

**ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ И РЕОЛОГИЧЕСКИЕ
ИССЛЕДОВАНИЯ СУББУКАЛЬНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ
ФОРМЫ С ДИПИРИДАМОЛОМ****А.М. Абдурахманов***Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал
ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России*

Поступила в редакцию 20.10.2022 г.

Аннотация. Разработана суббукальная лекарственная форма с дипиридамолом. Одним из препаратов, для коррекции артериального давления и тромбоцитобразования, является дипиридамолом. Дипиридамолом подавляет агрегацию и адгезию тромбоцитов, улучшает микроциркуляцию, обладает мягким сосудорасширяющим действием. Как производное пиримидина, дипиридамолом является индуктором интерферона и оказывает модулирующее действие на функциональную активность системы интерферона, повышает сниженную продукцию интерферона альфа- и гамма- лейкоцитами крови *in vitro*. В настоящее время, это его качество следует рассматривать как очень значимое, и актуальность его в связи с этим резко возрастает. Однако, несмотря на столь положительную общую характеристику, дипиридамолом не свободен от определенных побочных действий, в основном, со стороны сердечно-сосудистой системы, и может проявляться как повышение или урежение сердечбиения, приливы крови к лицу, гиперемия кожи лица, синдром коронарного обкрадывания. Поэтому, разработка новых лекарственных форм с дипиридамолом актуальна. В технологическом плане из нескольких составов был выбран суббукальный гель с дипиридамолом, где в качестве вспомогательных веществ использовали метилцеллюлозу, лецитин и крахмал. Реологические исследования, позволили выбрать оптимальные соотношения между вспомогательными веществами и их процентное содержание.

Научная новизна исследования – разработка суббукального геля с дипиридамолом, изучение его реологических свойств.

Целью работы – является технологическая разработка и исследование новой суббукальной лекарственной формы с дипиридамолом, изучение его реологических свойств.

Технологический метод – получение суббукального геля с дипиридамолом и комплексом вспомогательных веществ - метилцеллюлоза, лецитин, крахмал, вода очищенная, реологические исследования.

Получен суббукальный гель с дипиридамолом и установлены реологические свойства.

Получена новая лекарственная форма дипиридамола – суббукальный гель, который по реологическим свойствам отнесли к неньютоновским жидкостям с тиксотропными свойствами, которые обеспечат такие технологические свойства как намазываемость и адгезию.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые средства, дипиридамолом, метилцеллюлоза, лецитин, крахмал, реологические исследования.

Дипиридамолом снижает адгезивность тромбоцитов, препятствует образованию тромбов в сосудах и стабилизирует кровоток в очаге ишемии, дозозависимо удлиняет патологически укороченное время жизни тромбоцитов, в силу вазодилатирующих свойств, также способствует уменьшению общего периферического сопротивления сосудов,

улучшает микроциркуляцию, оказывает ангиопротекторное действие, обладает мягким сосудорасширяющим действием [1, 2]. Лекарственное средство, вызывающее вазодилатацию, выпускается под торговыми названиями Курантил, Персантин, Саномил-Сановель.

Известные формы выпуска дипиридамола – таблетки и суспензия. Применяется для вторичной профилактики ишемического инсульта

и транзиторной ишемической атаки взрослых, в качестве дополнения к пероральным антикоагулянтам непрямого действия для профилактики послеоперационных тромбоэмболических осложнений [3, 4]. Внутренний протокол лечения новой коронавирусной инфекции, который используется в Университетской клинике МГУ, содержит в пункте 4. Дипиридамол – 75 мг * 2 раза в первый день, далее 150 мг * 2 раза в день и пункте 5. Антикоагулянты – по схеме. Однако, дипиридамол не свободен от определенных побочных действий, в основном, со стороны сердечно-сосудистой системы, и может проявляться как повышение или урежение сердцебиения, приливы крови к лицу, гиперемия кожи лица, синдром коронарного обкрадывания. Нами разработан суббуккальный гель с дипиридамолом, для нивелирования некоторых выше перечисленных побочных эффектов, изучены его реологические свойства и установлена микробиологическая чистота [5].

Полость рта как путь введения лекарственного средства характеризуется рядом важных свойств, таких как относительная проницаемость слизистой оболочки, богатый кровоток, высокая устойчивость слизистой оболочки к различным повреждениям и регенераторная способность, образование слюны. Поэтому, наши исследования базировались на анализе новых лекарственных форм – инновационных средств доставки [6, 7, 8, 9]. Главной трудностью при получении суббуккальных лекарственных форм пролонгированного действия является достижение прочного удерживания системы доставки на поверхности слизистых оболочек щеки или десны, чему препятствует постоянное их увлажнение и движение [5, 10, 11, 12]. Для увеличения времени экспозиции в ротовой полости существуют различные пути, основанные на способности гликопротеинов (муцинов) слюны взаимодействовать с компонентами системы доставки, образуя при этом адгезивный слой, за счет которого происходит удерживание ЛВ на поверхности слизистой [13, 14].

Поэтому в качестве конкретной суббуккальной лекарственной формы дипиридамола мы разработали гель. В этом отношении необходимы серьезные реологические исследования разработанного геля, так как вопрос консистенции последнего должен очень тесно переплетаться с общей эффективностью лекарственной формы [15, 16, 17].

Таким образом, несмотря на общее положительное влияние дипиридамола в фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний, некоторые его

недостатки предусматривают дальнейшее совершенствование, которые прежде всего связаны с расширением ассортимента лекарственных форм. К таким аспектам совершенствования за счет разнообразия лекарственных форм, мы планируем разработку суббуккальных лекарственных форм.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучение основных реологических параметров 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 и LCP тщательно протирался 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 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 получаса при температуре 20°C (предполагаемая температура хранения лекарственного препарата и первоначальная температура при нанесении его на кожу).

Тип коаксиального шпинделя и объем исследуемой пробы (в мл; дозирование осуществлялось с помощью одноразового шприца объемом 20 мл) геля подбирались согласно таблицам-приложениям к прибору и экспериментально. Анализ проводили с использованием 18 последовательно увеличивающихся скоростей вращения шпинделя (об/мин; по восходящей или прямой ход) [18, 19].

Разрушение структуры изучаемого геля проводили путем вращения шпинделя в измерительном устройстве на максимальной скорости (100 об/мин.) в течение 10 минут, после чего, остановив вращение прибора на 10 минут, регистрировали показания индикатора (значение вязкости в $mPa \cdot s^h$) на каждой из 18 скоростей шпинделя при их уменьшении (по нисходящей или обратный ход).

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 (далее

выбирали значение вязкости, максимально приближенное к значению закручивания пружины 50 %). Изучение реологических свойств 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 [20] с использованием компьютерного обеспечения, разработанного на базе центра информационно-коммуникационных технологий ФГБОУ ВО «Северо-Осетинский государственный университет имени Коста Левановича Хетагурова».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Состав 1. Приготовили гель метилцеллюлозы (МЦ): залили субстанцию горячей водой (80-90 °С), взятой примерно в количестве 25% от требуемого объема. После того как хлопья намокнут, добавили холодную воду (лёд) и смесь перемешивали до получения однородного вязкого раствора. Растворы МЦ стойки к действию микроорганизмов, нетоксичны, физиологически инертны, Они обладают высокой связывающей, диспергирующей, смачивающей и адгезивной способностью, МЦ заметно снижает поверхностное натяжение воды, в связи с чем проявляется ее высокая эмульгирующая способность, обуславливающая использование МЦ в фармации не только для приготовления мазей. При высыхании раствора МЦ образует прозрачную, бесцветную, высокопро-

зрачную пленку, стойкую к органическим растворителям, жирам и маслам. К раствору метилцеллюлозы в реакторе-смесителе при вращающейся не более 30 об./мин. мешалке подавали дипиридамолом, консервант – натрия бензоат. Далее добавляли 5 % лецитина (в качестве солюбилизатора) и уплотняли крахмалом.

Состав 2. Приготовили гель метилцеллюлозы (МЦ): залили субстанцию горячей водой (80-90 °С), взятой примерно в количестве 25% от требуемого объема. После того как хлопья намокнут, добавили холодную воду (лёд) и смесь перемешивали до получения однородного вязкого раствора. К раствору метилцеллюлозы в реакторе-смесителе при вращающейся не более 30 об./мин. мешалке подавали раствор гидроксиэтилцеллюлозы (последняя растворяется и в холодной, и в горячей воде), дипиридамолом, консервант – натрия бензоат. Далее добавляли 5 % лецитина (в качестве солюбилизатора) и уплотняли крахмальным клейстером.

Таблица 1
Состав 1 и Состав 2 суббукуального геля с дипиридамолом

Ингредиенты	Состав 1	Состав 2
Дипиридамолом	1.0	1.0
Метилцеллюлоза	1.0	6.0
Лецитин	5.0	5.0
Крахмал	12.0	12.0
Глицерин	-	5.0
Гидроксиэтилцеллюлоза	-	2.0
Натрия бензоат	0.5	0.5
Вода очищенная	до 100.0	до 100.0
Итого:	100.0	100.0

Таблица 2

Результаты изучения реологических свойств геля с дипиридамолом – Состав 1

Скорость вращения шпинделя, об/мин	Скорость сдвига, с ⁻¹	Восходящая		Нисходящая	
		Напряжение сдвига, мПа	Вязкость, Ра·с ^h	Напряжение сдвига, мПа	Вязкость, мПа·с ^h
0,3	0.36708	138.0661296	376.12	100.2201816	273.02
0,5	0.61180	169.25447	276.65	70.405944	115.08
0,6	0.73416	180.7061424	246.14	78.995616	107.60
1,0	1.22360	232.129156	189.71	91.439628	74.73
1,5	1.83540	256.423734	139.71	104.470968	56.92
2,0	2.44720	283.14104	115.70	126.226576	51.58
2,5	3.05900	332.45212	108.68	139.42922	45.58
3,0	3.67080	388.957968	105.96	148.557276	40.47
4,0	4.89440	507.30456	103.65	185.9872	38.00
5,0	6.11800	617.61210	100.95	221.28806	36.17
6,0	7.34160	732.985344	99.84	262.82928	35.80
10,0	12.23600	1141.6188	93.30	408.56004	33.39
12,0	14.68320	1277.585232	87.01	478.67232	32.60
20,0	24.47200	1840.04968	75.19	1328.8296	54.30
30,0	36.70800	2499.8148	68.10	2143.01304	50.38
50,0	61.1800	3643.269	59.55	2831.4104	46.28
60,0	73.41600	4142.13072	56.42	3305.92248	45.03
100,0	122.36000	6088.6336	49.76	6088.6336	49.76

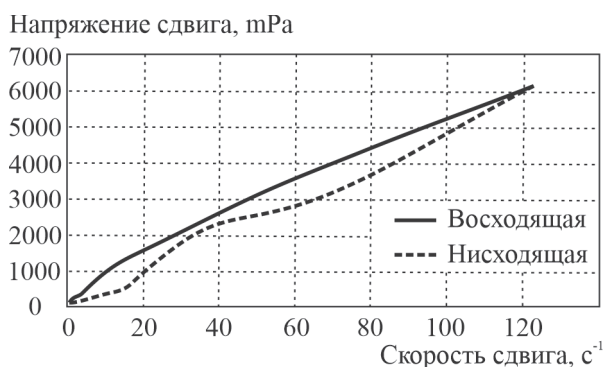


Рис. 1. Кривая течения геля Состава 1

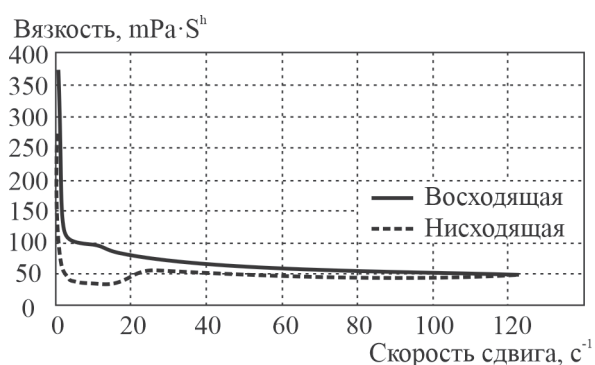


Рис. 2. Кривая вязкости геля Состава 1

Эффект тиксотропии для разработанного геля количественно оценивался посредством определения энергии тиксотропии образца в джоулях, отнесенных к единице объема в сдвиговом зазоре (объем пробы составил 16 мл). Результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3
Результаты количественной оценки эффекта тиксотропии геля Состава 1

№ образца	Расчетные данные		Энергия тиксотропии, Дж
	Площадь петли гистерезиса, см ²	Объем пробы, мл	
1	66625.65	16.0	4164.1

Механическую стабильность рассчитывали, как отношение предела прочности структуры неразрушенной системы (λ_1) к величине предела прочности структуры системы, подвергнутой разрушению в течение 10 минут (λ_2). Результаты приведены в таблице 4.

Результаты изучения реологических свойств геля с дипиридамолом Состава 2

Скорость вращения шпинделя, об/мин	Скорость сдвига, с ⁻¹	Восходящая		Нисходящая	
		Напряженность сдвига, мПа	Вязкость, мПа·с ^h	Напряженность сдвига, мПа	Вязкость, мПа·с ^h
0.3	0.075	130667.625	1742235	83774.025	1116987
0.5	0.125	135683.375	1085467	104537.625	836301
0.6	0.150	139675.800	931172	119951.100	799674
1.0	0.250	164981.750	659927	130017.250	520069
1.5	0.375	197336.625	526231	174702.375	465873
2.0	0.500	227537.500	455075	204860.500	409721
2.5	0.625	248859.375	398175	230338.750	368542

Таблица 5

Таблица № 4
Результаты изучения механической стабильности геля Состава 1

Наименование образца	Расчетные данные		Механическая стабильность
	λ_1 , мПа	λ_2 , мПа	
Гель с дипиридамолом	138.0661296	100.2201816	1.38

На кривые течения прослеживается наличие петли гистерезиса, интервал вязкости 376.12-273.09 мПа·с^h – низкий. Визуально – образец представлял собой вязкую жидкую систему.

Состав 2 разработан на основе 6% геля МЦ (Марченко, Русак, 2003 год), склонен к высыханию с пленкообразованием, поэтому - для избежания чрезмерного высыхания добавляли глицерин.

Из данных представленных в таблице 5 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 исследуемых образцах мазей при 20°С. Значение закручивания пружины для всех измерений, приведенных в таблице, находилось в интервале 15-100%.

Для изучения тиксотропных свойств 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, рисунок 3) и скорости сдвига от вязкости (кривая вязкости, рисунок 4) [20].

Из данных рисунка 3 следует, «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 изучаемых объектов.

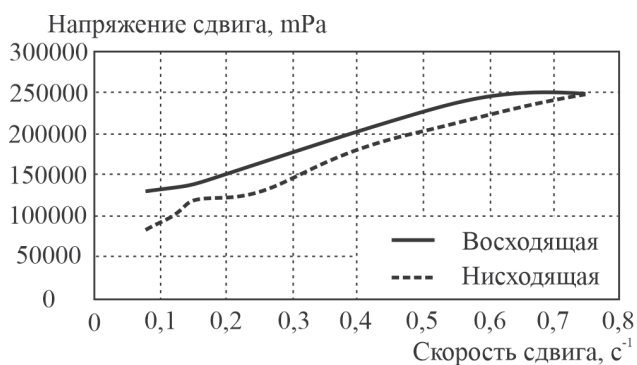


Рис. 3. Кривая течения геля с дипиридамолом Состава 2

Ширина петли гистерезиса 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 туби другие свойства мази. Обширная площадь гистерезиса, заключенная в пределах единственного цикла измерений, определяет величину тиксотропии испытуемого образца [8, 20].

Эффект тиксотропии для разработанного геля количественно оценивался посредством определения энергии тиксотропии образца в джоулях, отнесенных к единице объема в сдвиговом зазоре. (объем пробы составил 7,1 мл). Результаты представлены в таблице 6.

Таблица 6
Результаты количественной оценки эффекта тиксотропии геля Состава 2

№ образца	Расчетные данные		Энергия тиксотропии, Дж
	Площадь петли гистерезиса, см ²	Объем пробы, мл	
1	15553.54	13.5	1152.11

Анализ кривой вязкости подтверждает, что интервал величин вязкости для исследуемых образцов 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) [8, 9, 15, 17].

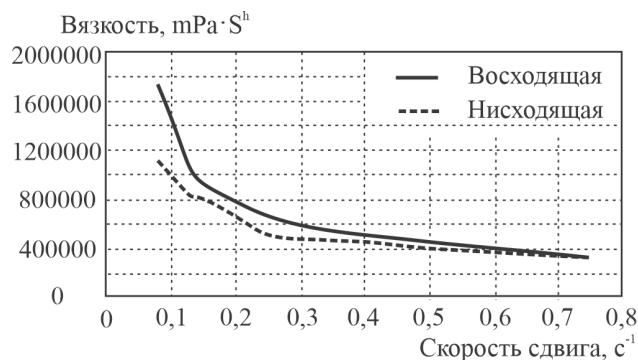


Рис. 4. Кривая вязкости геля с дипиридамолом Состава 2

Из данных рисунка следует, что интервал вязкости находится в пределах он составляет 1116987 – 1742235 mPa·s^h и т.д.

Механическую стабильность рассчитывали, как отношение предела прочности структуры неразрушенной системы (λ_1) к величине предела прочности структуры системы, подвергнутой разрушению в течение 10 минут (λ_2). Данная структура имеет более выраженную механическую стабильность (Состав 2) по сравнению с составом, содержащим метилцеллюлозу 1% (Состав 1). Результаты приведены в таблице № 7.

Таблица 7
Результаты изучения механической стабильности геля Состава 2

Наименование образца	Расчетные данные		Механическая стабильность
	λ_1 , mPa	λ_2 , mPa	
Гель с дипиридамолом	130667.625	83774.025	1.56

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании экспериментальных данных, полученных в ходе изучения основных структурно-механических свойств геля с дипиридамолом, можно сделать вывод о том, что исследуемый гель – Состав 2, обладает адгезивными свойствами, наличие которых, в свою очередь, характеризует способность их к фиксации, после нанесения на слизистую. Площадь и форма петли гистерезиса указывает на способность образца к восстановлению структуры после механического воздействия, сохранению формы, а также технологичность разработанного состава. Помимо этого, на основании рассмотренных реологических показателей можно сделать вывод о правильном выборе оптимальной композиции вспомогательных веществ и концентрации дипиридамола, о рациональной технологии получения геля, а также прогнозировать оптимальные режимы хранения для поддер-

жания стабильности предложенного состава на протяжении всего периода его использования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гуревич, К.Г. // Рус. мед. журн. 2000. С 554-556.
2. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии. М. 1996, 239 с.
3. Есин Р.Г., Хайруллин И.Х., Есин О.Р // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021. Т. 121. № 7. С. 49-54.
4. Карева Е.Н. // Consilium medicum. 2016. N 12. С.80-87.
5. Абдурахманов А.М., Степанова Э.Ф., Огай М.А., Нам Н.Л., Сысуев Е.Б., Баркаев Г.С., Сливкин А.И., Беленова А.С. // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. 2021. № 3. С. 59-67.
6. Болдырев А.Е., Зиганшин М.А., Лядов Н.М., Климовицкий А.Е., Герасимов А.В. // Химико-фармацевтический журнал. 2021. Т. 55. № 9. С. 43-48.
7. Леонова М.В. // Лечебное дело. 2009. №2. С. 21-31.
8. Перцев И.М., Гуторов С.А., Загорий Г.В., Халеева Е.Л. // Провизор, 2002. № 8. С. 29-31.
9. Перцев И.М., Котенко А.М., Чуешов О.В., Халеева Е.Л. Фармацевтические и биологические аспекты мазей. Монография. Харьков, НФау «Золотые страницы», 2003, 288 с.
10. Гарипова В.Р. // Актуальные вопросы повышения качества последиplomной подготовки фармацевтических кадров (том 1). Вып. 4. Казань, 2012. С. 31-35.
11. Метелица В.И. // Кардиология. 2000. N8. С.89-96.
12. Огай М.А. // Актуальные проблемы фармации: Материалы I Межрегион. конф. Владикавказ, 2010. С. 48-53.
13. Огай М.А. // Науч. ведомости Белгород. гос. ун-та. Сер.: медицина, фармация. 2010. № 10 (81). С. 79-84.
14. Огай М.А., Степанова Э.Ф., Жиликова Е.Т. // Науч. ведомости Белгород. гос. ун-та. сер.: Медицина, фармация. 2010. № 22 (93). С. 36-39.
15. Аркуша А.А. Автореф. дис. ... канд. фармацевт. наук. Харьков., 1982, 192 с.
16. Локарев А.В., Огай М.А., Сливкин А.И., Беленова А.С. // Вестник ВГУ, Серия: Химия. Биология. Фармация. 2019. № 2. С. 92-101.
17. Малкин А.Я., Исаев А.И. Реология: концепции, методы, приложения. Спб., Профессия, 2010, 557 с.
18. Морозов Ю.А., Макиева М.С. Морозова Е.В. Олисаев Э.Г. // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия Медицина. Фармация, № 19 (240), Вып. 35, 2016. С.169-175.
19. Пантюхина К.И., Лосенкова С.О., Морозов Ю.А., Морозова Е.В., Олисаев Э.Г., Пантюхин А.В. // Биофармацевтический журнал. № 5, Т. 11. 2019. С. 39-45.
20. Шрамм Г. Основы практической реологии и реометрии. Пер. с англ. М., КолосС, 2003, 312 с.

ПМФИ – филиал ФГБОУ ВО «ВолГМУ» Минздрава России

Абдурахманов А. М., аспирант 3 года обучения кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии

E-mail: abduraxmanov98@yandex.ru

PMFI-branch of the FSBEI VO "VolgSMU" of the Ministry of Health of the Russian Federation

Abdurakhmanov A. M., postgraduate student of 3 year of study of the Department of Pharmaceutical Technology with the course of medical Biotechnology

E-mail: abduraxmanov98@yandex.ru

TECHNOLOGICAL AND RHEOLOGICAL STUDIES OF THE SUBBUCAL DOSAGE FORM WITH DIPYRIDAMOL

A.M. Abdurakhmanov

Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute - branch of the FSBEI HE VolgGMU of the Ministry of Health of Russia

Abstract. A subbucal dosage form with dipyridamole has been developed. One of the drugs for the correction of blood pressure and platelet formation is dipyridamole. Dipyridamole inhibits platelet aggregation and adhesion, improves microcirculation, and has a mild vasodilating effect. As a derivative of

pyrimidine, dipyridamole is an interferon inducer and has a modulating effect on the functional activity of the interferon system, increases the reduced production of interferon by alpha and gamma blood leukocytes in vitro. At present, this quality of it should be considered as very significant, and its relevance in connection with this is increasing dramatically. However, despite such a positive general characteristic, dipyridamole is not free from certain side effects, mainly from the cardiovascular system, and can manifest itself as an increase or decrease in heart rate, flushing of the face, flushing of the skin of the face, coronary steal syndrome. Therefore, the development of new dosage forms with dipyridamole is relevant. In terms of technology, a subbucal gel with dipyridamole was chosen from several compositions, where methylcellulose, lecithin and starch were used as excipients. Rheological studies made it possible to choose the optimal ratios between auxiliary substances and their percentage.

The scientific novelty of the research is the development of a subbucal gel with dipyridamole, the study of its rheological properties.

The aim of the work is the technological development and research of a new subbucal dosage form with dipyridamole, the study of its rheological properties.

Materials and methods. Technological method - obtaining a subbucal gel with dipyridamole and a complex of excipients - methylcellulose, lecithin, starch, purified water, rheological studies.

A subbucal gel with dipyridamole was obtained and rheological properties were established.

A new dosage form of dipyridamole was obtained – a subbucal gel, which, according to rheological properties, was attributed to non-Newtonian liquids with thixotropic properties, which will provide such technological properties as smearing and adhesion.

Keywords: cardiovascular drugs, dipyridamole, methylcellulose, lecithin, starch, rheological studies.

REFERENCES

1. Gurevich, K.G. Rus. med. zhurn., 2000, From 554-556.
2. Ershov F.I. Interferon system in norm and pathology. M. 1996, 239 p.
3. Yesin R.G., Khairullin I.H., Yesin O.R. Journal of Neurology and Psychiatry named after C.C. Korsakov, 2021, Vol. 121, No. 7, pp. 49-54.
4. Kareva E.N. Consilium medicum, 2016, N 12, pp.80-87.
5. Abdurakhmanov A.M., Stepanova E.F., Ogai M.A., Nam N.L., Sysuev E.B., Barkaev G.S., Slivkin A.I., Belenova A.S. Bulletin of the Voronezh State University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy, 2021, No. 3, pp. 59-67.
6. Boldyrev A.E., Ziganshin M.A., Lyadov N.M., Klimovitsky A.E., Gerasimov A.V. Chemico-pharmaceutical journal, 2021, Vol. 55, No. 9, pp. 43-48.
7. Leonova M.V. Medical business, 2009, No. 2, pp. 21-31.
8. Pertsev I.M., Gutorov S.A., Zagoriy G.V., Khaleeva E.L. Pharmacist, 2002, No. 8, pp. 29-31.
9. Pertsev I.M., Kotenko A.M., Chueshov O.V., Khaleeva E.L. Pharmaceutical and biological aspects of ointments. Monograph. Kharkiv, NFau "Golden Pages", 2003, 288 p.
10. Garipova V.R. Topical issues of improving the quality of postgraduate training of pharmaceutical personnel (volume 1), Issue 4, Kazan, 2012, pp. 31-35.
11. Metelitsa V.I. Cardiology. 2000, N8, pp.89-96.
12. Ogai M.A. Actual problems of pharmacy: Materials of the I Mezhhregion. conf. Vladikavkaz, 2010, pp. 48-53.
13. Ogai M.A. Scientific vedomosti Belgorod. state University. Ser.: medicine, pharmacy, 2010, № 10 (81), pp. 79-84.
14. Ogai M.A., Stepanova E.F., Zhilyakova E.T. Scientific vedomosti Belgorod. state University. ser.: Medicine, pharmacy, 2010, № 22 (93), pp. 36-39.
15. Arkusha A.A. Autoref. dis. ... candidate of Pharmaceutical Sciences. Kharkiv., 1982, 192 p.
16. Lokarev A.V., Ogai M.A., Slivkin A.I., Belenova A.S. Vestnik VSU, Series: Chemistry. Biology. Pharmacy, 2019, No. 2, pp. 92-101.
17. Malkin A.Ya., Isaev A.I. Rheology: concepts, methods, applications. Spb., Profession, 2010, 557 p.
18. Morozov Yu.A., Makieva M.S. Morozova E.V. Olisaev E.G. Scientific Bulletin of Belgorod State University. Medicine series. Pharmacy, 2016, No. 19 (240), Issue 35, pp.169-175.
19. Pantyukhina K.I., Losenkova S.O., Morozov Yu.A., Morozova E.V., Olisaev E.G., Pantyukhin A.V. Biopharmaceutical journal., 2019, No. 5, Vol. 11, pp. 39-45.
20. Shramm G. Fundamentals of practical rheology and rheometry. Trans. from English M., Colossus, 2003, 312 p.