



Експериментальне обґрунтування складу основи назального гелю для лікування вірусного риніту

О. А. Рухмакова, І. А. Карпенко, Т. Г. Ярних

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Мета роботи – експериментально обґрунтувати склад основи назального гелю для лікування вірусного риніту.

Матеріали та методи. Для вибору структуроутворювального компонента у складі гелевої основи досліджували можливість використання як гелеутворювача натрій карбоксиметилцелюлози, метилцелюлози, суміші поліетиленоксидів ПЕО-4000 та ПЕО-400, карбополу 934 Р, гідроксиетилцелюлози, ксантану й натрію альгінату. Для нейтралізації водних дисперсій карбополу використовували розчини аміаку, натрію гідроксиду та триетаноламін. Для забезпечення помірної осмотичної активності, запобігання пересушуванню та подразненню шкіри до складу носія гелю введено гідрофільний неводний розчинник – пропіленгліколь. Органолептичні, фізико-хімічні, структурно-механічні та біофармацевтичні показники модельних зразків назального гелю визначали за методиками Державної Фармакопеї України. Статистичне опрацювання результатів виконали за допомогою програми Statistica 6.0.

Результати. Вибір оптимального гелеутворювача виконали, враховуючи дослідження з вивчення органолептичних, фізико-хімічних, структурно-механічних і біофармацевтичних показників модельних зразків гелю. У результаті експерименту як гелеутворювач обрали карбопол 934 Р. Оптимальну концентрацію гелеутворювача та нейтралізувального агента в складі гелевих носіїв встановлювали на підставі вивчення рН модельних зразків гелю. Найбільш наближене до нормального значення рН слизової оболонки порожнини носа мав зразок із вмістом карбополу 934 Р у концентрації 1,5 % та триетаноламіну в концентрації 1,5 %; він же характеризувався найбільш задовільними реопараметрами. Вибір оптимальної кількості пропіленгліколю у складі основи гелю здійснено на підставі вивчення осмотичної активності зразків. Оптимальною визначено його концентрацію в 10 %. Етанол (96 %) у складі гелевої основи використали як розчинник ефірних олій, що входять до складу назального гелю в концентрації 3 %.

Висновки. На підставі органолептичних, фізико-хімічних, структурно-механічних і біофармацевтичних досліджень експериментально обґрунтовано склад основи назального гелю для лікування вірусного риніту.

Экспериментальное обоснование состава основы назального геля для лечения вирусного ринита

О. А. Рухмакова, И. А. Карпенко, Т. Г. Ярных

Цель работы – экспериментально обосновать состав основы назального геля для лечения вирусного ринита.

Материалы и методы. Для выбора структурообразующего компонента в составе гелевой основы исследовали возможность использования в качестве гелеобразователя натрий карбоксиметилцеллюлозы, метилцеллюлозы, смеси полиэтиленоксидов ПЭО-4000 и ПЭО-400, карбопола 934 Р, гидроксипропилцеллюлозы, ксантана и натрия альгината. Для нейтрализации водных дисперсий карбопола использовали растворы аммиака, едкого натра и триэтанолламин. Для обеспечения умеренной осмотической активности, предотвращения пересушивания и раздражения кожи в состав носителя геля введен гидрофильный неводный растворитель – пропиленгликоль. Органолептические, физико-химические, структурно-механические и биофармацевтические показатели модельных образцов назального геля определяли по методикам Государственной Фармакопеи Украины. Статистическую обработку результатов провели с помощью программы Statistica 6.0.

Результаты. Выбор оптимального гелеобразователя провели на основании исследований по изучению органолептических, физико-химических, структурно-механических и биофармацевтических показателей модельных образцов геля. В результате эксперимента в качестве гелеобразователя выбран карбопол 934 Р. Оптимальную концентрацию гелеобразователя и нейтрализующего агента в составе гелевых носителей устанавливали на основании изучения рН модельных образцов основ. Наиболее приближенное значение рН к значению рН слизистой оболочки полости носа имел образец с содержанием карбопола 934 Р в концентрации 1,5 % и триэтанолламина в концентрации 1,5 %; он же обладал наиболее удовлетворительными реопараметрами. Выбор оптимального количества пропиленгликоля в составе основы геля осуществлен на основании изучения осмотической активности образцов. Оптимальной определена его концентрация в 10 %. Этанол (96 %) в составе гелевой основы использован в качестве растворителя эфирных масел, входящих в состав назального геля в концентрации 3 %.

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/145211>

УДК: 616.211-002.1: 615.454.122:615.012
DOI: 10.14739/2409-2932.2018.3.145211

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2018. – Т. 11, № 3(28). – С. 276–280

Ключові слова: вірусний риніт, назальний гель, основний склад, обґрунтування.

E-mail: rukhmakovaolga@gmail.com

Надійшла до редакції: 29.05.2018 // Після доопрацювання: 18.06.2018 // Прийнято до друку: 20.06.2018

Выводы. На основании органолептических, физико-химических, структурно-механических и биофармацевтических исследований экспериментально обоснован состав основы назального геля для лечения вирусного ринита.

Ключевые слова: вирусный ринит, назальный гель, основной состав, обоснование.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2018. – Т. 11, № 3(28). – С. 276–280

Experimental substantiation of the base of the nasal gel for viral rhinitis treatment

O. A. Rukhmakova, I. A. Karpenko, T. H. Yarnykh

Purpose of the study. Experimentally substantiate the composition of the nasal gel's base for the viral rhinitis treatment.

Materials and methods. In order to select structure-forming component in the gel base, the authors investigated the possibility of using sodium carboxymethylcellulose, methylcellulose, PEO-4000 and PEO-400, carbopol 934 P, hydroxyethylcellulose, xanthan, and sodium alginate as a gelling agent. Solutions of ammonia, sodium hydroxide and triethanolamine were used to neutralize aqueous dispersions of carbopol. To ensure moderate osmotic activity, to prevent drying and irritation of the skin, a hydrophilic non-aqueous solvent, propylene glycol, is incorporated into the gel base. Organoleptic, physical, chemical, structural-mechanical and biopharmaceutical parameters of model samples of nasal gel were determined by the methods of the State Pharmacopoeia of Ukraine. Statistical processing of the results was carried out with the help of the program Statistica 6.0.

Results. The choice of the optimal gelling agent was carried out based on the studies of organoleptic, physical, chemical, structural-mechanical and biopharmaceutical indices of model samples of the gel. The authors selected carbopol 934 P as the gelling agent. The optimum concentration of the selected gelling agent and the neutralizing agent in the composition of the gel base was established basing on the study of the pH of the model base samples. The sample with the content of carbopol 934 P at a concentration of 1.5 % and triethanolamine at a concentration of 1.5 % was closest to the normal pH of the mucous membrane of the nasal cavity; it also possessed the most satisfactory rheological parameters. The choice of the optimum amount of propylene glycol in the gel base is based on the study of the osmotic activity of the samples. The optimum concentration is 10 %. Ethanol (96 %) in the gel base was used as a solvent for essential oils that are the part of the nasal gel at a concentration of 3 %.

Conclusions. Based on the conducted organoleptic, physical, chemical, structural-mechanical and biopharmaceutical studies, the composition of the nasal gel's base for the viral rhinitis treatment was experimentally substantiated.

Key words: rhinitis, base composition, solutions.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2018; 11 (3), 276–280

Одним із найпоширеніших видів риніту є вірусний, розвиток якого викликають різноманітні вірусні агенти. Вони активізуються внаслідок переохолодження, а також на тлі загального ослаблення організму. Найбільш часто вірусний риніт виникає в осінньо-зимовий період [1]. Ця патологія має три стадії розвитку: 1) рефлекторна – початкова, яка триває кілька годин і характеризується свербінням, частими чханнями, закладеністю носа; 2) катаральна – супроводжується почервонінням носа та рясними виділеннями; 3) стадія відновлення нормального функціонування дихальних шляхів [2].

Лікування вірусного риніту має відбуватися за двома напрямками – пригнічення симптоматики та знищення вірусу. В іншому випадку гостра форма захворювання може перейти в хронічну.

Нині у терапії ринітів все більше уваги приділяють використанню назальних гелів, оскільки вони не тільки чинять необхідну антисептичну, протизапальну, судинозвужувальну та інші види фармакологічної активності, але й ефективно зволожують слизову оболонку порожнини носа, володіють пролонгованою дією, зручні у використанні [3].

Серед асортименту наявних на фармацевтичному ринку України назальних гелів, на жаль, не зареєстровано жодного лікарського препарату з противірусною дією. Тому основним завданням наших досліджень є створення назального гелю на основі природної рослинної сировини

з противірусною (щодо аденовірусу) й антибактеріальною дією для лікування вірусного риніту.

Відомо, що кожний лікарський препарат має відповідну призначенню лікарську форму, що являє собою своєрідну композицію з активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) та декількох допоміжних речовин. Останні не тільки допомагають надати препарату потрібної лікарської форми, комплекс необхідних фізико-хімічних властивостей для правильного розподілу в організмі, але й можуть підсилювати дію АФІ лікарського препарату або полегшувати його побічні ефекти. Саме тому до вибору допоміжних речовин (основи лікарського препарату) потрібно братися особливо ретельно [4,5].

Мета роботи

Експериментальне обґрунтування складу основи назального гелю для лікування вірусного риніту.

Матеріали і методи дослідження

Під час створення назального гелю на основі природної рослинної сировини з противірусною (щодо аденовірусу) й антибактеріальною дією для лікування вірусного риніту як АФІ використовували сухий екстракт солодкового кореня та ефірні олії евкалипту прутноподібного й сосни сибірської [8].

Назальний гель готували при кімнатній температурі за загальноприйнятими правилами. З огляду на фізико-хімічні

властивості АФІ, як-от розчинність, сухий екстракт солодкового кореня вводили до складу гелю у вигляді водного розчину, а ефірні олії у вигляді розчину в етанолі (96 %).

Розроблення складу носія гелю здійснювали з урахуванням таких вимог до гелевих основ: однорідність; рН, близьке до рН слизової оболонки порожнини носа; відсутність мікробного забруднення; стабільність протягом всього терміну зберігання; зручне нанесення та приємний запах.

Для вибору структуроутворювального компонента у складі гелевої основи досліджували можливість використання як гелеутворювачів натрій карбоксиметилцелюлози (НаКМЦ), метилцелюлози, суміші поліетиленоксидів ПЕО-4000 і ПЕО-400, карбополу 934 Р, гідроксиетилцелюлози (ГЕЦ), ксантану та натрію альгінату. Для нейтралізації водних дисперсій карбополу використовували розчини аміаку, натрію гідроксиду та триетаноламін.

Органолептичні, фізико-хімічні, структурно-механічні та біофармацевтичні показники модельних зразків визначали за методиками ДФУ.

Опис. Контролювали зовнішній вигляд і характерні органолептичні властивості зразків (колір, запах, консистенцію тощо). Досліджувані зразки контролювали на наявність згріклого запаху, а також ознак фізичної нестабільності (агрегація часток, коалесценція, коагуляція, розшарування).

Визначення однорідності виконали за методикою ДФУ 1.0, С. 511.

Визначення колоїдної стабільності. Для проведення тесту використовували лабораторну центрифугу з набором пробірок, ртутний термометр з інтервалом вимірюваних температур від 0 °С до 100 °С і ціною поділки 1 °С, а також секундомір і водяну баню. Пробірки наповнювали на 2/3 об'єму (приблизно 9,0 г) досліджуваними зразками (так, щоб маси пробірок із препаратом не відрізнялись більше ніж на 0,02 г) і зважували з точністю до 0,01 г.

Потім пробірки поміщали на водяну баню при температурі 42,5 ± 2,5 °С на 20 хв, після чого насухо витирали з зовнішнього боку, розміщували в гнізда центрифуги. Центрифугували протягом 5 хв зі швидкістю 6000 об/хв. Зразок вважали стабільним, якщо після центрифугування у пробірках не спостерігали розшарування.

Якщо хоча б в одній із пробірок визначили розшарування зразка або випадіння осаду, аналіз робили повторно з новими порціями гелевої основи. Якщо при повторному тесті виявляли хоча б одну пробірку з розшаруванням, зразок вважали нестабільним.

Визначення термостабільності. Для визначення брали 5–6 скляних пробірок діаметром 15 мм і висотою 150 мм. Пробірки наповнювали 8–10 мл досліджуваних зразків і поміщали в термостат із температурою 40–42 °С на 1 тиждень, потім – у холодильник із температурою 10–12 °С на 1 тиждень, після чого витримували протягом 3 діб при кімнатній температурі. Стабільність визначали візуально за відсутністю розшарування.

Визначення рН. Значення рН встановлювали з використанням методу екстракції: 1,0 г гелю вміщували в конічну колбу місткістю 150 мл, додавали 100 мл води, перемішували протягом 10 хв за допомогою скляної палички.

Отриманий розчин фільтрували крізь фільтр «синя стрічка», перші порції фільтрату відбракували. Визначали рН водного витягу за методикою, що описана у ДФУ, п. 2.2.3 «Потенціометричне визначення рН».

Значення механічної стабільності, яке визначається як відношення величини межі міцності структури до руйнування (τ^1) до величини межі міцності після її руйнування (τ^2), визначали за формулою:

$$MC = \frac{\tau_1}{\tau_2},$$

Значення коефіцієнтів динамічного розрідження розраховували за формулою:

$$K_d = \frac{(\eta_{18,6} - \eta_{93,0}) \times 100 \%}{\eta_{18,6}},$$

$\eta_{18,6}$ – в'язкість гелевої основи при швидкості зсуву 18,6 с⁻¹,

$\eta_{93,0}$ – в'язкість гелевої основи при швидкості зсуву 93,0 с⁻¹.

Вивільнення АФІ вивчали методом діалізу крізь напівпроникну мембрану в дослідах *in vitro*. Дослідження виконали при температурі 37,0 ± 0,5 °С. Діалізічним середовищем була вода Р. Термостатування здійснювали в ультратермостаті ТС-16А (ФРН) із точністю ±0,1 °С. Температуру вимірювали лабораторним термометром із ціною поділки 0,1 °С.

Результати та їх обговорення

За результатами вивчення структурно-механічних і фізико-хімічних властивостей досліджуваних зразків гелю з різними гелеутворювачами з наступних досліджень виключили зразки з вмістом ГЕЦ і ксантану.

Як показало вивчення стабільності у процесі зберігання, через 2 міс. спостерігали руйнування гелевої структури у зразках на основі ГЕЦ. Модельні зразки основ із ксантаном не відповідали заданим реопараметрам, якими мають характеризуватися гелі. Носії на основі НаКМЦ зазнавали висихання у процесі зберігання. Основи з сумішшю ПЕО мали високу осмотичну активність, що може призводити до пересушування слизової оболонки порожнини носа [6].

Отже, надалі вибір оптимального гелеутворювача виконували з переліку: карбопол 934 Р, метилцелюлоза та натрію альгінат, враховуючи дослідження з вивчення фізико-хімічної стабільності модельних зразків (табл. 1).

У результаті досліджень встановили, що модельні зразки гелів на основах № 3, № 6 і № 9 мають занадто щільну консистенцію. Зробили висновок про велику кількість гелеутворювача у складі основи.

Щодо модельних зразків на основах № 1, № 2, № 7 і № 8 виявили, що вони як після приготування, так і після витримання протягом 30 днів при температурах 5 °С, 20 °С, 40 °С, а також після 5 циклів заморожування / відтавання (інтервал температур – від -10 °С до +45 °С) були стабільними.

Модельні зразки гелів на основах № 4 і № 5 не витримували тестів на колоїдну та термостабільність.

Таблиця 1. Склад модельних зразків гелевих основ (%)

№ з/п	Карбопол 934 Р	Метилцелюлоза	Натрію альгінат	Триетаноламін	Пропіленгліколь	Етанол (96 %)	Вода очищена
1	1,0	–	–	1,0	10,0	3,0	до 100,0
2	1,5	–	–	1,5	10,0	3,0	до 100,0
3	2,0	–	–	2,0	10,0	3,0	до 100,0
4	–	3,0	–	–	–	–	до 100,0
5	–	5,0	–	–	–	–	до 100,0
6	–	8,0	–	–	–	–	до 100,0
7	–	–	5,0	–	–	3,0	до 100,0
8	–	–	7,0	–	–	3,0	до 100,0
9	–	–	10,0	–	–	3,0	до 100,0

Таблиця 2. Структурно-механічні характеристики модельних зразків гелів на основах № 1, № 2, № 7 і № 8

Модельний зразок	Структурно-механічні параметри	
	Механічна стабільність	Коефіцієнт динамічного розрідження, %
№ 1	1,08	70,8
№ 2	1,04	71,5
№ 7	1,27	66,3
№ 8	1,31	64,9

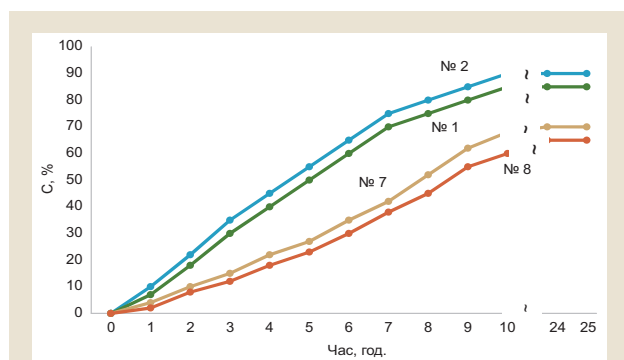


Рис. 1. Кінетика вивільнення ГК екстракту солодкового кореня з модельних зразків гелів на основах № 1, № 2, № 7 і № 8.

Тому для наступного вивчення обрали гелеві системи № 1, № 2, № 7 і № 8. Дослідили структурно-механічні й біофармацевтичні характеристики цих зразків, результати наведені у таблиці 2 і на рис. 1.

За даними, що наведені в таблиці 2, показники механічної стабільності модельних зразків на основах № 1 і № 2 свідчать про незначний ступінь руйнування структурного каркаса гелевих систем. Коефіцієнти динамічного розрідження зразків цих складів перевищують аналогічні коефіцієнти зразків складів № 7 і № 8, що свідчить про можливість їх якіснішого нанесення при механічному розтиранні, краще розрідження в режимі перемішування, якісніше диспергування внесених в основу лікарських речовин і легше заповнення туб.

Вивчаючи вивільнення АФІ (гліциризинової кислоти (ГК) екстракту солодкового кореня) із досліджуваних модельних зразків, встановили: найповніше вивільнення ГК забезпечують носії № 1 і № 2. Допоміжні речовини в їхньому складі забезпечують пролонговане вивільнення ГК екстракту солодкового кореня на рівні 85–90 % у досліджуваній лікарській формі (рис. 1).

Вивільнення ГК із модельних зразків на основах № 7 і № 8 відбувалось менш повно та становило 70 % і 65 % відповідно. Крім того, модельні зразки на основах № 7 і № 8 при зберіганні протягом 30 діб виявились нестабільними. На 15 день зберігання визначили появу чорного нальоту, що свідчить про мікробіологічну забрудненість розроблених зразків.

Саме тому для наступних експериментальних досліджень обрали модельні зразки на основах № 1 і № 2. Наступний етап – вибір вмісту нейтралізувального агента у складі. Для нейтралізації водних дисперсій карбополу використовували розчини аміаку, натрію гідроксиду та триетаноламін. Протягом експерименту оцінювали зовнішній вигляд і колір модельних зразків.

Зразки з розчинами аміаку та натрію гідроксиду темніли, при використанні аміаку спостерігали випадіння кристалів. Тому надалі використовували триетаноламін, який протягом експерименту не змінював фізико-хімічні властивості досліджуваних зразків.

Оптимальну концентрацію гелеутворювача та нейтралізувального агента у складі модельних зразків встановлювали на підставі вивчення рН (табл. 3).

За даними таблиці 3, модельний зразок № 2 має значення рН, що найближче до нормального значення рН слизової оболонки порожнини носа – 5,5–6,5.

Крім того, реологічні дослідження показали: при концентрації карбополу в основі 1,5 % (зразок № 2) гелеутворення відбувалося ефективніше. Зразок № 1 характеризувався менш виразними тиксотропними властивостями [6].

Наступний етап роботи – вибір оптимальної концентрації пропіленгліколю у складі гелевої основи для забезпечення помірно осмотичної активності, запобігання пересушуванню та подразненню шкіри.

Крім того, позитивним моментом введення у склад гелевих носіїв гідрофільних неводних розчинників є за-

Таблиця 3. Результати вивчення рН зразків гелевих основ № 1 та № 2

Моделльний зразок	Склад основи	Значення рН
№ 1	Карбопол 934 Р – 1,0 Триетаноламін – 1,0 Пропіленгліколь – 10,0 Етанол (96 %) – 3,0 Вода очищена до 100,0	5,40 ± 0,05
№ 2	Карбопол 934 Р – 1,5 Триетаноламін – 1,5 Пропіленгліколь – 10,0 Етанол (96 %) – 3,0 Вода очищена до 100,0	6,20 ± 0,05

безпечення стабільності складу протягом технологічного процесу.

За даними попередніх власних експериментальних досліджень, а також за відомостями фахової літератури, оптимальною концентрацією пропіленгліколю у складі назальних гелів є 10 % [7].

Етанол (96 %) у складі гелевого носія використано як розчинник ефірних олій, що входять до складу назального гелю в концентрації 3 % [8].

На підставі здійснених досліджень для наступного вивчення ми обрали гелеву систему такого складу: карбопол 934 Р – 1,5 %; триетаноламін – 1,5 %; пропіленгліколь – 10 %; етанол (96 %) – 3 %; вода очищена – до 100 %.

Висновки

1. У результаті органолептичних, фізико-хімічних, структурно-механічних і біофармацевтичних досліджень експериментально обґрунтовано склад основи назального гелю для лікування вірусного риніту.

2. Встановлено раціональні концентрації допоміжних речовин в її складі: карбопол 934 Р – 1,5 %; триетаноламін – 1,5 %; пропіленгліколь – 10 %; етанол (96 %) – 3 %; вода очищена – до 100 %.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

Рухмакова О. А., д-р фарм. наук, доцент каф. технології ліків, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна. ORCID ID: 0000-0002-8573-8965.

Карпенко І. А., аспірант каф. технології ліків, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

Ярних Т. Г., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. технології ліків, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна. ORCID ID: 0000-0001-8496-1578.

Сведения об авторах:

Рухмакова О. А., д-р фарм. наук, доцент каф. технологии лекарств, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина. Карпенко И. А., аспирант каф. технологии лекарств, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Ярных Т. Г., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. технологии лекарств, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Information about authors:

Rukhmakova O. A., Dr.hab., Associate Professor, Drugs Technology Department, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Karpenko I. A., Aspirant of the Drugs Technology Department, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Yarnykh T. H., Dr.hab., Professor, Head of the Drugs Technology Department, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Список літератури

- [1] Левицька С.А. Патолофізіологічне значення хронічних захворювань верхніх і нижніх дихальних шляхів в розвитку частих рецидивів респіраторних вірусних інфекцій у дітей / С.А. Левицька, А.І. Гоженко, В.В. Буяло // Актуальні проблеми транспортної медицини : навколишнє середовище; професійне здоров'я; патологія. – 2014. – №1(35). – С. 145–148.
- [2] Fasano M.B. Combined airways: impact of upper airway on lower airway / M.B. Fasano // *Curr. Opin. Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* – 2010. – Vol. 18. – №1. – P. 15–20.
- [3] Kilgore D. Common respiratory diseases / D. Kilgore, W. Najm // *Prim. Care.* – 2010. – Vol. 37. – Issue 2. – P. 297–324.
- [4] Singh S. Intranasal thermo reversible mucoadhesive gels: a review / S. Singh // *Int. J. Pharm.* – 2012. – Vol. 2. – Issue 3. – P. 548–556.
- [5] Carvalho F.C. Rheological, mechanical and bioadhesive behavior of hydrogels to optimize skin delivery system / F.C. Carvalho, G. Calixto // *Drug. Dev. Ind. Pharm.* – 2013. – Vol. 39. – Issue 11. – P. 1750–1757.
- [6] Карпенко І.А. Обґрунтування концентрації гелеутворювача у складі назального гелю противірусної дії / І.А. Карпенко, О.А. Рухмакова // *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології : збірник наукових праць.* – Х. : Вид-во НФаУ, 2017. – С. 95–97.
- [7] Карпенко І.А. Обґрунтування введення пропіленгліколю до складу назального гелю «Фіторин-плюс» / І.А. Карпенко, О.А. Рухмакова, Т.Г. Ярних // *Забезпечення здоров'я нації та здоров'я особистості як пріоритетна функція держави : матеріали міжнародної науково-практичної конференції (м. Одеса 19–20 січня 2018 р.)*. – Одеса : Південна фундація медицини, 2018. – С. 15–16.
- [8] Карпенко І.А. Експериментальне обґрунтування складу назального гелю під умовною назвою «Фіторин-плюс» / І.А. Карпенко, О.А. Рухмакова, Т.Г. Ярних // *Фармацевтичний часопис.* – 2018. – №1. – С. 29–33.

References

- [1] Levytska, S. A., Gozenko, A. I., & Buyalo, V. V. (2014). Patofiziologichne znachennia khronichnykh zakhvoriuvan verkhnikh i nyzhnikh dykhalnykh shliakhiv v rozvytku chastykh retydyviv respiratormykh virusnykh infektsii u ditei [The pathophysiology meaning of the chronic diseases of upper and lower respiratory airways in development of recurrent respiratory infections in children]. *Aktualni problemy transportnoi medytsyny: navkolyshnie seredovyshe; profesiine zdorov'ia; patolohia*, 1(35), 145–148 [in Ukrainian].
- [2] Fasano, M. B. (2010). Combined airways: impact of upper airway on lower airway. *Curr. Opin. Otolaryngol. Head. Neck. Surg.*, 18(1), 15–20. doi: 10.1097/MOO.0b013e328334aa0e.
- [3] Kilgore, D., & Najm, W. (2010). Common respiratory diseases. *Prim. Care.*, 37(2), 297–324. doi: 10.1016/j.pop.2010.02.007.
- [4] Singh, S. (2012). Intranasal thermo reversible mucoadhesive gels: a review. *Int. J. Pharm.*, 2(3), 548–556.
- [5] Carvalho, F. C., Calixto, G., Hatakeyama, I. N., Luz, G. M., Gremião, M. P., & Chorilli, M. (2013). Rheological, mechanical and bioadhesive behavior of hydrogels to optimize skin delivery system. *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, 39(11), 1750–1757. doi: 10.3109/03639045.2012.734510.
- [6] Karpenko, I. A., & Rukhmakova, O. A. (2017). Obgruntuvannia konsentratsii heleutvoriuvacha u skladi nazalnoho heliu protyvirusnoi dii [Substantiation of gelling agent concentration in nasal gel of antiviral activity]. *Suchasni dosiahnennia farmatsevtichnoi tekhnolohii i biotekhnolohii* (p. 95–97). Kharkiv. [in Ukrainian].
- [7] Karpenko, I. A., Rukhmakova, O. A., & Yarnykh, T. G. (2018). Obgruntuvannia vvedennia propilenhlikoliu do skladi nazalnoho heliu «Fityryn-plus» [The substantiation of the introduction of propylene glycol into the nasal gel "Phytoryn-plus"]. *Zabezpechennia zdorov'ia natsii ta zdorov'ia osobystosti yak priorytetna funktsiia derzhavy*. (p. 15–16). Odesa [in Ukrainian].
- [8] Karpenko, I. A., Yarnykh, T. G., & Rukhmakova, O. A. (2018). Eksperymentalne obgruntuvannia skladi nazalnoho heliu pid umovnoiu nazvoiu «Fityryn-plus» [Experimental justification of the nasal gel's composition under the conventional name "Phytoryn-plus"]. *Farmatsevtichnyi chasopys*, 1, 29–33 [in Ukrainian]. doi: 10.11603/2312-0967.2018.1.8604.