

**БЕНТОНИТОВЫЕ ГЛИНЫ ТАДЖИКСКОГО
МЕСТОРОЖДЕНИЯ – РАЦИОНАЛЬНЫЙ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ НОСИТЕЛЬ
АПИФИТОПРОДУКТОВ**

МУСОЗОДА С.М.¹, ШПИЧАК О.С.², ТИХОНОВ А.И.²

¹Таджикский национальный университет,

г. Душанбе, Таджикистан

²Национальный фармацевтический университет,

г. Харьков, Украина

Аннотация

В статье приводятся результаты физико-химических, фармакотехнологических, биофармацевтических и биологических исследований по разработке состава и технологии мази фенольного гидрофобного препарата прополиса на основе бентонитовых глин таджикского месторождения под условным названием «Протабент®». По результатам проведенных исследований, установлена высокая биологическая доступность разработанной нами мази, ее биологическая безвредность, противомикробная и репаративная активность.

Ключевые слова: фенольный гидрофобный препарат прополиса, вспомогательное вещество, бентонитовые глины, биологическая доступность, противомикробная активность, ранозаживляющая активность.

Актуальность. К современным лекарственным средствам помимо фармакотехнологических и фармакоэкономических требований, предъявляются и биофармацевтические требования, максимально учитывающие интересы фармакокинетики, фармакодинамики и клинической фармакологии [8, 11, 14]. Согласно биофармацевтической концепции для создания лекарственных форм с высокой биологической доступностью, наряду с активными фармацевтическими ингредиентами, немаловажное значение имеет выбор вспомогательных веществ, которые благодаря развитию биофармации перестали рассматриваться как инертные наполнители лекарств [1-3, 8]. Вспо-

могательные вещества могут быть различного происхождения, а среди минеральных – особое место занимают глинистые минералы, которые при смешивании с водой образуют так называемую водосмываемую основу. В этом контексте особый интерес представляют бентонитовые глины, состоящие главным образом из монтмориллонита, которые могут выступать в качестве гидрофильной основы и эмульгатора для эмульсионных мазей. Анализ научных литературных источников показывает, что водные суспензии бентонитов 10%-ой концентрации и выше застудневают и образуют материал мазевой консистенции, который используется для приготовления мазей и ряда косметических средств. Также имеются данные об использовании бентонитовых глин для стабилизации суспензий (препятствуют оседанию частиц), а также ряда природных биологически активных веществ, в том числе змеиных ядов и продуктов пчеловодства [1-4, 6, 7, 9, 10].

В рамках договора о научно-техническом сотрудничестве между Таджикским национальным университетом (г. Душанбе, Республика Таджикистан) и Национальным фармацевтическим университетом (г. Харьков, Украина) нами проводятся исследования по разработке и стандартизации лекарственных средств природного происхождения. В результате многочисленных исследований украинских ученых под руководством академика Украинской академии наук, профессора А.И. Тихонова был создан оригинальный препарат – фенольный гидрофобный препарат прополиса (ФГПП) и установлен широкий спектр его фармакологической активности [15].

Экспериментальная часть. В продолжении этих исследований, а также учитывая антимикробные и противовоспалительные свойства ФГПП нами была поставлена задача по разработке состава и технологии его мягкой лекарственной формы.

С целью выбора мазевой основы, обеспечивающей максимальное высвобождение биологически активных веществ, основываясь на результатах экспериментальных данных отечественных и зарубежных специалистов, нами апробированы девять композиций носителей гидрофильного, гидрофобного и

эмульсионно-дифильной природы. Исследуемые мазевые основы содержали в различных соотношениях вазелин, ланолин, бентонит таджикского месторождения, ПЭО-1500, ПЭО-300, МЦ, Na-КМЦ, пентол, аэросил, масло подсолнечное, глицерин, воду очищенную, эмульгатор № 1. Общепринятыми технологическими методами на перечисленных основах было приготовлено девять серий мазей с ФГПП.

Исследование кинетики высвобождения суммы фенольных соединений ФГПП из модельных образцов мазей проводили равновесным диализом. Количественное определение суммы фенольных соединений в диализате проводили методом абсорбционной спектрофотометрии в УФ- области при длине волны от 220 нм до 320 нм. По результатам исследований было установлено, что более полное и интенсивное высвобождение происходит из образца мази на основе состоящей из смеси бентонита таджикского месторождения, глицерина и воды.

Оценка биологической доступности разрабатываемой мази также была подтверждена методом «диффузии в агар» [11, 14]. Зоны диффузии следов фенольных соединений субстанции ФГПП были отмечены через 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 24 и 72 часа. Для сравнения, вышеуказанным способом был исследован образец мази ФГПП на традиционной вазелин-ланолиновой основе. Результаты экспериментальных исследований показывают, что диаметр зоны окрашивания исследуемого образца мази на бентонитовой основе в период диффузии через 72 часа превышает более чем в 2 раза диаметр зоны окрашивания образца мази на традиционной вазелин-ланолиновой основе.

Таким образом, в результате физико-химических, технологических и биофармацевтических исследований разработан состав и предложена технология мази ФГПП на основе бентонитовых глин таджикского месторождения с условным названием «Протабент[®]». По результатам проведенных доклинических фармакологических исследований, на лабораторных животных также была установлена высокая репаративная актив-

ность исследуемой мази [5, 13, 15]. Учитывая, что, лекарственные препараты, применяющиеся для лечения ран в I фазе раневого процесса должны оказывать антимикробное, противовоспалительное, а при необходимости и местноанестезирующее действие, наши дальнейшие исследования были направлены на изучение антимикробной активности мази «Протабент[®]». [12].

Изучение антимикробной (бактерицидной) активности комбинированной мази «Протабент[®]» проводилось в условиях «in vitro» методом «диффузии в агар» с использованием метода «колодцев» («металлических цилиндров») на базе НИИ профилактической медицины Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан (РТ). Согласно рекомендаций ВОЗ для оценки антимикробной активности были использованы выращенные в условиях данного учреждения следующие тест-культуры штаммов микроорганизмов: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Proteus vulgaris* ATCC 4636, *Candida albicans* ATCC 885/653, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853.

С целью выбора оптимального содержания ФГПП в составе исследуемого препарата, нами были приготовлены опытные образцы мазей с различной его концентрацией – 0,5; 1,0; 2,0; 3,0; 4,0 и 5 %. В ходе эксперимента на поверхность зараженной питательной среды (приготовленной из расчета 5,0 г порошка агара на 1000 мл воды очищенной) в чашки Петри помещали простерилизованные металлические цилиндры из нержавеющей стали с внутренним диаметром 6 мм и высотой 10 мм, которые заполняли образцами исследуемой мази «Протабент[®]» в количестве $250 \pm 0,5$ мг. Далее экспериментальные образцы помещали в термостат при температуре 34 °С и выдерживали в течении 30 мин., после чего по размерам зон подавления роста тест-микроорганизмов определяли способность мазевых основ высвободить действующее вещество – ФГПП.

Результаты изучения бактерицидной активности опытных образцов мази «Протабент[®]» сравнивали с некоторыми аналогичными по действию (антимикробное, противовоспалитель-

ное, анальгезирующее и др.), показаниям к применению (использование в клинике для местного лечения гнойно-воспалительных процессов кожи) и спектру антимикробной активности (по отношению к выше перечисленным микроорганизмам) лекарственными препаратами, выпускающимися в промышленных условиях: мазь ихтиоловая 10 % по 25 г в банках (серия 80713, срок годности до 08.2018 г.), производства ОАО «Тверская фармацевтическая фабрика», Российская Федерация; мазь эритромициновая 10000 ЕД/г по 15 г в тубах (серия 20214, срок годности до 03.2017 г.), производства ОАО «Биосинтез» г. Пенза, Российская Федерация; бальзам «Золотая звезда» по 4,0 г (серия 010112УК, срок годности до 01.2017 г.), производства «Данафа Фармасьютикалз Джойнт Сток Компани», Вьетнам (табл. 1).

Исследования бактерицидной активности мази в условиях «in vivo» проводили на белых крысах линии Вистар массой 180,0-200,0 г. В качестве модели экспериментальной патологии была использована инфицированная поверхность кожи. Шерсть на месте нанесения раны (в области спины) выщипывалась на участке размером 2×2 см. Депилированная кожа протиралась 70 % спиртом этиловым и смазывалась 5 % спиртовым раствором йода. Воспаление создавали путем разрезания скальпелем небольшого участка раневой поверхности животного и введением в его плоть по 1 мл тест-культур *Staphylococcus aureus* (штамм 209Р) и *Escherichia coli* (штамм 675) соответственно, содержащих по 500 тыс. микробных тел в 1 мл изотонического раствора натрия хлорида.

В эксперименте были использованы 24 животных, которые были разбиты на 4 группы по 6 крыс в каждой. Первая группа являлась опытной, животных в этой группе лечили исследуемой мазью «Протабент[®]», остальные группы были контрольными: вторую группу лечили мазью эритромициновой, третью – основой исследуемой мази, в четвертой группе лечение не проводилось.

Таблица 1.
Бактерицидная активность опытных образцов мази «Протабент®» с различной концентрацией ФГПП (от 0,5 % до 5 %)

Концентрация ФГПП, %	Зона задержки роста испытуемых тест-культур, мм					
	Staphylococcus aureus ATCC 25923	Escherichia coli ATCC 25922	Bacillus subtilis ATCC 6633	Proteus vulgaris ATCC 4636	Candida albicans ATCC 885/653	Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853
0,5 %	22,75±0,34	15,26±0,48	11,36±0,24	рост	рост	рост
1 %	28,62±0,56	19,72±0,24	15,27±0,43	рост	рост	рост
2 %	31,58±0,48	21,63±0,55	16,58±0,52	14,47±0,35	12,47±0,35	23,25±0,32
3 %	37,26±0,27	26,38±0,17	19,67±0,37	18,53±0,24	15,53±0,24	25,46±0,38
4 %	36,48±0,62	26,67±0,32	19,41±0,15	18,86±0,44	14,86±0,44	25,82±0,43
5 %	37,82±0,38	27,57±0,62	20,85±0,44	19,24±0,57	15,24±0,57	26,12±0,52
Контроль – мази промышленного производства						
Название	Зона задержки роста испытуемых тест-культур, мм					
Мазь ихтиоловая	23,32±0,35	19,57±0,45	12,72±0,15	14,0±0,47	10,27±0,54	16,0±0,2
Мазь эритромициновая	25,74±0,27	16,82±0,36	11,37±0,24	7,0±0,25	9,58±0,48	17,0±0,3
Бальзам «Золотая звезда»	20,65±0,43	17,72±0,62	12,09±0,32	9,0±0,66	11,63±0,35	15,0±0,2

Примечание: n = 6; P = 95 %

Критерием оценки эффективности комбинированной мази «Протабент®», как антимикробного средства являлись результаты микроскопических исследований: площадь воспаленного участка, развитие гнойного процесса. Сравнительная характеристика сроков выздоровления животных в опытной и контрольных группах, представлена в табл. 2.

Таблица 2.

Сроки выздоровления животных при лечении инфицированной поверхности кожи в опытной и контрольных группах

Сравниваемые группы	Срок выздоровления, сутки	Коэффициент достоверности	Укорочение срока заживления	Достоверность, Р, %
Первая	5,72+0,35	4,35	30,0	0,2
Вторая	8,22+0,25			
Первая	5,72±0,35	10,40	48,4	0,2
Третья	11,19±0,12			
Первая	5,72±0,35	14,27	56,2	0,2
Четвертая	13,19+0,12			

Примечание: число степеней свободы: $X \pm Ax = 10$, $n = 6$.

Изучение острой токсичности и биологической безвредности комбинированной мази проводили на морских свинках массой 200,0-300,0 г путем нанесения мази на депилированные участки кожи. Исследуемую мазь наносили в количестве от 0,5 г до 2,5 г, дозу ФГПП рассчитывали в граммах на 1 см² кожи. Сравнение проводили с интактной группой. Полученные результаты представлены в табл. 3.

Таблица 3.

Результаты определения острой токсичности комбинированной мази «Протабент®» при местном применении

Доза ФГПП, г/см ²	Количество животных			Гибель, %	ЛД ₅₀	Состояние кожи
	Взяты для опыта	Погибших	Выживших			
конт-роль	10	—	10	—	—	нормальное
	5	—	5	—	—	— «» —
	5	—	5	—	—	— «» —
	5	—	5	—	—	— «» —
	5	—	5	—	—	— «» —

Одним из основных показателей контроля качества разрабатываемой лекарственной формы является её стабильность с сохранением фармакологической активности в течение определенного времени. В процессе хранения мазей возможно изменение их структурно-механических свойств, а также уменьшение специфической активности. Эти явления могут быть обусловлены изменением физико-химических свойств активных компонентов, входящих в состав лекарственной формы, возможностью взаимодействия лекарственного вещества с основообразующими, окислительными процессами действующих веществ, изменением количественного содержания активных фармацевтических ингредиентов. В связи с этим нами были исследованы основные показатели контроля качества мазей (органолептический контроль, идентификация, количественное определение, значение рН, термическая стабильность, микробиологическая чистота, исследование специфического действия, структурно-механических свойств и др.) в процессе хранения.

Наблюдения проводились в течение 2-х лет и 3 мес. (срок эксперимента) при температурах 8-15 °С (прохладное место) и 15-25 °С (комнатная температура). Изучение показателей стабильности комбинированной мази «Протабент®» проводили через каждые 3 месяца на протяжении 1-го года и каждые 6 месяцев на протяжении 2-го года наблюдения. Общий срок наблюдения эксперимента составлял 27 мес. Опытные образцы предварительно упаковывали и хранили в тубах алюминиевых с бушонами.

Изучение антимикробной активности исследуемой мази по показателю «микробиологическая чистота» проводили в условиях «in vitro» микробиологическим методом «диффузии в агар» с использованием метода «колодцев» на трех сериях опытных образцов мази, находившимися на хранении. Бактерицидная активность исследовалась по отношению к шести видам тест-культур микроорганизмов [12]. Результаты проведенных исследований представлены в табл. 4.

Таблица 4.

Антимикробная активность опытных образцов комбинированной мази «Протабент®» при хранении (n = 6)

№ серии мази	Зона задержки роста тест-культур, мм				
	Срок наблюдения, мес.				
	После изготовления	6	12	18	27
Staphylococcus aureus ATCC 25923					
1	37,26±0,27	37,12±0,58	37,18±0,35	36,88±0,51	36,55±0,42
2	36,32±0,43	36,24±0,10	35,73±0,26	35,24±0,29	35,07±0,46
3	36,58±0,84	36,26±0,32	36,05±0,15	35,83±0,24	35,67±0,28
Escherichia coli ATCC 25922					
1	26,38±0,32	26,44±0,45	26,53±0,15	26,24±0,53	25,67±0,46
2	26,15±0,26	26,03±0,17	25,85±0,63	25,56±0,58	25,09±0,34
3	25,87±0,17	25,62±0,55	25,35±0,28	25,12±0,48	24,36±0,58
Bacillus subtilis ATCC 6633					
1	19,67±0,37	19,51±0,14	19,25±0,43	18,80±0,35	18,36±0,27
2	19,54±0,52	19,32±0,36	18,93±0,57	18,48±0,52	18,35±0,14
3	19,13±0,44	19,07±0,63	18,75±0,42	18,46±0,37	18,26±0,55
Proteus vulgaris ATCC 4636					
1	18,53±0,24	18,36±0,32	18,13±0,47	18,25±0,61	18,05±0,73
2	18,26±0,44	18,10±0,65	17,83±0,29	17,65±0,38	17,34±0,22
3	18,72±0,66	18,43±0,37	18,21±0,33	18,13±0,45	17,84±0,54
Candida albicans ATCC 885/653					
1	15,53±0,24	15,24±0,33	15,12±0,35	14,68±0,17	14,38±0,21
2	15,72±0,45	15,03±0,24	15,33±0,23	15,10±0,52	14,95±0,37
3	15,35±0,73	15,08±0,12	14,86±0,26	14,77±0,45	14,63±0,42
Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853					
1	25,46±0,38	25,07±0,24	25,20±0,34	25,03±0,63	24,55±0,67
2	25,27±0,15	25,09±0,32	24,79±0,35	24,68±0,23	24,46±0,36
3	25,73±0,46	25,40±0,36	25,63±0,45	25,47±0,48	24,80±0,13

По результатам изучения антимикробной активности исследуемой мази в условиях «in vitro» (табл. 1) было установлено, что концентрация экспериментальных образцов менее 2 % является не чувствительной по отношению к микроорганизмам *Proteus vulgaris* ATCC 4636, *Candida albicans* ATCC 885/653, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853. Наиболее активное бактерицидное действие оказывали опытные образцы ма-

зей, содержащие ФГПП в пределах от 3,0 % и выше, однако дальнейшее увеличение его содержания является весьма нецелесообразным, поскольку концентрация действующего вещества от 4,0 % до 5,0 % незначительно влияла на величину зоны задержки роста микроорганизмов, а антимикробная активность увеличивалась в незначительной степени. На основании полученных результатов микробиологического тестирования опытных образцов мази «Протабент[®]» было установлено, что наиболее оптимальным является введение в состав исследуемой мази субстанции ФГПП в количестве 3 %. Следует также отметить, что разработанная мазь обладает высокими антимикробными свойствами, не уступающими по бактерицидной активности изучаемым референс-препаратам промышленного производства.

Результаты изучения бактерицидной активности исследуемой мази в условиях «in vivo» (табл. 2) свидетельствуют от том, что особенно заметное развитие гнойно-воспалительного процесса наблюдалось в четвертой группе животных (находившихся без лечения) и в третьей группе, лечение которой проводилось основной исследуемой мазью. Во второй группе у крыс, которых лечили мазью эритромициновой, в первый день лечения наблюдалось незначительное увеличение воспаленного участка и выделение гнойного экссудата.

В первой группе, где использовалась исследуемая мазь, ни в первый ни в последующие дни лечения выделения гноя не наблюдалось, что свидетельствовало о высоком бактерицидном действии исследуемой мази, которая предотвращала развитие инфекционного процесса, а также способствовала скорейшей эпителизации кожи. Полное выздоровление животных, которых лечили мазью «Протабент[®]» было отмечено на 5-6 день.

В контрольных группах уменьшение воспалительного процесса происходило значительно медленнее, а инфильтрация сохранялась на протяжении почти всего срока проведения эксперимента. Выздоровление крыс в данных группах было отмечено на 11-13 день.

Экспериментальные данные представленные в табл. 2 также подтверждают тот факт, что использование исследуемой мази имеет значительное преимущество перед мазью эритромициновой при лечении инфицированной кожи, поскольку срок выздоровления животных в опытной группе во время эксперимента сокращался на 30,42 % по сравнению с второй (контрольной); при этом в первой группе также было отмечено отсутствие образования гнойно-воспалительного процесса. Что касается третьей и четвертой (контрольных) групп, то выздоровление крыс в этих группах происходило в два раза медленнее по сравнению с опытной группой, где использовалась исследуемая мазь. Срок выздоровления животных в опытной группе по сравнению с третьей и четвертой группами сокращался на 48,89 % и 56,63 % соответственно.

Результаты изучения острой токсичности комбинированной мази «Протабент®» (табл. 3) свидетельствуют о том, что на протяжении всего срока эксперимента (15 суток) гибели животных не наблюдалось. В общем состоянии не было зарегистрировано каких-либо отклонений по сравнению с контролем. Также во время проведения исследований не обнаружено раздражающего действия мази на кожу; цвет, эластичность кожи были без особых изменений, шелушения и трещин кожи также не наблюдалось.

Полученные данные по изучению стабильности комбинированной мази «Протабент®» по показателю «микробиологическая чистота» (табл. 4), указывают на то, что исследуемый препарат сохраняет свои свойства при хранении в течение 2-х лет 3 мес. (срок наблюдения), проявляя антимикробную активность по отношению к грамположительным (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Bacillus subtilis* ATCC 6633) грамотрицательным (*Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Proteus vulgaris* ATCC 4636) микроорганизмам и дрожжеподобным грибам (*Candida albicans* ATCC 885/653), на тест-культурах которых проводился данный эксперимент.

Выводы

На основании физико-химических, фармакотехнологических, биофармацевтических и биологических исследований разработаны состав и технология мази с ФГПП с условным названием «Протабент[®]». Показана, что оптимальным носителем ФГПП в форме мази является основа состоящая из смеси бентонитовых глин таджикского месторождения, глицерина и воды очищенной. Исследована кинетика высвобождения действующих веществ из мази «Протабент[®]» методами равновесного диализа и «диффузии в агар». По результатам проведенных исследований по изучению антимикробной (бактерицидной) активности мази «Протабент[®]» в условиях «in vitro» было установлена оптимальная концентрация действующего вещества – стандартизированной субстанции ФГПП, которая составляет 3 %. Полученные результаты показывают, что разработанная мазь обладает высокими антимикробными свойствами, не уступающими по соответствующему действию изучаемым референс-препаратам промышленного производства: мази ихтиоловой 10 %, мази эритромициновой 10000 ЕД/г и бальзаму «Золотая звезда».

Экспериментальные данные полученные в результате изучения острой токсичности (биологической безвредности) комбинированной мази «Протабент[®]» подтверждают отсутствие гибели животных и её раздражающего действия на кожу на протяжении всего срока эксперимента (15 суток). Результаты изучения стабильности исследуемого препарата по показателю «микробиологическая чистота», свидетельствуют о сохранении его свойств в процессе хранения на протяжении 2-х лет 3 мес. (срок наблюдения), проявляя антимикробную активность по отношению к грамположительным, грамотрицательным микроорганизмам и дрожжеподобным грибам.

Список использованной литературы

1. Андреева, О. Бентонітові глини України: запаси, потреби, використання / О. Андреева // Вісник Київського національного університету ім. Тараса Шевченка. – 2006. – № 36 (Геологія). – С. 39–41.

2. Влияние природы обменного катиона на гидрофильные свойства глинистых минералов и использование этого влияния для получения глин с заданными свойствами / Д. П. Сало, А. С. Лехан, Л. С. Прокофьева, Н. Н. Круглицкий // Труды Первого Всесоюзного съезда фармацевтов, г. Пятигорск, 14–19 сент. 1967 г. / отв. ред. Р. М. Пиняжко. – М., 1970. – С. 692–697.
3. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посіб. для студентів вищ. фармац. навч. закл. / авт.: О. А. Рубан, І. М. Перцев, С. А. Куценко, Ю. С. Маслій; за ред. І. М. Перцева. – Харків : Золоті сторінки, 2016. – 720 с.
4. Мусоев, С. М. Разработка лекарственных форм репаративного действия на основе инозитолсодержащих фосфолипидов : дис. ... канд. фармац. наук: 15.00.01. / С. М. Мусоев. – М., 1991. – 155 с.
5. Пат. на изобретение ТЈ 754 Республика Таджикистан. Ранозаживляющая мазь / Мусоев С. М., Шпичак О. С., Тихонов А. И., Башура А. Г., Хикматзода И. И., Рабиев Р. М., Самариддини Дж. ; заявитель и патентообладатель Мусоев С. М. – № 1501001 ; заявл. 31.12.15; опубл. 19.02.16.
6. Сало, Д. П. Высокодисперсные минералы в фармации и медицине / Д. П. Сало, Ф. Д. Овчаренко, Н. Н. Круглицкий. – К. : Наук. думка, 1969. – 232 с.
7. Семененко, М. П. Фармакология и применение бентонитов в ветеринарии : автореф. дис. ... д-ра ветеринарных наук / М. П. Семененко. – Краснодар, 2008. – 48 с.
8. Тенцова, А.И., Ажгихин, И.С. Лекарственная форма и терапевтическая эффективность лекарств (Введение в биофармацию). – М.: «Медицина», 1974. – 335 с.
9. Халифаев, Д. Р. Создание лекарственных форм на основе бентонитовых глин и эфирных масел : дис. ... д-ра фармац. наук / Д. Р. Халифаев. – Душанбе, 2004. – 175 с.
10. Цагарейшвили, Г. В. Создание новых комбинированных основ на Тиха-Аскане, их теоретическое обоснование и практическое применение в технологии лекарств : дис. на

- соиск. учен. степ. д-ра фармац. наук : 15.00.01 / Г. В. Цагареишвили. – Тбилиси, 1987. – 284 с.
11. Шпичак, О. С. Биофармацевтические исследования мази «Протабент» на опытах «in vitro» / О. С. Шпичак, А. И. Тихонов, С. М. Мусоев, М. К. Одинаев // Вестник Таджикского национального университета. Сер. Медицина – Фармация. – 2014. – № 1/2 (130). – С. 217–221.
 12. Шпичак, О. С. Исследование антимикробной активности и биологической безвредности комбинированной мази «Протабент®» / О. С. Шпичак, А. И. Тихонов, С. М. Мусоев // Вестник Таджикского национального университета. Сер. Фармация. – 2014. – № 1/1 (156). – С. 237–244.
 13. Шпичак, О. С. Исследование ранозаживляющей активности мази с фенольным гидрофобным препаратом прополиса на основе бентонитовых глин таджикского месторождения / О. С. Шпичак, А. И. Тихонов, С. М. Мусоев // Вестник Таджикского национального университета. Сер. Медицина – Фармация. – 2014. – № 1/1 (126). – С. 247–251.
 14. Шпичак, О. С. Разработка состава и технологии мази фенольного гидрофобного препарата прополиса на основе бентонитовых глин Таджикистана / О. С. Шпичак, С. М. Мусоев, А. И. Тихонов // Вестник Таджикского национального университета. Сер. Естественных наук. – 2013. – № 1/3 (110). – С. 176–179.
 15. Шпичак, О. С. Теоретичне та експериментальне обґрунтування складу і розробка технології лікарських апіпрепаратів для застосування у спортивній медицині : дис. ... д-ра фармац. наук: 15.00.01 / О. С. Шпичак. – Х., 2016. – 438 с.
 16. Шпичак, О. С. Технологічні і біофармацевтичні аспекти розробки м'яких лікарських форм продуктів бджільництва на основі бентонітових глин / О. С. Шпичак, С. М. Мусоев, О. І. Тихонов // Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії : матеріали I Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 7-8 листоп. 2014 р. – Х. : НФаУ, 2014. – С. 190-191.