

1 – ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), 117216, Россия, г. Москва, ул. Грина, 7

2 – ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова» (МГУ им. М.В. Ломоносова), 119991, Россия, г. Москва, Ленинские горы, 1, стр. 3

3 – ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН), 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

4 – ФГБОУ ВО «Московский технологический университет» (МИТХТ), 119454, Россия, Москва, пр. Вернадского, 78

1 – Federal State Budget Scientific Institution «All-Russian Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants» (FGBNU VILAR), 7, Green str., Moscow, 117216, Russia

2 – Federal State Educational Institution of Higher Education «Moscow State University named after MV Lomonosov» (Moscow State University), 1, p. 3, Lenin Hillsst., Moscow, 119991, Russia

3 – Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Russian Peoples' Friendship University» (RUDN), 6, Maclay str., Moscow, 117198, Russia

4 – Federal State Educational Institution of Higher Education «Moscow Technological University» (MITHT), 78, Vernadsky str., Moscow, 119454, Russia

* адресат для переписки:
E-mail: mizina-pg@yandex.ru

ОПТИМИЗАЦИЯ РЕОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИДКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ ПРИ РАЗРАБОТКЕ СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ СПРЕЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЛОСТИ РТА

П.Г. Мизина^{1,3*}, С.М. Левачев², П.М. Масесе³, А.В. Панов⁴,
А.Е. Харлов², Н.В. Сугак², Д.О. Шаталов⁴

Резюме. Теоретически обоснованы и экспериментально определены вязкость и адгезивные свойства экспериментальных составов жидких лекарственных форм в виде мицеллярного раствора и микроэмульсии с растительными экстрактами эвкалипта прутовидного (эвкалимин) и эхинацеи пурпурной (эстифан) с целью создания спрея. Доказано, что разработанные жидкие лекарственные формы являются мукоадгезивными, что дает возможность оказывать пролонгированное действие на поверхности слизистой полости рта.

Ключевые слова: вязкость, адгезия, эвкалимин, эстифан.

OPTIMIZATION OF THE RHEOLOGICAL PARAMETERS OF PILOT LIQUID DOSAGE FORMS IN THE DEVELOPMENT OF SPRAY PREPARATION AND TECHNOLOGY FOR ORAL CAVITY DISEASES TREATMENT

P.G. Mizina^{1,3*}, S.M. Levachev², P.M. Masese³, A.V. Panov⁴, A.E. Harlov², N.V. Sugak², D.O. Shatalov⁴

Abstract. Theoretically substantiated and experimentally determined viscosity and adhesive properties of the experimental compositions of the liquid formulation with plant extracts of Eucalyptus (evkalimin) and Echinacea purpurea (estifan). It proved that are designed mucoadhesive pharmaceutical compositions that might provide a sustained action on the surface of the oral mucosa.

Keywords: viscosity, adhesive, evkalimin, estifan.

ВВЕДЕНИЕ

Разработка лекарственных форм для лечения воспалительно-деструктивных заболеваний полости рта и глотки, которые занимают в настоящее время до 90% инфекционной патологии [1], является актуальной. Известно, что используемые для таких случаев препараты антибиотиков вызывают микробиологический дисбаланс в ротовой полости, что приводит к грибковой суперинфекции [2]. Поэтому является необходимыми поиск новых активных ингредиентов и лекарственных форм, лишенных указанных недостатков.

Использование растительных экстрактов в технологии лекарственных форм для ЛОР-практики является целесообразным, так как они легче переносятся, значительно реже вызывают побочные эффекты и, как правило, не обладают кумулятивными свойствами [3].

Причем акцент исследователей в последнее время направлен на сочетание

в одной лекарственной форме ингредиентов с антимикробной, противовоспалительной и иммуностимулирующей активностью, что позволяет оказывать на пораженную слизистую полости рта комплексное лечебное воздействие [4], а также добиваться коррекции состояния местного иммунитета и повышения сопротивляемости слизистых оболочек [5, 6]. Предпочтительными лекарственными формами для нанесения на слизистую полости рта являются спреи [7], обеспечивающие препарату высокую степень биологической доступности за счет большей площади контакта с биологическими тканями [8].

В связи с вышеизложенным целью работы явилось изучение возможности создания жидкой лекарственной формы – спрея с растительными экстрактами, обладающего адгезивными свойствами для обеспечения пролонгированного антимикробного, противовоспалительного и иммуностимулирующего действия.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объекты исследования

В качестве объектов исследования выбраны экспериментальные жидкие лекарственные формы (ЖЛФ) в виде мицеллярного раствора [9] и микроэмульсии [10] с растительными экстрактами эвкалипта прутовидного (эвкалимин) [11] и эхинацеи пурпурной (эстифан) [12]. Выбор их в качестве активных фармацевтических субстанций обусловлен высокой антимикробной активностью эвкалимина в отношении грамположительных бактерий *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus anthracoides*, *Corynebacterium diphtheriae*, его безопасностью и лечебным эффектом при осложнениях, вызванных антибиотико- и химиотерапией [13], и противовоспалительным и иммуностимулирующим действием эстифана, активизирующего неспецифичную резистентность организма.

Для придания лекарственным формам необходимых свойств (вязкость, адгезия и др.) при разработке их составов использованы вспомогательные вещества из разных групп:

- мукоадгезивные высокомолекулярные соединения (ВМС) [14, 15]: альгинат натрия (*Natrium alginate*) (АН, ФСП 42-0372-3392-06, Россия) и метилцеллюлоза (*Methylcellulose*) (МЦ-100, Benecel A15C Pharm, Великобритания, соответствует USP);
- поверхностно-активные вещества (ПАВ): твин-20 (сорбитанмонолаурат) (OLEON, Бельгия, БН 404030001, соответствует EP, USP), твин-80 (полисорбат-80, OLEON, Бельгия, НП OE50226X01, соответствует EP) и соевый лецитин (ТУ 9146-006-576002012, ООО «Амурагроцентр»);
- нипагин (*Nipaginum*) [16].

Все водные растворы готовили на воде очищенной (ФС 2.2.0020.15) [17].

Методы исследования

Определение адгезии [18] растворов полимеров и композиций на их основе проводили на анализаторе текстуры Brookfield CT3 (США) с программным обеспечением. Для выполнения анализа испытуемый образец тонким слоем наносили на предметный столик с помощью прибора COATMASTER 510 (ERICHSEN, Германия). Начальная толщина слоя жидкости (пленки) составляла 1,0 мм. Полученные результаты измерения заносили в таблицу и проводили их статистическую обработку.

Анализатор текстуры Brookfield CT3 внесен в Госреестр средств измерения Российской Федерации.

Адгезивные свойства ЖЛФ напрямую связаны с ее вязкостью. Реологические свойства (кривые течения, вязкость) растворов полимеров определяли методом ротационной вискозиметрии. Измерения проводили на вискозиметре RheoStress 1 (HAAKE,

Германия) с системой «конус – плоскость» ($\varnothing$ конус = 60 мм, $\alpha = 2^\circ$) в CR-режиме со скоростью сдвига $0,003\text{--}1000\text{ с}^{-1}$ при температуре $20\text{ }^\circ\text{C}$, точность поддержания данного значения температуры составляла $0,5\text{ }^\circ\text{C}$. Толщина измерительного зазора составляла для тонкого слоя жидкости (тонкой пленки) $0,050\text{ мм}$, а для характеристики объемных реологических свойств – $0,200\text{ мм}$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для проведения исследований приготовлены экспериментальные составы мицеллярного раствора и микроэмульсии, представленные в таблице 1.

Таблица 1.

Составы ЖЛФ с растительными экстрактами эвкалипта прутовидного (эвкалимин) и эхинацеи пурпурной (эстифан)

Наименование ингредиента	Мицеллярный раствор	Микроэмульсия
Экстракт сухой эвкалипта прутовидного (эвкалимин)	0,1	0,1
Экстракт сухой эхинацеи пурпурной (эстифан)	0,1	0,1
Спирт этиловый 96%	1,0	1,0
Смесь ПАВ: твин-20/ твин-80 (в соотношении 1:4)	0,1	0,1
Лецитин соевый	–	0,1
ВМС (АН или МЦ-100)	2,96	2,96
Нипагин	0,05	0,05
Вода очищенная	95,69	95,59

Для обеспечения устойчивости тонкой пленки, создаваемой ЖЛФ на обрабатываемой поверхности, требуется максимальная вязкость, и в то же время для получения факела распыла спрея необходима минимальная вязкость системы. Эти два фактора и определяют необходимость оптимизации реологических параметров лекарственной формы.

Молекулы АН содержат карбоксильные группы наряду с гидроксильными. В молекулах МЦ часть гидроксильных групп образует простой эфир с метиловым спиртом. Степень их модификации составляет 30–35%. Следовательно, можно ожидать, что эти полимеры будут образовывать на поверхности слизистых тонкие пленки, отличающиеся друг от друга значениями реологических параметров.

Выбор оптимальной концентрации каждого из используемых полимеров проводили в режиме сравнения реологических свойств полученных тонких пленок с параметрами пленки, полученной на основе 4% раствора муцина. Этот гликопротеин был выбран в качестве объекта сравнения, так как он является основным полимерным компонентом слизистых оболочек.

Исследовали реологические свойства двух типов слоев растворов ВМС. Первый тип представлял собой тонкую пленку толщиной 50 мкм. Данная система моделировала поведение тонкой пленки раствора полимера, нанесенного на твердую поверхность. Второй тип представлял собой толстую пленку толщиной 200 мкм, реологические свойства которой рассматривались в качестве объемной характеристики поведения раствора полимера на поверхности слизистой.

При выполнении работы первоначально были получены кривые течения тонкой пленки муцина (рисунок 1).

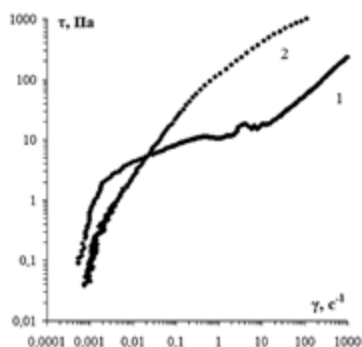


Рисунок 1. Кривые течения тонких пленок, сформированных из 4% раствора муцина (1) и 3,0% раствора МЦ (2) (толщина пленки 50 мкм)

Из данных, представленных на рисунке 1, видно, что тонкая пленка, сформированная из раствора муцина, характеризуется пределом текучести порядка 2,5 Па, то есть при напряжении менее 2,5 Па пленка муцина ведет себя как твердообразное тело. При больших механических нагрузках начинается ее течение, характеризующееся неньютоновским характером. Следовательно, пленка муцина, как и слизистая оболочка, характеризуется упруго-вязким состоянием. Структура такой пленки может быть охарактеризована как гелеобразная.

Пленки, сформированные из 3,0% раствора МЦ-100, во всем исследованном интервале напряжений характеризуются поведением, типичным для неньютоновской жидкости. Причем до значения напряжения порядка 7 Па пленка МЦ-100 имеет меньшие значения, а после – большие значения скорости течения. Таким образом, тонкая пленка МЦ-100, хотя и не представляет собой гель, при малых скоростях деформирования имеет большую вязкость, чем пленка муцина, характеризующаяся гелеобразностью. Поэтому МЦ-100 может обеспечивать эффективную устойчивость тонкой пленки, сформированной из ее раствора, к действию механических сдвиговых напряжений.

На рисунке 2 представлены кривые течения и вязкости растворов МЦ-100 и тонких пленок, сформированных из них.

Все исследованные системы отвечают неньютоновскому типу течения. Таким образом, в интервале концентраций 0,5–4,0% водный раствор МЦ-100 не образует геля. Все системы МЦ-100 (объемные и тонкие пленки) представляют собой вязкие растворы, характеризующиеся аномальным (зависящим от величины скорости течения) значением вязкости. Причем для пленок, имеющих толщину 50 мкм, наблюдаются более высокие значения реологических параметров по сравнению с объемными характеристиками.

На рисунке 3 представлены кривые течения и зависимости вязкости от скорости деформирования растворов АН и тонких пленок, сформированных из них.

Полученные результаты реологических испытаний в системах, содержащих АН, показали ход зависимостей, аналогичный обнаруженным для МЦ-100.

Таким образом, растворы МЦ-100 и АН в исследованном диапазоне концентраций рассматриваются как неньютоновские жидкости. Реологические параметры тонких пленок, сформированных из растворов АН и МЦ-100, в большей степени, чем объемная вязкость растворов, зависят от природы полимера. Для

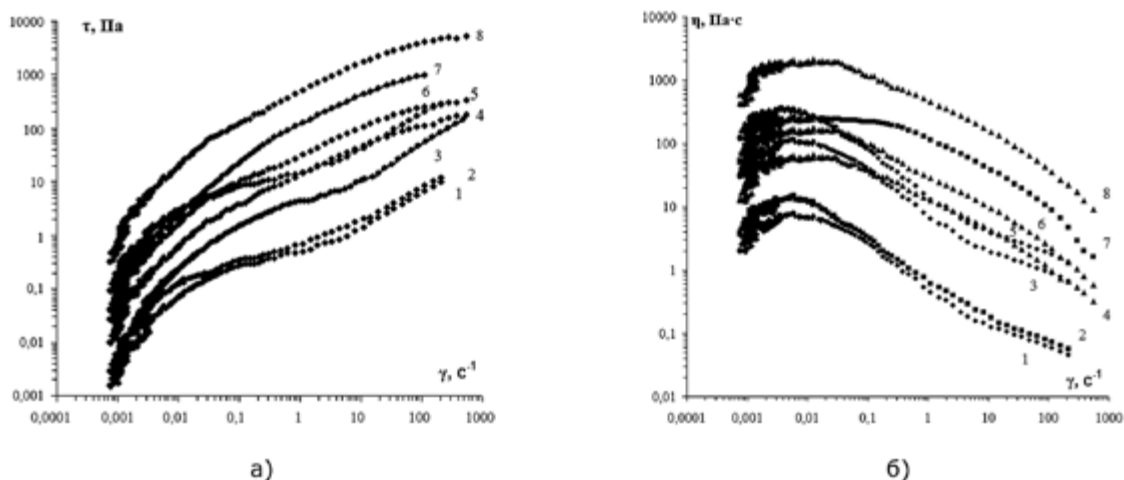


Рисунок 2. Кривые течения (а) и зависимости вязкости от скорости потока (б) растворов МЦ-100 и тонких пленок, сформированных из растворов при различных концентрациях полимера: 0,5% – 1 (пленка 200 мкм), 4 (пленка 50 мкм); 1,5% – 2 (пленка 200 мкм), 6 (пленка 50 мкм); 3,0% – 3 (пленка 200 мкм), 7 (пленка 50 мкм); 4,0% – 5 (пленка 200 мкм), 8 (пленка 50 мкм)

систем, содержащих МЦ-100, вязкость тонких пленок более чем на порядок выше соответствующих значений для систем, полученных на основе АН. Наиболее яркой характеристикой различия реологических свойств исследуемых систем являются максимальные значения вязкости, регистрируемые в диапазоне скоростей деформирования от 0,005 до 0,01 с⁻¹. Более высокие значения вязкости тонких пленок МЦ-100 при низких значениях скорости потока определяются поведением анизометричных молекул МЦ-100 в тонком слое (таблица 2).

Таблица 2.

Зависимость объемной и максимальной вязкости растворов от концентрации МЦ-100 и АН при скорости деформирования тонких пленок 60 с⁻¹

Концентрация полимера, %		η (объемная), Па · с	η (максимальная), Па · с
МЦ	0,5	0,071±0,002	100±15
	1,5	0,089±0,004	110±20
	3,0	0,10±0,02	210±20
	4,0	0,83±0,05	1100±80
АН	0,5	0,026±0,001	10±1
	1,5	0,038±0,002	12±1
	3,0	0,10±0,02	14±2

Представленные результаты показывают, что в интервале концентраций МЦ-100 и АН 1,5–3,0% вязкость растворов при скорости деформирования системы 60 с⁻¹ лежит в пределах 0,038–0,1 Па·с. При увеличении концентрации полимера, как показано для МЦ-100, происходит резкое увеличение объемной вязкости раствора, что может оказать негативное влияние на процесс распыления жидкости.

Следовательно, верхним пределом концентрации полимера, который не оказывает негативного воздействия на процесс распыления ЖЛФ, можно выбрать значение, равное 3%.

В интервале концентраций МЦ-100 и АН в растворах, использованных для формирования тонких пленок, значение максимальной вязкости колеблется в пределах от 10 до 14 и от 100 до 210 Па·с для АН и МЦ-100 соответственно. В исследованных интервалах концентрации растворы полимеров АН и МЦ-100 представляют собой по типу реологического поведения неньютоновские жидкости. Следовательно, ни в тонкой пленке, ни в объеме раствора АН и МЦ-100 не образуют гелей. Значительное повышение вязкости растворов МЦ-100 в тонкой пленке может быть связано с ориентированностью молекул на твердой поверхности.

Таким образом, использование МЦ-100 и АН в составе спрея позволит не только повысить вязкость системы, что важно для регулирования процесса распыления, но и приведет к получению высоковязких тонких пленок. Значение вязкости, близкое к вязкости муцинового слоя слизистых оболочек, – фактор, который открывает возможности создания лекарственных препаратов с необходимой пролонгированностью действия.

При определении адгезии исследуемых образцов в качестве модели поверхности слизистой оболочки выбрана тонкая пленка, полученная из 4% раствора муцина, нанесенная на поверхность стальной пластины (марка стали AISI 304). Муциновый слой, а затем и исследуемые образцы наносили автоматически с помощью COATMASTER 510.

На текстурометре Brookfield CT3 определяли усилия отрыва индентора от тонких пленок, полученных из растворов МЦ-100 и АН, а также лекарственных композиций на их основе в зависимости от концентрации компонентов и их состава.

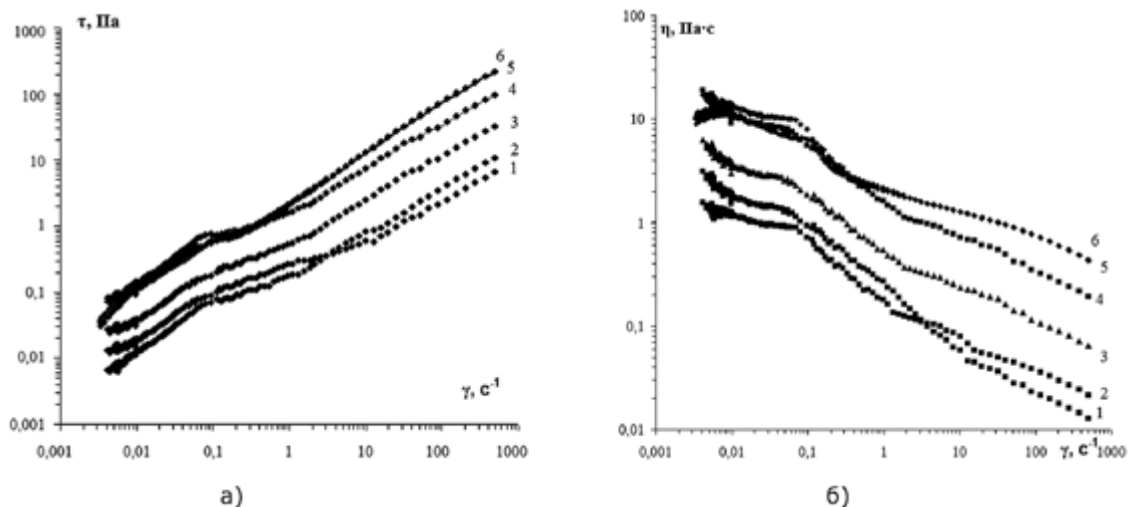


Рисунок 3. Кривые течения (а) и зависимости вязкости (б) от скорости потока растворов АН и тонких пленок, сформированных из растворов при различных концентрациях полимера: 0,5% – 1 (пленка 200 мкм), 4 (пленка 50 мкм); 1,5% – 2 (пленка 200 мкм), 5 (пленка 50 мкм); 3,0% – 3 (пленка 200 мкм), 6 (пленка 50 мкм)

Результаты измерений представлены в таблицах 3 и 4.

Таблица 3.

Результаты определения адгезивных свойств ЖЛФ на основе МЦ-100

Концентрация ингредиентов, %					
МЦ	ПАВ	лецитин	фито-экстракты	нипагин	Р, 10 ³ Па
0,5	0	0	0		3,6±0,3
1,5	0	0	0		5,4±0,5
3,0	0	0	0		6,1±0,2
4,0	0	0	0		8,6±0,8
1,5	0,1	0	0		4,3±0,2
3,0	0,1	0	0		5,5±0,6
4,0	0,1	0	0		7,2±0,3
1,5	0,2	0	0		4,1±0,2
3,0	0,2	0	0		5,7±0,7
4,0	0,2	0	0		7,1±0,4
1,5	0	0,1	0		3,1±0,6
3,0	0	0,1	0		4,8±0,2
4,0	0	0,1	0		6,5±0,3
1,5	0	0,2	0		2,7±0,3
3,0	0	0,2	0		4,3±0,5
4,0	0	0,2	0		5,1±0,7
1,5	0,1	0	0,1	0,05	4,1±0,6
3,0	0,1	0	0,1	0,05	5,8±0,7
4,0	0,1	0	0,1	0,05	7,1±0,8
1,5	0,1	0,1	0,1	0,05	2,8±0,3
3,0	0,1	0,1	0,1	0,05	4,3±0,5
4,0	0,1	0,1	0,1	0,05	6,3±0,8
1,5	0,2	0,2	0,3	0,05	2,1±0,3
3,0	0,2	0,2	0,3	0,05	3,3±0,4
4,0	0,2	0,2	0,3	0,05	4,9±0,5

Как показывают результаты, усилие отрыва индентора от слоя жидкости (пленки), полученной из 4% раствора муцина, составляет величину $(6,8 \pm 0,5) \cdot 10^3$ Па.

Для растворов МЦ-100 и АН при увеличении концентрации полимера наблюдается возрастание величины липкости пленки.

Для АН получены более высокие значения усилия, необходимого для отрыва индентора, чем для систем, содержащих МЦ-100.

Эта зависимость противоположна изменению вязкости растворов и тонких пленок в этих системах. Для МЦ-100 вязкость растворов, особенно тонких пленок, сформированных из них, превышает значения вязкости систем, содержащих АН, при одинаковых концентрациях полимеров в растворах.

Таблица 4.

Результаты определения адгезивных свойств ЖЛФ на основе АН

Концентрация ингредиентов, %					
АН	ПАВ	лецитин	фито-экстракты	нипагин	Р, 10 ³ Па
0,5	0	0	0		5,2±0,4
1,5	0	0	0		7,3±0,6
3,0	0	0	0		8,1±0,8
4,0	0	0	0		8,9±0,7
1,5	0,1	0	0		4,3±0,2
3,0	0,1	0	0		6,5±0,3
4,0	0,1	0	0		8,2±0,5
1,5	0,2	0	0		3,9±0,4
3,0	0,2	0	0		6,7±0,7
4,0	0,2	0	0		8,1±0,8
1,5	0	0,1	0		4,1±0,4
3,0	0	0,1	0		6,8±0,8
4,0	0	0,1	0		7,5±0,6
1,5	0	0,2	0		3,6±0,3
3,0	0	0,2	0		5,7±0,5
4,0	0	0,2	0		6,1±0,3
1,5	0,1	0	0,1	0,05	4,2±0,3
3,0	0,1	0	0,1	0,05	6,8±0,8
4,0	0,1	0	0,1	0,05	8,1±0,7
1,5	0,1	0,1	0,1	0,05	3,9±0,2
3,0	0,1	0,1	0,1	0,05	6,3±0,7
4,0	0,1	0,1	0,1	0,05	7,2±0,6
1,5	0,2	0,2	0,3	0,05	3,2±0,4
3,0	0,2	0,2	0,3	0,05	5,4±0,8
4,0	0,2	0,2	0,3	0,05	5,8±0,5

Введение в раствор ПАВ, и особенно лецитина, приводит к снижению значений усилий, необходимых для отрыва индентора. Полученные результаты показывают, что увеличение содержания гидрофобных компонентов приводит к снижению как величин энергий когезии, так и адгезии раствора к твердой поверхности, связанных с величиной поверхностного натяжения исследуемого раствора.

Более значимые изменения величины липкости, регистрируемые при введении ПАВ и лецитина, происходят в системах с МЦ-100 относительно растворов АН. Такое поведение растворов полимеров объясняется тем, что АН имеет большое количество карбоксильных групп в составе молекулы, определяющих высокий вклад электростатических взаимодействий в энергию адгезионного контакта раствора АН с твер-

дой поверхностью. Таким образом, снижение поверхностного натяжения в растворах АН, более низкая вязкость относительно МЦ-100 в значительной степени нивелируется полярными взаимодействиями между макромолекулами АН и молекулами муцинового слоя.

Увеличение концентрации ПАВ и лецитина в наименьшей степени влияет на липкость растворов АН относительно систем с МЦ-100, что подтверждает роль электростатических взаимодействий в энергетической характеристике адгезионных контактов растворов полимеров с твердой подложкой.

Введение в систему растительных экстрактов (смеси эвкалимина и эстифана) в незначительной мере приводит к снижению липкости пленок. Такое незначительное снижение усилия отрыва индентора от пленки свидетельствует о том, что растительные экстракты находятся внутри мицелл ПАВ или капель микроэмульсии.

Проведенные исследования липкости пленок, полученных на основе растворов МЦ-100, АН и растительных экстрактов, солюбилизированных смесью твин-20/твин-80 и лецитином, показывают, что разработанные лекарственные композиции являются мукоадгезивными [18] и могут обладать пролонгированным действием на поверхности слизистой.

Более низкие значения вязкости тонких пленок, сформированных из растворов АН, компенсируются более высокими значениями липкости, определяемой ионными взаимодействиями макромолекул с материалом поверхности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, адгезию экспериментальным ЖЛФ придает и МЦ-100, и АН в концентрации 3%. Наличие адгезивных свойств позволяет прогнозировать пролонгированное действие препарата и возможность использования низких концентраций активных фармацевтических субстанций.

ЛИТЕРАТУРА

1. А.Ю. Овчинников, В.А. Габедава, И.А. Овчинников. Опыт лечения воспалительных заболеваний ротоглотки // Фарматека. 2007. № 4. С. 48–52.
2. В.В. Гофман. Дисбиотическое состояние слизистой оболочки небных миндалин как локальное проявление системного микроэкологического дисбаланса – основная причина возникновения хронического тонзиллита (аналитический обзор) // Российская оториноларингология. 2014. № 4(71). С. 32–38.
3. С.А. Вичканова. Лекарственные средства из растений. – М., 2009. С. 347–370.
4. Г. Бут. Преимущества назначения комплексных препаратов растительного происхождения для лечения заболеваний ЛОР-органов // Электронный ресурс. URL: <http://www.health-ua.org/archives/health/503.html> (дата обращения 27.03.2015).
5. С.А. Иваничкин. Особенности местного лечения воспалительных заболеваний ЛОР-органов у детей // Вопросы современной педиатрии. 2011. Т. 10. № 6. С. 72–76.
6. В.Р. Гофман. Состояние иммунной системы при острых и хронических заболеваниях ЛОР-органов // Иммунодефицитные состояния / Под ред. Смирнова В.С., Фрейдлин И.С. – СПб.: Фолиант, 2000. С. 163–187.
7. Государственный реестр лекарственных средств. 2013. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> (дата обращения 11.10.2016).
8. К.В. Алексеев, Н.В. Тихонова, Е.В. Блынская, Е.Ю. Карбушева, К.Г. Турчинская, А.С. Михеева, В.К. Алексеев, Н.А. Уваров. Технология повышения биологической и фармацевтической доступности лекарственных веществ // Вестник новых медицинских технологий. 2012. Т. 9. № 4. С. 43–47.
9. K.M. Glenn, S. Moroze, R.M. Pal. Effect of ethylene glycol on the thermodynamic and micellar properties of Tween 40, 60, and 80 // J. Dispersion Sci. Technol. 2005. № 26. P. 79–90.
10. H. Chen, Y. Guan, O. Zhong. Microemulsions based on a sunflower lecithin – Tween 20 blend have high capacity for dissolving peppermint oil and stabilizing coenzyme Q10 // J. Agric. Food Chem. 2015. № 63. P. 983–987.
11. ФС 42-3606-98. Эвкалимин (Eucaliminum) // Государственная фармакопея.
12. ВФС 42-2372-94. Эстифан (Estiphanum) // Государственная фармакопея.
13. О.А.Семкина, Т.А. Сокольская, И.И. Краснюк, В.Ф. Охотникова, Н.М. Крутикова, С.А. Вичканова. Фитопрепарат антимикробного и противовоспалительного действия эвкалимин // Хим.-фарм. журнал. 2006. Т. 40. № 8. С. 52–56.
14. Е.А. Харенко, Н.И. Ларионова, Н.Б. Демина. Мукоадгезивные лекарственные формы // Химико-фармацевтический журнал. 2009. Т. 43. № 4. С. 21–31.
15. M.I. Ugwoke, R.U. Agu, N. Verbeke, R. Kinget. Nasal mucoadhesive drug delivery: background, applications, trends and future perspectives // Adv. Drug Del. Rev. 2005. № 57(11). P. 1640–1665.
16. ФС 42-1460-89. Нипагин (Nipaginum) // Государственная фармакопея.
17. ФС 2.2.0020.15. Вода очищенная (Aquapurificata) // Государственная фармакопея.
18. Е.А. Киржанова, В.В. Хуторянский, Н.Г. Балабушевич, А.В. Харенко, Н.Б. Демина. Методы анализа мукоадгезии: от фундаментальных исследований к практическому применению в разработке лекарственных форм // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2014. № 3(8). С. 66–82.