. Промивають водою очищеною. Сушку і стерилізацію пробок здійснюють у стерилізаторі паровому. Простерилізовані пробки контролюють на стерильність. Мийку ковпачків проводять в машині окремо з пробками. Промивають водою очищеною. Сушку і стерилізацію

ковпачків здійснюють у стерилізаторі паровому. Простерилізовані ковпачки контролюють також на стерильність.

Перед початком наповнення налагоджують машину для наповнення на відповідний об'єм розчину у флаконі. Встановлюють необхідну дозу наповнення на заданий об'єм (1 мл). Після заповнення системи розчином перевіряють дозу наповнення об'ємним способом за допомогою шприца. Стерильні флакони в касетах подають до машини на дозуючий пристрій установки. Наповнені флакони за допомогою передаточного диску збирають у спеціальні касети, в яких їх подають в камеру ліофільної установки.

Ліофілізацію проводять в установках сублімаційної сушки типу ТГ-50. Спочатку проводять заморожування продукту. Препарат завантажували на полиці камери при температурі від +20 °С, охолоджували полиці до -20 °С і витримували 1 год. При заморожуванні продукту застосовували розроблений нами метод швидкого заморожування № 2.

Після повного циклу заморожування препарату включали підігрів полиць від -50° С до -10 °С зі швидкістю 4 °С/г. При сушінні використовували розроблений нами спосіб № 4. Процес сушіння продовжувався 33 год. Після досягнення атмосферного тиску в камері, касети з препаратом вивантажують і передають на операцію укупорки і герметизації флаконів.

Флакони з ліофілізатом закривають попередньо підготовленими стерильними гумовими пробками на столі для укупорки і герметизують алюмінієвими ковпачками на установці. Обтисненні флакони подають на стіл для перегляду якості обтиснення та інші види браку. Відбирається проба для аналізу вологості, рН розчину, середньої маси. рН розчину знаходиться в межах від 4,0 до 6,0, втрата в масі при висушуванні (вологість) не більше 4,0 %, середня маса контейнера від 0,0266 – 0,0326 г.

Наступною стадією є контроль на механічні включення та інші види браку (цілісність флаконів, герметичність, якість укупорки). Для контролю на механічні включення відбирають 5-10 флаконів від серії і розчиняють фільтрованою водою для ін'єкцій в кількості 1 мл. Перегляд флаконів з

розчином проводиться неозброєним оком у світлі електролампи 60 Вт на чорно-білому екрані на столі для перегляду.

Флакони передають для етикетування на машину, де на флакони наклеюють етикетки, виготовлені типографським способом з паперу етикетного. Номер серії та термін придатності препарату на етикетку наносять методом тиснення на цьому ж автоматі. По 5 флаконів із препаратом поміщають у блістер. Блістер разом з інструкцією із застосування поміщають у пачку з картону хром-ерзац на пакувальному столі. Проводять відбір проби на відповідність готового продукту вимогам МКЯ за всіма показниками. Після одержання задовільних результатів аналізу, продукцію з аналітичним паспортом направляють на склад готової продукції.

Результати проведених досліджень показали, що розроблений ЛЗ «Апікаїн-Р» за запропонованою нами технологією за всіма показниками відповідає вимогам ДФУ. Лікарський препарат «Апікаїн-Р» внесено до перспективного плану розвитку виробництва ПАТ «Фармстандарт-Біолік», м. Харків.

ВИКОРИСТАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Маркова М. В., Піонтковська О. В., Кужель І. Р. Стан та перспективи розвитку сучасної психоонкології // Український Вісник психоневрології – 2012. – Том 20, Вип. 4 (73) – С. 86-91.
2. Desai P. Stress spectrum disorders in oncology / P. Desai, A. Ronson // Current Opinion in Oncology. – 2008. – Vol. 20. – Issue 4. – P. 378–385.
3. Current status of the apipreparation the national university of pharmacy / A. I. Tikhonov, O. S. Shpychak, R. I. Skrypnik–Tkhonov et al. // Modern directions in chemistry, biology, pharmacy and biotechnology: International scientific congress, 29 September–2 October 2015. – Lviv, 2015 – P. 190–195.

4. Яд пчелиный в фармации и медицине (теория, технология, медицинское применение) : моногр. / А. И. Тихонов, Л. И. Бондарчук, С. А. Тихонова и др. ; под ред. А. И. Тихонова. – Х. : Оригинал, 2010. – 280 с.
5. Florea A. Bee Venom Induced In Vivo Ultrastructural Reactions Of Cells Involved In The Bone Marrow Erythropoiesis And Of Circulating Red Blood Cells / A. Florea, C. Craciun // *Microscopy and Microanalysis*. – 2013. – Vol. 19, № 2. – P. 123–127.
6. Kasper J. C. The freezing step in lyophilization: Physico–chemical fundamentals, freezing methods and consequences on process performance and quality attributes of biopharmaceuticals / J. C. Kasper, W. Friess // *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. – 2011. – Vol. 78. – P. 248–263.
7. Jad pszczeli w farmacji i medycynie (teoria, technologia, zastosowanie lecznicze) / A. I. Tichonow, L. I. Bodnarczuk, S. A. Tichonowa et al. ; pod redakcja A.I. Tichonowa. – Myslenice : Aripol–Farma, 2011. – 240 s.
8. Тихонов, А. И. Состояние и перспективы создания лекарственных препаратов на основе продуктов пчеловодства / А. И. Тихонов, Т. Г. Ярных, О. С. Шпичак // *Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики : зб. наук. ст.* – Запоріжжя : вид-во ЗДМУ, 2006. – Т. 2, Вип. XV. – С. 275–280.
9. Скрипник-Тихонов Р. І. Технологія розчинів отрути бджолоїної різної концентрації / Р. І. Скрипник-Тихонов, П. С. Сирота // *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії : матеріали I Міжнар. наук.–практ. інтернет–конф., м. Харків, 7–8 листоп. 2014 р.* – Х. : НФаУ, 2014. – С. 157–158.
10. Скрипник-Тихонов Р. І. Фізико-хімічні дослідження розчину для ін'єкцій отрути бджолоїної / Р. І. Скрипник-Тихонов, Г. Б. Юр'єва // *Актуальні питання створення нових лікарських засобів : матеріали всеукр. наук.–практ. конф. студ. та молодих вчених, присвяч. 140–річчю з дня народж. д–ра фармац. та хім. наук, проф. Миколи Овксентійовича Валяшка, м. Харків, 21–22 квіт. 2011 р.* – Х., 2011. – С. 224–225.

11. Skrypnik–Tichonov R. I. Application of high fragments for fluids in progress chromatography methods for determining the quality of bee venom / R. I. Skrypnik–Tichonov, Syrota P. S. // Topical issues of new drugs development : abstracts of international scientific and practical conference of young scientists and student, April 23, 2015. – Kh. : Publishing Office NUPh, 2015. – P. 223.
12. Филиппо Назо. Основы сублимационной сушки // ВОС Edwards Pharmaceutical Systems : Междунар. конф. – М., 2005. – С. 2–47.
13. Aurelie H. Sublimation kinetics during freeze–drying of pharmaceutical protein formulation / H. Aurelie, A. Julien, V. Severine // Drying Technology. – 2007. – Vol. 25, № 4–6. – P. 753–758.
14. Вибір оптимальних режимів фільтрації та заморожування для ліофілізованого препарату на основі бджолоїної отрути / Р. І. Скрипник-Тихонов, П. С. Сирота, О. І. Тихонов та ін. // Фармац. журн. – 2015. – № 3. – С. 45–52.
15. Kamath L. Practical Technologies for Lyophilization / L. Kamath // Genetic Engineering & Biotechnology News. – 2006. – Vol. 26, № 20. – P. 1–4.
16. Бахтин И. А. Совершенствование процесса сублимационного высушивания лекарственных препаратов : автореф. дис. канд. фармац. наук. / И. А. Бахтин. – Пермь, 2012. – 26 с.
17. Нежута А. А. Разработка научно-обоснованных режимов сублимационной сушки биопрепаратов / А. А. Нежута // Биотехнология. – 2001. – № 6. – С. 59–67.
18. Губин М. М. Современный технологический комплекс для изготовления стерильных растворов в аптеках / М. М. Губин, С. З. Умаров // Фармация. – 2006. – № 2. – С. 25–29.
19. Моисеева, Е. В. Влияние технологического процесса на качество инфузионных растворов / Е. В. Моисеева // Фармация. – 2005. – № 2 – С. 20–24.
20. Технология и стандартизация лекарств : сб. науч. тр. – Х. : ИГ «РИРЕГ», 2000. – Т. 2. – С. 369–373.