

УДК 615.454.122

**ИЗУЧЕНИЕ РЕОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ГЕЛЯ
С ЛИМОННИКА КИТАЙСКОГО СЕМЯН CO₂-ЭКСТРАКТОМ****STUDYING OF RHEOLOGICAL PROPERTIES OF GEL FROM A SCHISANDRA
CHINENSIS SEEDS CO₂-EXTRACT****Ю.А. Морозов, М.С. Макиева, Е.В. Морозова, Э.Г. Олисаев
Yu.A. Morozov, M.S. Makieva, E.V. Morozova, E.G. Olisaev***Северо-Осетинский государственный университет имени К.Л. Хетагурова
Россия, 362025, РСО-Алания, г. Владикавказ, ул. Ватутина, д. 44-46**North Ossetian State University after K.L. Khetagurov
Russia, 362025, RSO-Alania, Vladikavkaz, Vatutin St., 44-46**E-mail: moroz52@yandex.ru, makieva-marina@yandex.ru, maychelo@mail.ru, icd@nosu.ru*

Аннотация. В настоящей работе отражены результаты собственных экспериментальных исследований, посвященных изучению основных реологических (структурно-механических) свойств трансдермальной терапевтической системы - геля на «классической» гидрофильной полиэтиленоксидной основе (сплав полиэтиленоксида-400 и полиэтиленоксида-1500) с лимонника китайского семян CO₂-экстрактом. С помощью современного измерительного оборудования – ротационного вискозиметра с цилиндрическим устройством для рассматриваемого трансдермального геля с фитокомпозицией в постоянном температурном режиме 20 °С при различных скоростях сдвига (15 различных скоростей вращения шпинделя) определены такие важные реологические показатели как напряжение сдвига и вязкость; по полученным в ходе эксперимента расчетным данным построены соответствующие кривые: «кривая вязкости» и «кривая течения», показывающие наличие петли гистерезиса и оптимального интервала вязкости; с использованием современных компьютерных программ рассчитана энергия тиксотропии изучаемого образца фитогеля, установлен интервал предела его текучести. Сделано заключение о том, что разработанная мягкая лекарственная форма – трансдермальный гель на гидрофильной основе с лимонника китайского семян CO₂-экстрактом представляет собой «не Ньютонову» жидкость, обладающую выраженными тиксотропными свойствами, характеризующими хорошую намазываемость (удобство и легкость нанесения геля на кожу при применении) и способность геля к фасуемости и экструзии из туб. Помимо этого, на основании рассмотренных реологических показателей можно делать вывод о правильном выборе оптимальной композиции вспомогательных веществ и концентрации исследуемой фитосубстанции, о рациональной технологии получения геля, а также прогнозировать оптимальные режимы хранения для поддержания стабильности предложенного лекарственного препарата на протяжении всего периода его использования.

Resume. In the present work reflects the results of our own experimental research on the study of basic rheology (structural-mechanical) properties of transdermal therapeutic system - gel «classic» hydrophilic poliatilenaksidna basis (an alloy of polyethylene oxide-400 and polyethylene oxide-1500) from Schisandra chinensis seeds CO₂-extract. With the help of modern measuring equipment – rotational viscometer with a cylindrical device for examining transdermal gel with phytocomposition in a constant temperature regime of 20 °C at different shear rates (15 different speeds of spindle rotation) identified such important rheological properties like shear stress and viscosity; according to the obtained in the experiment, calculated data, built the associated curves: the «curve of viscosity» and «flow curve», showing the presence of a hysteresis loop and the optimal range of viscosity; with the use of modern computer programs calculated the energy of thixotropy of the studied sample of fitogeli, the interval is the limit of fluidity. Concluded that the developed soft dosage form is a transdermal gel on the hydrophilic basis with Schisandra seed CO₂-extract is a «non Newtonian» liquid, which has pronounced thixotropic properties characterizing a good namazyvaete (convenience and ease of application of gel on the skin when applying) and the ability of the gel to pasamonte and extrusion of tubes. In addition, based on the considered rheological indicators can be concluded about the correct choice of the optimal composition of excipients and concentrations of the study phytosubstances of the rational technology for production of gel, and also to predict the optimal storage mode for maintaining the stability of the proposed drug throughout the period of its use.

Ключевые слова: гель, реология, вязкость, скорость сдвига, напряжение сдвига.

Keywords: gel, rheology, viscosity, shift speed, shift tension.

Введение

При разработке и совершенствовании технологических процессов производства, установлении упаковочных средств и соответствующих условий хранения мягких лекарственных форм необходимо проводить изучение их структурно-механических (реологических) свойств. Реологиче-



ские параметры мазей (гелей, паст, кремов) оказывают непосредственное влияние на качество, стабильность готовой лекарственной формы, степень высвобождения и всасывания лекарственных веществ из мазовой основы, а также на такие технологические и потребительские показатели, как фасуемость и экструзия из туб, адгезия, удобство и легкость нанесения на кожу [Никитина, Степанюк, 2010; Анурова, Демина, 2014; Пантюхин, 2014; Хаджиева и др., 2015].

Процесс нанесения и распределения мази на поверхности кожных покровов и слизистой аналогичен процессу, происходящему во время сдвига вязкопластичного материала в ротационном вискозиметре, а затраченное усилие – напряжению сдвига, характеризующему сопротивляемость материала сдвиговым деформациям при определенной скорости, которое измеряется инструментальными методами. Поэтому определение структурно-механических свойств необходимо для создания удобного лекарственного препарата в виде мягкой лекарственной формы [Сысуев, Бажина, 2007; Компанцева и др., 2011].

В соответствии с концепцией реологии, науки о деформации (изменение формы или размеров) и течения (относительное смещение частиц материального тела без нарушения его непрерывности) различных тел, к основным структурно-механическим свойствам мазей (гелей, кремов), служащих эффективным и объективным контролем их качества при производстве и хранении относятся: пластичность, эластичность, структурная вязкость, тиксотропность и другие [Перцев и др., 2002; Камаева и др., 2005].

Показатель «Вязкость» не предусмотрен в спецификации фармакопейной статьи предприятия на эмульсионные мази, однако с учетом обнаруженных закономерностей, связанных с возможным влиянием реологических характеристик мазей на биофармацевтические свойства лекарственных препаратов, этот параметр должен рассматриваться в качестве дополнительного критерия для выявления факта нарушения «холодовой цепи» - бесперебойно функционирующей системы, обеспечивающей оптимальный температурный режим хранения и транспортировки лекарственных препаратов на всех этапах пути их следования от предприятия-изготовителя до потребителя [Гузев и др., 2014].

В ФГБОУ ВО «Северо-Осетинский государственный университет имени Коста Левановича Хетагурова» на базе инновационно-технологического центра «Фармация» и Пятигорском медико-фармацевтическом институте – филиале ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России на кафедре технологии получения лекарств проводятся исследования по разработке мягкой лекарственной формы – геля с лимонника китайского семян CO_2 -экстрактом.

С помощью всесторонних микробиологических, технологических и биофармацевтических исследований *in vitro* выбрана оптимальная композиция вспомогательных веществ, предложены рациональная технологическая схема производства геля и основные показатели его качества. В предварительном фармакологическом эксперименте доказаны наличие антиоксидантной активности и влияние разработанного геля на работоспособность, и неврологический статус животных при длительных истощающих физических и психоэмоциональных нагрузках. Установлена способность схизандрина – доминирующего представителя основной группы биологически активных веществ лигнанов лимонника китайского, и как следствие этого, резорбтивное действие предлагаемого фитопрепарата [Макиева, 2016; Морозов, 2016].

Учитывая вышеизложенное, оценка реологических параметров является важным и необходимым фрагментом экспериментальных исследований по созданию мягких лекарственных форм. Поэтому, проведение исследований по изучению структурно-механических свойств разработанного трансдермального геля с лимонника китайского семян CO_2 -экстрактом, является актуальным.

Цель

Цель исследования - изучение основных реологических параметров мягкой лекарственной формы - трансдермального геля на основе лимонника китайского семян CO_2 -экстракта.

Задачи исследования:

1. Определение напряжения сдвига и вязкости при различных скоростях сдвига для трансдермального геля с лимонника китайского семян CO_2 -экстрактом.
2. Изучение тиксотропных свойств и предела текучести для рассматриваемого геля в соответствии с построенными кривыми: течения и вязкости.

Материалы и методы исследования

Объектом экспериментального исследования служил 10% гель на «классической» гидрофильной полиэтиленоксидной основе: полиэтиленоксид – 400 (ACROS ORGANICS, Бельгия) 7 частей и полиэтиленоксид – 1500 (EP/USP, Германия, Химмед, г. Москва) 3 части с добавлением в качестве пластификатора и усилителя проницаемости кожи пропиленгликоля 1.2 (EP/USP, DOW Europe GmbH, Германия).

Основным действующим компонентом предлагаемого трансдермального геля является

лимонника китайского семян CO₂-экстракт, полученный с помощью сверхкритической флюидной экстракции природным диоксидом углерода, в отсутствие неорганических солей, без остатков растворителя, тяжелых металлов и воспроизводимых микроорганизмов в рамках научно-производственной площадки ООО «Научно-исследовательский Центр Экологических Ресурсов «ГОРО»» (г. Ростов-на-Дону).

Изучение основных реологических параметров исследуемого трансдермального геля проводили при помощи ротационного вискозиметра FUNGILAB S.A. V.1.1 (TYPE: ALPHA Series; CODE: V100002; SERIAL: ALPR100001, Барселона, Испания), принцип действия которого основан на измерении момента кручения вращающегося шпинделя в жидком образце при заданной скорости (CR-реометр, работающий по принципу Серле с измерительной системой типа коаксиальные цилиндры).

Перед заполнением анализируемой пробой контейнер циркуляционной ячейки адаптера АРМ тщательно протирали спиртоэфирной смесью 2:1 (спирт этиловый 95%, ЛСР-009126/10 серия 301013, ЗАО «Брынцалов А», Россия; этоксиэтан, ТУ 2600-001-43852015-02; ЧДА; ВЕКТОН, Россия) и высушивался на воздухе; образец трансдермального геля выдерживался (термостатирующая водяная баня АРЕХЛАВ НН-2 в сочетании с погружным насосом, обеспечивающим циркуляцию воды бидистиллированной через ячейку в объеме 15 л/мин., Китай) в течение полчаса при температуре 20°C (предполагаемая температура хранения лекарственного препарата и первоначальная температура при нанесении его на кожу) [Рогачев и др., 2011].

Вязкость – это мера сопротивления при передвижении одного слоя жидкости по отношению к другому под действием внешних сил. Вязкость мягких лекарственных форм (мазей, гелей, кремов) может изменяться в широких пределах с изменением следующих независимых параметров: деформирующей силы (напряжения сдвига), скорости течения (градиент скорости сдвига), температуры, степени гомогенизации, физико-химической природы вещества, давления, времени, электрического напряжения.

При изготовлении модельного образца трансдермального геля с лимонника китайского семян CO₂-экстрактом в лабораторных условиях использовали механическую гомогенизацию (пестик и ступка соответствующего размера), так как при высокоскоростном перемешивании возможно разрушение структуры лекарственной формы, не приводящее после перемешивания, к полному восстановлению, что в свою очередь, может привести к сильному уменьшению вязкости лекарственного препарата [Быковский и др., 2015].

Тип коаксиального шпинделя и объем исследуемой пробы (в мл; дозирование осуществлялось с помощью одноразового шприца объемом 20 мл) трансдермального геля подбирались согласно таблицам-приложениям к прибору и экспериментально. Анализ проводили с использованием 15 последовательно увеличивающихся скоростей вращения шпинделя (об/мин; по восходящей или прямой ход).

Разрушение структуры изучаемого геля проводили путем вращения шпинделя в измерительном устройстве на максимальной скорости в течение 10 минут, после чего, остановив вращение прибора на 10 минут, регистрировали показания индикатора (значение вязкости в mPa•s^h) на каждой из 15 скоростей шпинделя при их уменьшении (по нисходящей или обратный ход) [Куринной и др., 2012; Алмохамад Жумаа Абдуллах и др., 2013; Максудова, Кариева, 2014].

Измерения считали состоявшимися, только после того, как шпиндель совершал пять оборотов на заданной скорости в связи с тем, что для стабилизации показаний требуется некоторое время. Изучение реологических свойств трансдермального геля проводилось при строгом условии ламинарного течения жидкости, так как при ламинарном течении все частицы жидкости расположены в слоях, движущихся под действием внешней приложенной силы (турбулентное течение жидкости не допускается).

Полученные в ходе эксперимента данные обрабатывались согласно Шрамм [Schramm, 2003] с использованием компьютерного обеспечения, разработанного на базе центра информационно-коммуникационных технологий ФГБОУ ВО «Северо-Осетинский государственный университет имени Коста Левановича Хетагурова».

Эффект тиксотропии для разработанного фитогеля количественно оценивался посредством определения энергии тиксотропии образца в джоулях, отнесенных к единице объема в сдвиговом зазоре. Для определения интервала текучести геля использовался метод экстраполяции путем построения соответствующей кривой гистерезиса (течения) в двойных логарифмических координатах.

Результаты и их обсуждение

Основные результаты проведенного эксперимента по изучению структурно-механических свойств разработанного трансдермального геля, а также расчетные формулы скорости сдвига и напряжения сдвига приведены в таблице.

Результаты изучения реологических свойств фитогеля
Results of studying of rheological properties of phyto-gel

Скорость вращения шпинделя, RPM/SP**	Скорость сдвига, $\dot{\gamma}$, c^{-1} ($0.28^{\circ} \cdot \text{RPM}$)	Восходящая		Нисходящая	
		Напряжение сдвига, mPa ($\lambda = \eta \cdot \dot{\gamma}$)	Вязкость, η , $\text{mPa} \cdot \text{s}^{\text{h}}$	Напряжение сдвига, mPa ($\lambda = \eta \cdot \dot{\gamma}$)	Вязкость, η , $\text{mPa} \cdot \text{s}^{\text{h}}$
0.3	0.084	37565.472	447208	22186.836	264129
0.5	0.140	48623.820	347313	27178.620	194133
0.6	0.168	51948.288	309216	30027.984	178738
1.0	0.280	65098.880	232496	34932.240	124758
1.5	0.420	75090.120	178786	39025.560	92918
2.0	0.560	80167.920	143157	42633.360	76131
2.5	0.700	83039.600	118628	45605.000	65150
3.0	0.840	85329.720	101583	48369.720	57583
4.0	1.120	92890.560	82938	52703.840	47057
5.0	1.400	102732.000	73380	56438.200	40313
6.0	1.680	106441.440	63358	59732.400	35555
10.0	2.800	121228.800	43296	69963.600	24987
12.0	3.360	123194.400	36665	74376.960	22136
20.0	5.600	134080.800	23943	91156.800	16278
30.0	8.400	139700.400	16631	139700.400	16631

Примечание: * коэффициент для используемого шпинделя TR-10, объем пробы 11.0 мл

Из данных представленных в таблице видно, что при увеличении скорости вращения шпинделя (увеличении скорости сдвига) наблюдается увеличение предельного напряжения сдвига и уменьшение эффективной вязкости под воздействием возрастающих сил деформации при прямом ходе выполнения эксперимента и противоположная зависимость с небольшим запаздыванием при обратном ходе, а это, в свою очередь, является свидетельством наличия структуры в исследуемом образце геля при 20 °С.

Следует также отметить, что значение закручивания пружины для всех измерений, приведенных в таблице, находилось в интервале 15-100%.

Для изучения тиксотропных свойств трансдермального геля (свойства дисперсных систем изменять свою структуру под влиянием механических воздействий и восстанавливать прежнюю структуру после прекращения этого воздействия) на основании экспериментальных данных строились кривые зависимости скорости сдвига от напряжения сдвига (кривая течения, рис. 1) и скорости сдвига от вязкости (кривая вязкости, рис. 2).

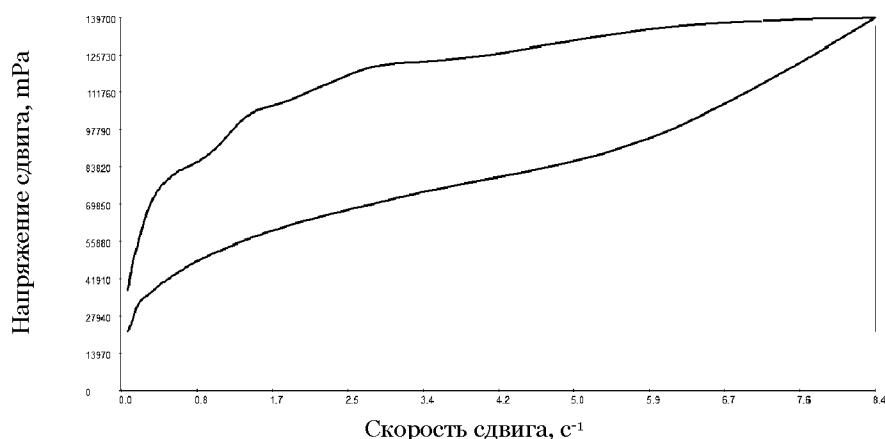


Рис. 1. Кривая течения фитогеля при 20 °С
Fig. 1. Curve of a current of phyto-gel at 20 °С

Кривая течения (см. рис. 1) свидетельствует о том, что «восходящая» кривая (отмечена синим цветом), характеризующая разрушение системы, отличается от «нисходящей» кривой (отмечена красным цветом), характеризующей восстановление системы. Данное расположение кривых объясняется сохранением остаточной деформации после сильного ослабления структуры под влиянием ранее приложенного напряжения. Такое поведение тиксотропной системы принято называть гистерезисом, а реограмму, отражающую эти процессы – «петлей гистерезиса» - графическое доказательство наличия явления тиксотропии для изучаемого объекта.

Количественной характеристикой данного явления является энергия, необходимая для разрушения исследуемой структуры. Для трансдермального геля с лимонника китайского семян CO_2 -экстрактом данная энергия соответствует 28686.61 Дж.

Ширина петли гистерезиса также может служить относительной оценкой степени структурообразовательных процессов в дисперсионной системе и характеризует намазываемость и распределение на поверхности, способность к наполнению туб при фасовке, выдавливаемость из туб и другие свойства мази. Обширная площадь гистерезиса, заключенная в пределах единственного цикла измерений, определяет величину тиксотропии испытуемого образца [Перцев и др., 2002; Schramm, 2003].

Так как изучаемый трансдермальный гель обладает высокой тиксотропией, можно полагать, что он будет полностью или почти полностью восстанавливать свою структуру после приложения силы соответствующей силе высокоскоростного перемешивания, например, при использовании роторно-пульсационного аппарата проточного типа.

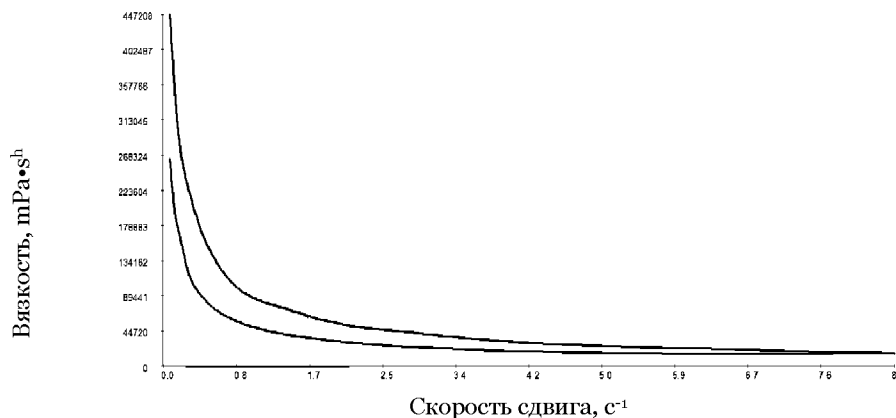


Рис. 2. Кривая вязкости фитогеля при 20°C
Fig. 2. Curve of viscosity of phytogel at 20 °C

Анализ кривой вязкости (рис. 2) подтверждает, что интервал величин вязкости для геля с лимонника китайского семян CO_2 -экстрактом находится в пределах 268324-447208 $\text{mPa} \cdot \text{s}$ и располагается в районе общепринятого реологического оптимума консистенции для мазей на гидрофильных основах (после сопоставления имеющихся в литературе данных, полученных на вискозиметрах принципиально различных конструкций: CR- и CS- реометров) [Аркуша, 1982; Перцев и др., 2003; Малкин, Исаев, 2010].

Кривые течения ниже предела текучести начинаются в начале координат и линейно возрастают с углом наклона, четко отклоняющимся от вертикали. При достижении предела текучести и его превышении кривые течения совершенно явно изменяют свой наклон.

Откладывая кривую гистерезиса тиксотропного образца в двойных логарифмических координатах можно получить соответствующую кривую для рассматриваемого трансдермального геля, представленную на рисунке 3.

Более разумные значения предела текучести определялись экстраполяцией до оси ординат данных (рис. 3), соответствующих самым низким скоростям сдвига (ниспадающие участки кривой течения располагаются горизонтально).

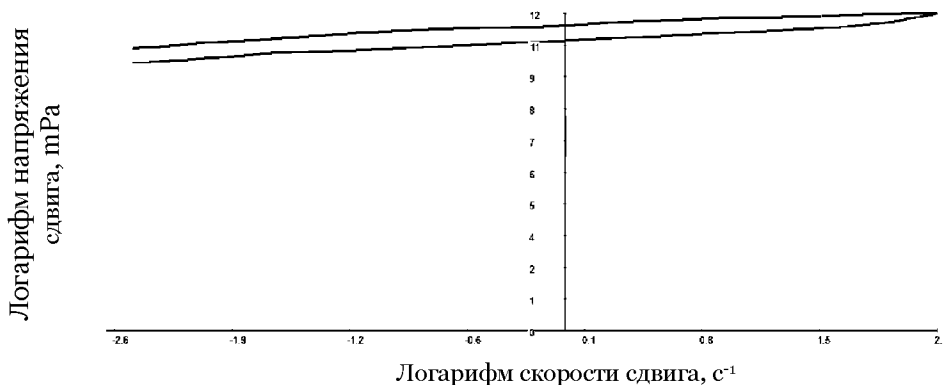


Рис. 3. Кривая течения фитогеля при 20°C, построенная в двойных логарифмических координатах
Fig. 3. The curve of a current of phytogel at 20 °C constructed in double logarithmic coordinates



Заключение

На основании экспериментальных данных, полученных в ходе изучения основных структурно-механических свойств геля с лимонника китайского семян CO₂-экстрактом можно сделать вывод о том, что предлагаемый фитопрепарат обладает тиксотропными свойствами, наличие которых, в свою очередь, характеризует способность дерматологической формы к намазываемости, выдавливанию из туб и другие потребительские свойства. Площадь и форма петли гистерезиса указывает на способность геля к восстановлению структуры после механического воздействия, сохранению формы, а также технологичности разработанного состава.

Список литературы References

- Алмохамад Жумаа Абдуллах, Гладышев В.В., Бурлака Б.С., Малецкий Н.Н. 2013. Изучение реологических свойств назальной лекарственной формы каптоприла. Запорожский медицинский журнал, 81 (6): 80-82.
- Almokhamad Zhumaа Abdullakh, Gladyshev V.V., Burlaka B.S., Maletskiy N.N. 2013. Izuchenie reologicheskikh svoystv nazal'noy lekarstvennoy formy kaptoprila [The study of rheological properties of nasal dosage forms of captopril]. Zaporozhskiy meditsinskiy zhurnal, 6 (81): 80-82. (in Russian)
- Анурова М.Н., Демина Н.Б. 2014. Мягкие лекарственные формы: типы, характеристики, регламентация. Фармация, 8: 44-48.
- Anurova M.N., Demina N.B. 2014. Myagkie lekarstvennye formy: tipy, kharakteristiki, reglamentatsiya [Soft medicinal forms: types, characteristics, regulation]. Farmatsiya, 8: 44-48. (in Russian)
- Аркуша А.А. 1982. Исследование структурно-механических свойств мазей с целью определения оптимальной консистенции. Автореф. дис. ... канд. фармацевт. наук. Харьков., 192 с.
- Arkusha A.A. 1982. Issledovanie strukturno-mekhanicheskikh svoystv mazey s tselyu opredeleniya optimuma konsistentsii [Study of structural-mechanical properties of ointments to determine the optimum consistency]. Abstract. dis. ... cand. sciences. Kharkov, 192. (in Russian)
- Быковский С.Н., Василенко И.А., Демина Н.Б., Шохин И.Е., Новожилов О.В., Мешковский А.П., Спицкий О.Р. 2015. Фармацевтическая разработка: концепция и практические рекомендации. Научно-практическое руководство для фармацевтической отрасли. М., Перо, 472.
- Bykovskiy S.N., Vasilenko I.A., Demina N.B., Shokhin I.E., Novozhilov O.V., Meshkovskiy A.P., Spitskiy O.R. 2015. Farmatsevticheskaya razrabotka: kontseptsiya i prakticheskie rekomendatsii. Nauchno-prakticheskoe rukovodstvo dlya farmatsevticheskoy otrasli [Pharmaceutical development: concept and practical recommendations. Scientific-practical guide for the pharmaceutical industry]. Moscow, Pero, 472. (in Russian)
- Гузев К.С., Гузев Е.К., Ноздрин К.В. 2014. Влияние низких температур на качество мягких лекарственных форм. Разработка и регистрация лекарственных средств, 7 (2): 42-45.
- Guzev K.S., Guzev E.K., Nozdrin K.V. 2014. Vliyanie nizkikh temperatur na kachestvo myagkikh lekarstvennykh form [The influence of low temperatures on the quality of soft medicinal forms]. Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv, 7 (2): 42-45. (in Russian)
- Камаева С.С., Поцелуева Л.А., Сафиуллин Р.С., Бейг С.М., Лебедева С.М. 2005. Изучение реологических свойств мазей с сульфацилом-натрия на основе натрий-карбоксиметилцеллюлозы. Фундаментальные исследования, 7: 89-92.
- Kamaeva S.S., Potselueva L.A., Safiullin R.S., Beyg S.M., Lebedeva S.M. 2005. Izuchenie reologicheskikh svoystv mazey s sul'fatsilom-natriya na osnove natriy-karboksimetiltellyulozy [The study of rheological properties of ointments with sulfatsil sodium based on sodium-carboxymethylcellulose]. Fundamental'nye issledovaniya, 7: 89-92. (in Russian)
- Компанцева Е.В., Маринина Т.Ф., Ващенко Е.С. 2011. Изучение реологических свойств геля стоматологического. Здоровье и образование в XXI Веке, 13 (12): 596-598.
- Kompantseva E.V., Marinina T.F., Vashchenko E.S. 2011. Izuchenie reologicheskikh svoystv gelya stomatologicheskogo [The study of rheological properties of gel dental]. Zdorov'e i obrazovanie v XXI Veke, 13 (12): 596-598. (in Russian)
- Куриной А.В., Ръжов А.А., Гладышев В.В., Соловьева В.П. 2012. Изучение консистентных свойств инстилляционного линимента-геля для терапии гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области. Запорожский медицинский журнал, 75 (6): 66-67.
- Kurinoi A.V., Ryzhov A.A., Gladyshev V.V., Solov'eva V.P. 2012. Izuchenie konsistentnykh svoystv instillyatsionnogo linimenta-gelya dlya terapii gnoyno-vospalitel'nykh zabolevaniy chelyustno-litsevoy oblasti [The study of the consistent properties installation liniment gel for the treatment of purulent-inflammatory diseases of maxillo-facial region]. Zaporozhskiy meditsinskiy zhurnal, 75 (6): 66-67. (in Russian)
- Малкин А.Я., Исаев А.И. 2010. Реология: концепции, методы, приложения. Спб., Профессия, 557.
- Malkin A.Ya., Isaev A.I. 2010. Reologiya: kontseptsii, metody, prilozheniya [Rheology: concepts, methods, and applications]. Saint Petersburg, Professiya, 557. (in Russian)
- Макиева М.С. 2016. Фармакотехнологические исследования дерматологических композиций с использованием лимонника китайского семян CO₂-экстракта. Автореф. дис. ... канд. фармацевт. наук. Пятигорск, 23 с.
- Makieva M.S. 2016. Farmakotekhnologicheskie issledovaniya dermatologicheskikh kompozitsiy s ispol'zovaniem limonnika kitayskogo semyan SO₂-ekstrakta [Farmakotekhnologichesky researches of dermatological compositions with use of Schisandra chinensis seeds CO₂-extract]. Abstract. dis. ... cand. sciences. Pyatigorsk, 23. (in Russian)

Максудова Ф.Х. Кариева Е.С. 2014. Изучение реологических параметров 5% геля диклофенака натрия. Вестник фармации, 66 (4): 57-61.

Maksudova F.Kh. Karieva E.S. 2014. Izuchenie reologicheskikh parametrov 5% gelya diklofenaka natriya [The study of rheological parameters of a 5% gel of diclofenac sodium]. Vestnik farmatsii, 66 (4): 57-61. (in Russian)

Морозов Ю.А. 2016. Изучение способности лигнанов лимонника китайского к чрескожной проницаемости в эксперименте. Медицинский вестник Башкортостана, 11 (2-62): 58-62.

Morozov Yu.A. 2016. Izuchenie sposobnosti lignanov limonnika kitayskogo k chreskozhozhnoy pronitsaemosti v eksperimente [The study of the ability of lignans of Schisandra chinensis to percutaneous permeability in the experiment]. Meditsinskiy vestnik Bashkortostana, 11 (2-62): 58-62. (in Russian)

Никитина Н.В., Степанюк С.Н. 2010. Разработка дерматологической мази с экстрактом почек *Populus nigra*. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация, 11 (16-87): 120-126.

Nikitina N.V., Stepanyuk S.N. 2010. Razrabotka dermatologicheskoy mazi s ekstraktom pochek *Populus nigra* [The development of dermatological ointment with extract of buds of *Populus nigra*]. Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiya, 11 (16-87): 120-126. (in Russian)

Пантюхин А.В. 2014. Экспериментально-теоретические аспекты использования поверхностно-активных веществ при создании лекарственных форм в виде гетерогенных систем. Автореф. дис. ... докт. фармац. наук. М., 50 с.

Pantukhin A.V. 2014. Eksperimental'no-teoreticheskie aspekty ispol'zovaniya poverkhnostno-aktivnykh veshchestv pri sozdanii lekarstvennykh form v vide geterogennykh system [Experimental and theoretical aspects of use of surface-active substances during creation of dosage forms in the form of heterogeneous systems]. Abstract. dis. ... doct. sciences. Moscow, 50. (in Russian)

Перцев И.М., Гуторов С.А., Загорий Г.В., Халеева Е.Л. 2002. Контроль качества и производства мягких лекарственных средств в свете требований Государственной фармакопеи Украины. Провизор, 8: 29-31.

Pertsev I.M., Gutorov S.A., Zagoriy G.V., Khaleeva E.L. 2002. Kontrol' kachestva i proizvodstva myagkikh lekarstvennykh sredstv v svete trebovaniy Gosudarstvennoy farmakopei Ukrainy [Quality control and production of soft drugs in the light of the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine]. Provizor, 8: 29-31. (in Russian)

Перцев И.М., Котенко А.М., Чуешов О.В., Халеева Е.Л. 2003. Фармацевтические и биологические аспекты мазей. Монография. Харьков, НФау «Золотые страницы», 288.

Pertsev I.M., Kotenko A.M., Chueshov O.V., Khaleeva E.L. 2003. Farmatsevticheskie i biologicheskie aspekty mazey. Monografiya. [Pharmaceutical and biological aspects of ointments. Monograph]. Kharkov, NFau «Zolotyie stranitsy», 288. (in Russian)

Рогачев И.О., Гладышев В.В., Бурлака Б.С., Кечин И.Л. 2011. Сравнительные исследования структурно-механических характеристик интраназальных мягких лекарственных форм нимодицина. Запорожский медицинский журнал, 13 (3): 92-94.

Rogachev I.O., Gladyshev V.V., Burlaka B.S., Kechin I.L. 2011. Sravnitel'nye issledovaniya strukturno-mekhanicheskikh kharakteristik intranazal'nykh myagkikh lekarstvennykh form nimodipina [A comparative study of structural-mechanical properties of soft medicinal forms nimodipine]. Zaporozhskiy meditsinskiy zhurnal, 13 (3): 92-94. (in Russian)

Сысеев Б.Б., Бажина А.А. 2007. Изучение влияния зависимости концентрации бисхофита на вязкостные свойства полимера. Волгоградский научно-медицинский журнал, 2: 9-10.

Sysuev B.B., Bazhina A.A. 2007. Izuchenie vliyaniya zavisimosti kontsentratsii bishofita na vyzkostnyye svoystva polimera [The study of the influence of the dependence of the concentration of bischofite on the viscosity properties of the polymer]. Volgogradskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal, 2: 9-10. (in Russian)

Хаджиева З.Д., Чумакова В.А., Губанова Л.Б., Смирных А.А. 2015. Изучение структурно-механических свойств противоаллергического геля с фексофенадином. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация, 32 (22-219): 164-168.

Khadzhieva Z.D., Chumakova V.A., Gubanova L.B., Smirnykh A.A. 2015. Izuchenie strukturno-mekhanicheskikh svoystv protivoo allergicheskogo gelya s feksafenadinom [The study of structural-mechanical properties nut-free gel with Fexofenadine]. Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiya, 32 (22-219): 164-168. (in Russian)

Шрамм Г. 2003. Основы практической реологии и реометрии. Пер. с англ. М., КолосС, 312. (Schramm G. 1994. A practical approach to rheology and rheometry. Gebrueder HAAKE GmbH, Karlsruhe, Federal Republic of Germany, 290).

Shramm G. 2003. Osnovy prakticheskoy reologii i reometrii [A practical approach to rheology and rheometry]. Per. s angl. Moscow, KolosS, 312. (Schramm G. 1994. A practical approach to rheology and rheometry. Gebrueder HAAKE GmbH, Karlsruhe, Federal Republic of Germany, 290). (in Russian)