

[https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-4\(1\)-105-109](https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-4(1)-105-109)
УДК 615.242.017



Оригинальная статья / Research article

Исследование противовоспалительной активности новых лекарственных форм с ацизолом

А. Л. Голованенко[✉], И. П. Рудакова, Е. С. Березина, И. В. Алексеева, Е. И. Молохова

ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России), 614990, Россия, г. Пермь, ул. Полевая, д. 2

[✉] Контактное лицо: Голованенко Анна Леонидовна. E-mail: annagolovanenko@yandex.ru

ORCID: А. Л. Голованенко – <https://orcid.org/0000-0002-1781-353X>; И. П. Рудакова – <https://orcid.org/0000-0003-2227-8313>;
Е. С. Березина – <https://orcid.org/10000-0002-4122-2414>; И. В. Алексеева – <https://orcid.org/0000-0003-4357-5974>;
Е. И. Молохова – <https://orcid.org/0000-0003-0334-8590>.

Статья поступила: 14.10.2022 Статья принята в печать: 29.11.2022 Статья опубликована: 27.12.2022

Резюме

Введение. Поражение твердых тканей зуба, сопровождающееся воспалительными процессами, остается на сегодняшний день актуальной медицинской и социальной проблемой для населения. Воспалительные процессы являются причиной острых болей и нередко приводят к утрате зубов, что приносит ощутимый ущерб эстетическому и функциональному состоянию зубочелюстной системы. Несмотря на большое количество созданных к настоящему времени препаратов, методик их применения, поиск и апробация новых средств для профилактики и лечения заболеваний полости рта не теряет свою актуальность и востребованность в практическом здравоохранении.

Цель. Целью данного исследования являлось изучение противовоспалительной активности новых стоматологических лекарственных форм с ацизолом.

Материалы и методы. Для исследования использовали серийные образцы гелей и пленок с активной фармацевтической субстанцией – ацизол бис-(1-винилимидазол)цинкдиацетат (ФС 000286 191211.2011, ООО «Макиз-Фарма», Россия, 101218, срок хранения 3 года); осново- и гелеобразующие компоненты – Na-KMЦ С75 (ТУ 2231-002-50277563-2000, ООО «База химической продукции «Югреактив», Россия, 151119, срок хранения 3 года), глицерол (ФС.2.2.0006.15 «Глицерин», АО «Купавнареактив», Россия, 082019, срок хранения 3 года), вода очищенная (ФС.2.2.0020.18 «Вода очищенная»), нипагин (ООО «Альфа-Вета.ком», Россия, 092018, срок хранения 3 года), нипазол (ООО «ЭКОХИМ-ИННОВАЦИИ», Россия, 071518, срок хранения 3 года). Исследования проведены на модели каррагенинового отека при наружном нанесении исследуемых лекарственных форм ацизола, модифицированной с учетом специфики лекарственных форм.

Результаты и обсуждение. Острую воспалительную реакцию вызывали субплантарным введением в заднюю лапу крысы 0,1 мл 1 % раствора каррагенина. Увеличение объема стопы, свидетельствующее о развитии отека, оценивали онкометрически до и через 3 часа после введения флогогенного агента. Исследуемые объекты в количестве 0,3 г наносили на кожу стопы за 0,5 часа до введения каррагенина. Статистическую обработку проводили по методу Стьюдента с использованием программного обеспечения Microsoft Office Excel 2010 Professional. На основе полученных результатов определяли эффект торможения воспаления в процентах к контрольному уровню. О наличии противовоспалительного действия судили по выраженности торможения воспалительной реакции. Если этот показатель был больше 30 %, результат учитывался как положительный.

Заключение. Установлено, что пленки и гель обладают противовоспалительным эффектом, обнаруженным на модели каррагенинового отека. Полученные результаты указывают на целесообразность проведения дальнейших фармакологических исследований и дают возможность рекомендовать гель и пленки в качестве эффективного средства для профилактики и лечения заболеваний полости рта.

Ключевые слова: гель, пленки, ацизол, противовоспалительная активность, каррагениновый отек

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. А. Л. Голованенко – обзор литературы, идея и дизайн исследования, написание текста статьи. И. П. Рудакова – экспериментальные исследования, сбор и обработка данных. И. В. Алексеева – окончательная научная редакция. Е. С. Березина – статистическая обработка результатов. Е. И. Молохова – редактирование текста.

Финансирование. Исследование проведено при финансовой поддержке Пермского научно-образовательного центра «Рациональное использование», 2022 год.

Для цитирования: Голованенко А. Л., Рудакова И. П., Березина Е. С., Алексеева И. В., Молохова Е. И. Исследование противовоспалительной активности новых лекарственных форм с ацизолом. *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2022;11(4-1):105-109. [https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-4\(1\)-105-109](https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-4(1)-105-109)

Study of the Anti-inflammatory Activity of New Dosage Forms with Acyazol

Anna L. Golovanenko[✉], Irina P. Rudakova, Elena S. Berezina, Irina V. Alekseeva, Elena I. Molokhova

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Perm State Pharmaceutical Academy" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2, Poleyaya str., Perm, 614990, Russia

[✉] Corresponding author: Anna L. Golovanenko. E-mail: annagolovanenko@yandex.ru

ORCID: Anna L. Golovanenko – <https://orcid.org/0000-0002-1781-353X>; Irina P. Rudakova – <https://orcid.org/0000-0003-2227-8313>;
Elena S. Berezina – <https://orcid.org/10000-0002-4122-2414>; Irina V. Alekseeva – <https://orcid.org/0000-0003-4357-5974>;
Elena I. Molokhova – <https://orcid.org/0000-0003-0334-8590>.

Received: 14.10.2022 Revised: 29.11.2022 Published: 27.12.2022

© Голованенко А. Л., Рудакова И. П., Березина Е. С., Алексеева И. В., Молохова Е. И., 2022

© Golovanenko A. L., Rudakova I. P., Berezina E. S., Alekseeva I. V., Molokhova E. I., 2022

Abstract

Introduction. The defeat of hard tissues of the tooth, accompanied by inflammatory processes, remains today an urgent medical and social problem for the population. Inflammatory processes cause acute pain and often lead to loss of teeth, which causes significant damage to the aesthetic and functional state of the dental system. Despite the large number of drugs created to date, methods for their use, the search and testing of new drugs for the prevention and treatment of diseases of the oral cavity does not lose its relevance and relevance in practical healthcare.

Aim. The purpose of this study was to study the anti-inflammatory activity of new dental dosage forms with Acyzol.

Materials and methods. Serial samples of gels and films with an active pharmaceutical substance – acyzol bis-(1-vinylimidazole)цинкдиацетат (ФС 000286 191211.2011, LLC "Makiz-Pharma", Russia, 101218, shelf life 3 years) were used for the study; basic and gel-forming components – Na-KMTs C75 (ТУ 2231-002-50277563-2000, LLC "Chemical Products Base "Yugreaktiv", Russia, 151119, shelf life 3 years), glycerol (ФС.2.2.0006.15 "Glycerin", JSC "Kupavnareaktiv", Russia, 082019, shelf life 3 years), purified water (ФС.2.2.0020.18 "Purified water"), nipagin (LLC "Alfa-Veta.com", Russia, 092018, shelf life 3 years), nipazol (LLC "ECOHEM-INNOVATION", Russia, 071518, shelf life 3 years). The studies were carried out on a model of carrageenan edema during external application of the studied dosage forms of Acyzol, modified taking into account the specifics of the dosage forms.

Results and discussion. An acute inflammatory reaction was induced by subplantar injection of 0.1 ml of a 1 % solution of carrageenin into the hind paw of a rat. An increase in the volume of the foot, indicating the development of edema, was assessed oncometrically before and 3 hours after the administration of the phlogogenic agent. The studied objects in the amount of 0.3 g were applied to the skin of the foot 0.5 hours before the introduction of carrageenan. Statistical processing was carried out according to Student's method using Microsoft Office Excel 2010 Professional software. Based on the results obtained, the effect of inflammation inhibition was determined as a percentage of the control level. The presence of anti-inflammatory action was judged by the severity of inhibition of the inflammatory response. If this indicator was more than 30 %, the result was taken into account as positive.

Conclusion. It has been established that the films and the gel have an anti-inflammatory effect, which was found in the model of carrageenan edema. The results obtained indicate the feasibility of further pharmacological studies and make it possible to recommend the gel and films as an effective tool for the prevention and treatment of oral diseases.

Keywords: gel, films, Acyzol, anti-inflammatory activity, carrageenan edema

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. Anna L. Golovanenko – literature review, idea and design of the study, writing the text of the article. Irina P. Rudakova – experimental research, data collection and processing. Irina V. Alekseeva – the final scientific edition. Elena S. Berezina – statistical processing of the results. Elena I. Molokhova – text editing.

Funding. The study was carried out with the financial support of the Perm Scientific and Educational Center "Rational Subsoil Use", 2022.

For citation: Golovanenko A. L., Rudakova I. P., Berezina E. S., Alekseeva I. V., Molokhova E. I. Study of the anti-inflammatory activity of new dosage forms with acyzol. *Drug development & registration*. 2022;11(4–1):105–109. (In Russ.) [https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-4\(1\)-105-109](https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-4(1)-105-109)

ВВЕДЕНИЕ

Поражение твердых тканей зуба, сопровождающееся воспалительными процессами, остается на сегодняшний день актуальной медицинской и социальной проблемой для населения. Воспалительные процессы являются причиной острых болей и нередко приводят к утрате зубов, что приносит ощутимый ущерб эстетическому и функциональному состоянию зубочелюстной системы. Несмотря на большое количество созданных к настоящему времени препаратов, методик их применения, поиск и апробация новых средств для профилактики и лечения заболеваний полости рта не теряет свою актуальность и востребованность в практическом здравоохранении.

На кафедре фармацевтической технологии ПГФА в результате комплекса научно – экспериментальных исследований разработаны пленки и гель с ацизолом, представляющим собой растворимое соединение цинка с высокой биологической доступностью. Лекарственные препараты, содержащие цинк в ионизированном состоянии, обладают активностью против образования минерализованных зубных отложений, способствуют их удалению и тем самым снижают риск развития кариеса и воспалительных процессов в полости рта [1–5].

Цель

Целью данного исследования являлось изучение противовоспалительной активности новых стоматологических лекарственных форм с ацизолом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалы

Активная фармацевтическая субстанция (АФС): ацизол бис-(1-винилимидазол)цинкдиацетат (ФС 000286 191211.2011, ООО «Макиз-Фарма», Россия, 101218 срок хранения 3 года).

Осново- и гелеобразующий компонент: Na-KMЦ C75 (ТУ 2231-002-50277563-2000, ООО «База химической продукции «Югреактив», Россия, 151119, срок хранения 3 года).

Вспомогательные вещества: глицерол (ФС.2.2.0006.15 «Глицерин», АО «Купavnareaktiv», Россия, 082019, срок хранения 3 года), вода очищенная (ФС.2.2.0020.18 «Вода очищенная»).

Консерванты: нипагин (ООО «Альфа-Вета.ком», Россия, 092019, срок хранения 3 года) и нипазол (ООО «ЭКОХИМ-ИННОВАЦИИ», Россия, 071519, срок хранения 3 года).

Оборудование: аналитические весы HR-150AG (AND, Япония); термометр лабораторный стеклянный ТЛС-5 (0–100 °С, № 00364).

Методы

Оценка противовоспалительной активности лекарственных форм (ЛФ) проведена в опытах на животных, полученных из питомника «Андреевка» Московской области которые содержались в типовой виварии с естественным 12-часовым светотемновым циклом, при температуре воздуха 20 ± 2 °С. Питание осуществлялось в соответствии с нормами кормов для экспериментальных животных с неограниченным доступом к воде с помощью специальных поилок для грызунов. Предварительно производился санитарно-химический и бактериологический анализ воды.

Исследование проводилось на нелинейных крысах обоего пола, половозрелых, массой 200–250 г, на модели острого воспалительного отека, вызванного субплантарным введением в заднюю лапу крысы 0,1 мл 1 % водного раствора каррагинена [6, 7].

Увеличение объема стопы, свидетельствующее о развитии отека, оценивали онкометрически до введения и через 3 часа после введения каррагинена. Гель и пленки массой 0,3 г наносили на кожу стопы за 0,5 часа до введения каррагинена. Для проведения исследований сформированы группы животных: 1 группа – животным на поверхность задней лапы наносили пленки (предварительно смоченные в воде очищенной до состояния размягчения); 2 группа – животным на поверхность задней лапы наносили гель; 3 группа – контроль, интактные животные, 4 группа – животным на поверхность задней лапы наносили ЛФ – плацебо, 5 группа – животным на поверхность задней лапы наносили препарат сравнения гель «Метрогил Дента» (UNIQUE PHARMACEUTICAL Laboratories Индия). Статистическую обработку проводили по методу Стьюдента с использованием программного обеспечения Microsoft Office Excel 2010 Professional.

Противовоспалительный эффект оценивали по уменьшению отека, выраженного в процентах к контролю. Расчет производили по следующему алгоритму:

1. Рассчитывали прирост объема лапы через 3 часа после индукции воспаления по отношению к собственному фоновому значению: $\Delta V = V_{\text{фон}} - V$ через 3 часа после введения каррагинена.
2. Рассчитывали среднее значение ΔV по группе (М).
3. Рассчитывали долю изменения объема лапы по отношению к аналогичному показателю контрольной группы («чистый контроль»), выраженную в процентах: $(M/M_{\text{контрольной группы}}) \times 100$ %.

На основе полученных результатов определяли эффект торможения воспаления в процентах к контрольному уровню. О наличии противовоспалительного действия судили по выраженности торможе-

ния воспалительной реакции. Если этот показатель был больше 30 %, результат учитывался как положительный.

Исследование одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России (протокол № 3 от 18.04.2022 г.).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате комплекса проведенных экспериментальных исследований на кафедре фармацевтической технологии ПГФА разработаны составы новых стоматологических ЛФ с ацизолом – геля и пленок, предложена их рациональная технология, определены показатели качества, проведена стандартизация, включая валидацию аналитических методик активной фармацевтической субстанции (АФС) и установлен предварительный срок хранения. Определена фармацевтическая доступность АФС из ЛФ информативным, быстрым и простым в исполнении кондуктометрическим методом. Исследована стабильность ЛФ при хранении и выбран упаковочный материал, позволяющий сохранить показатели качества в пределах нормы [8–11].

В качестве АФС в разработанных геле и пленках использован ацизол – бис-(1-винилимидазол)цинк-диацетат впервые синтезированный в Иркутском институте органической химии Сибирского отделения академии наук в качестве антидота угарного газа – оксида углерода. Доклинические исследования ацизола проведены на базе ФГУП Институт токсикологии ФМБА России (г. С-Петербург) с учетом современных требований к качеству, эффективности и безопасности лекарственных препаратов. Установлено, что «Ацизол» не нарушает деятельность основных адаптационных систем организма и активность ферментов, не оказывает неблагоприятного воздействия на репродуктивную функцию, не обладает сенсibiliзирующим и мутагенным действием, безопасен при контакте с кожей и слизистыми оболочками. Клинические исследования, проведенные в Московском государственном медико-стоматологическом университете, показали, что при применении «Ацизол» отсутствует изменение вкусовой чувствительности и раздражающее действие в отношении мягких тканей ротовой полости, не происходит окрашивание тканей полости рта и повышение чувствительности зубов. Установлено, что при аппликационном способе применения препарат оказывает противовоспалительное действие, укрепляет десны, уменьшает кровоточивость, нормализует микроциркуляцию в тканях десны, ускоряет репаративные процессы в слизистой оболочке полости рта и костной ткани, повышает проникновение кальция из слюнной жидкости в эмаль, входящий в состав цинк способен выступать в качестве замены ионов кальция, оказывает влияние на усиление пролиферации одонтобластов, проявляет умеренные антибактериальные и противовоспалительные свойства, оказывая ингибирующее

влияние на микробную биопленку, как одного из ключевых факторов возникновения воспалительных заболеваний тканей пародонта. В ходе изучения фармакологической активности ацизола сделан вывод о его широком спектре применения, обусловленного уникальным сочетанием катиона цинка и лиганда винилимидазола. Установленные эффекты указывают на перспективность применения ацизола в составе ЛФ для профилактики и лечения заболеваний полости рта [1, 2].

В продолжение исследований по разработке новых стоматологических ЛФ с ацизолом на кафедре физиологии ПГФА проведено определение их противовоспалительной активности. В основе выбранного метода лежит оценка прироста объема воспаленной, путем введения флогогенного агента, стопы крысы.

Исследования выполнены с соблюдением международных принципов Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным, принципов гуманности, изложенных в директиве Европейского Сообщества (86/609/ЕС), «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных», «Биоэтических правил проведения исследований на человеке и животных». Содержание животных проводилось в соответствии с правилами, принятыми в Европейской конвенции по защите позвоночных животных (Страсбург, 1986 г.), а также соответствовало правилам лабораторной практики (GLP) и Приказу МЗ РФ № 199 н от 01.04.2016 г. «Правила надлежащей лабораторной практики».

Результаты определения противовоспалительной активности ЛФ представлены в таблице 1.

Введение флогогенного агента вызывает существенное увеличение объема стопы животных. Прирост объема достигает 76,6 % и этот результат принят за контрольный. Применение ЛФ с ацизолом по-разному отражается на степени развития каррагенинового отека. Пленки с ацизолом уменьшают прирост объема

стопы у крыс до 27,0 %, то есть в 2,8 раза по сравнению с контрольным результатом, при использовании геля этот показатель снижается до 19,6 %, то есть в 3,9 раза. Эффективность препарата сравнения геля «Метрогил Дента» также оказалась достаточно высокой, при его применении торможение воспалительной реакции составило 45,1 %. ЛФ-плацебо не проявили противовоспалительной активности, показатель торможения процесса составляет лишь 3,9 %.

Таким образом, по сравнению с контрольными результатами выраженность воспалительного отека при применении всех ЛФ уменьшается и является статистически значимой ($p < 0,001$). Противовоспалительная активность геля на основе ацизола оказалась статистически значимо большей по сравнению с эффективностью препарата сравнения, его использование позволяет получить максимальное торможение воспалительной реакции до 74,4 %. В пленках из-за более прочных структурированных межмолекулярных пространств обеспечивается существенное пролонгирование проникновения ионов цинка в ткани, в связи с этим торможение развития воспалительного отека менее выражено, чем у геля.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследованные новые стоматологические ЛФ с ацизолом проявили противовоспалительную активность на модели каррагенинового воспаления. Полученные результаты указывают на целесообразность проведения дальнейших фармакологических исследований и дают возможность рекомендовать гель и пленки в качестве эффективного средства для профилактики и лечения заболеваний полости рта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабаниязов Х.Х., Трофимов Б.А., Нечипоренко С.П. Опыт изучения фармакологических свойств ацизола в эксперименте и клинике. *Вестник восстановительной медицины*. 2008;5:7–11

Таблица 1. Противовоспалительная активность геля и пленок с ацизолом при наружном нанесении

Table 1. Anti-inflammatory activity of the gel and films with Acyzol when applied externally

Лекарственная форма Dosage form	Прирост объема стопы через 3 часа, % Increase in foot volume after 3 hours, %	Торможение реакции через 3 часа, % Reaction inhibition after 3 hours, %
Пленки Films	27,0 ± 6,8 $p < 0,001$	64,8
Гель Gel	19,6 ± 5,3* $p < 0,001$	74,4
Лекарственная форма – плацебо Dosage form – placebo	73,6 ± 9,8 $p > 0,05$	3,9
Препарат сравнения – «Метрогил дента» Comparator drug – «Metrogyl denta»	42,1 ± 9,9 $p < 0,001$	45,1
Контроль The control	76,6 ± 7,2	

Примечание. p – уровень статистической значимости различий в сравнении контролем. * Статистическая значимость различий в сравнении с гелем «Метрогил Дента».

Note. p – is the level of statistical significance of differences in comparison with the control. * Statistical significance of differences in comparison with the gel "Metrogyl Dent".

2. Бобр И. С., Бабаниязов Х. Х., Дмитриева Л. А. Клиническая эффективность ацизола в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита. *Микроэлементы в медицине*. 2010;11(1):47–52.
3. Baehni P. C., Takeuchi Y. Anti-plaque agents in the prevention of biofilm-associated oral diseases. *Oral Dis*. 2003;9:23.
4. Orbak R., Kara C., Özbek E., Tezel A., Demir T. Effects of zinc deficiency on oral and periodontal diseases in rats. *Journal of Periodontal Research*. 2007;42(2):138–143.
5. Хоменко Л. А., Биденко Н. В., Остапко Е. И. Современные средства экзогенной профилактики заболеваний полости рта. Киев: Книга Плюс; 2001. 208 с.
6. Миронов А. Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Москва: Гриф и К; 2012. 944 с.
7. Голованенко А. Л., Рудакова И. П., Алексеева И. В., Березина Е. С., Новикова В. В. Исследование противовоспалительной активности новых лекарственных форм для лечения кариеса дентина. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2018;2(23):58–60.
8. Голованенко А. Л., Березина Е. С. Разработка лекарственных форм реминерализующего действия с ацизолом. *Вестник Пермской государственной фармацевтической академии*. 2019;24:59–62.
9. Захарова А. А., Березина Е. С., Голованенко А. Л. Разработка методик испытания на подлинность и количественного определения ацизола в пленках для реминерализации эмали. *Вестник Пермской государственной фармацевтической академии*. 2019;23:149–150.
10. Шарнина Е. Е., Голованенко А. Л., Березина Е. С. Валидация аналитических методик определения ацизола в пленках. *Вестник Пермской государственной фармацевтической академии*. 2020;25:141–142.
11. Березина Е. С., Голованенко А. Л., Чукурнева Д. А. Исследования по стандартизации геля с ацизолом. *Вестник Пермской государственной фармацевтической академии*. 2021;27:11–13.

REFERENCES

1. Babanijazov H. H., Trofimov B. A., Nechiporenko S. P. The experience of studying the pharmacological properties of acizole in an experiment and clinic. *Bulletin of regenerative medicine*. 2008;5:7–11. (In Russ.)
2. Bobr I. S., Babanijazov H. H., Dmitrieva L. A. Clinical efficacy of acizole in the complex treatment of chronic generalized periodontitis. *Trace elements in medicine*. 2010;11(1):47–52. (In Russ.)
3. Baehni P. C., Takeuchi Y. Anti-plaque agents in the prevention of biofilm-associated oral diseases. *Oral Dis*. 2003;9:23.
4. Orbak R., Kara C., Özbek E., Tezel A., Demir T. Effects of zinc deficiency on oral and periodontal diseases in rats. *Journal of Periodontal Research*. 2007;42(2):138–143.
5. Homenko L. A., Bidenko N. V., Octapko E. I. Modern remedies for exogenous prophylaxis of diseases of the oral cavity. Kiev: Kniga Pljuc; 2001. 208 p. (In Russ.)
6. Mironov A. N. Guidelines for conducting preclinical studies of drugs. Moscow: Grif and K; 2001. 208 p. (In Russ.)
7. Golovanenko A. L., Rudakova I. P., Alekseeva I. V., Berezina E. S., Novikova V. V. Study of the anti-inflammatory activity of new dosage forms for the treatment of dentine caries. *Drug development & registration*. 2018;2(23):58–60. (In Russ.)
8. Golovanenko A. L., Berezina E. S. Development of dosage forms of remineralizing action with acyzol. *Bulletin of the Perm State Pharmaceutical Academy*. 2019;24:59–62. (In Russ.)
9. Zakharova A. A., Berezina E. S., Golovanenko A. L. Development of methods for testing the authenticity and quantitative determination of acyzol in films for enamel remineralization. *Bulletin of the Perm State Pharmaceutical Academy*. 2019;23:149–150. (In Russ.)
10. Sharnina E. E., Golovanenko A. L., Berezina E. S. Validation of analytical procedures for the determination of acyzol in films. *Bulletin of the Perm State Pharmaceutical Academy*. 2020;25:141–142. (In Russ.)
11. Berezina E. S., Golovanenko A. L., Chukurneva D. A. Acizole gel standardization studies. *Bulletin of the Perm State Pharmaceutical Academy*. 2021;27:11–13. (In Russ.)