

тивності комплексного лікування із застосуванням хірургічного методу у багаторівневій системі клінічного періопераційного моніторингу.

**Ключові слова:** пошкодження лицевого черепа, ускладнений перебіг, профілактика, діагностика, хірургічна стоматологія.

#### Резюме

**Григоров С.Н.** *Приоритеты совершенствования профилактики и диагностики осложнённого течения повреждённой лицевого черепа на этапах хирургического лечения.*

По результатам собственных исследований и с позиций концептуального нового подхода к изучению интегральных механизмов формирования и развития осложнённого течения повреждённой лицевого черепа, на основе оценивания риска и во взаимосвязи с общим состоянием организма обоснованы направления профилактики и ранней диагностики осложнённого течения повреждённой лицевого черепа, а также определены пути к повышению эффективности комплексного лечения с применением хирургического метода и многоуровневой системы клинического періопераційного моніторингу.

**Ключові слова:** повреждение лицевого черепа, осложнённое течение, профилактика, диагностика, хирургическая стоматология.

#### Summary

**Grygorov S.M.** *Priorities of improvement of prophylaxis and diagnostics of complicated course of injuries of facial cranium on the stages of surgical treatment.*

According to the results of own researches and from the standpoint of the conceptually new approach to studying the integrated mechanisms of formation and development of complicated course of injuries of facial cranium, on the basis of the assessment of risk and in relation to the general condition of an organism, grounded were the directions of prophylaxis and early diagnostics of complicated course of injuries of facial cranium, and also detected were the ways for increasing the effectiveness of complex treatment with using the surgical method and multilevel system of clinical perioperative monitoring.

**Key words:** injuries of facial cranium, complicated course, prophylaxis, diagnostics, dental surgery.

**Рецензент:** д.мед.н., доц.Д.В.Івченко

УДК 615.454 : 616.697 : 615.32

## ОБГРУНТУВАННЯ СКЛАДУ М'ЯКОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ З КАТІАЗИНОМ ЗА РЕОЛОГІЧНИМИ ПОКАЗНИКАМИ

О.Л. Івахненко, О.П. Стрілець, Л.С. Стрельников,  
С.П. Кустова

*Національний фармацевтичний університет (Харків)*

#### Вступ

На сьогоднішній день на фармацевтичному ринку України існує певний дефіцит лікарських препаратів для корекції сперматогенної функції чоловіків, що суттєво впливає на загальний стан репродуктивного здоров'я нації [6]. Для вирішення даного завдання на кафедрі біотехнології НФаУ сумісно з ДП "Інститут ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського" проводиться розробка складу та технології м'якої лікарської форми з катіазином для місцевого застосування.

При створенні м'яких лікарських форм особливу увагу слід приділяти забезпеченню певних структурно-механічних характеристик мазі, оскільки вони помітно впливають на процеси вивільнення та всмоктуваність лікарських речовин, а також на формування споживчих властивостей, а саме: рівномірний розподіл та добру фіксацію на поверхні шкіри, адгезію, здатність видавлюватися з туб та ін. Ці процеси за сутністю аналогічні тому, що відбувається під час зсуву в'язко-пластичного матеріалу в ротаційному віскозиметрі, а зусилля, яке витрачається пацієнтом, є напругою зсуву, який характеризує здатність матеріалу спричинити опір зсувним деформаціям при певній швидкості та може бути виміряне інструментально [3, 4].

У зв'язку з цим оцінка реологічних властивостей мазі та їх зміни в залежності від виду та кількості компонентів, що вводяться, є необхідною частиною доклінічних досліджень при розробці складу та технології нових лікарських препаратів.

**Метою** даної роботи стало визначення структурно-механічних властивостей зразків мазі з катіазином, обґрунтування

концентрації поверхнево-активних речовин (ПАР) та неводного гідрофільного розчинника, та визначення впливу диметилсульфоксиду (ДМСО), розчинника діючої речовини, на ефективну в'язкість мазі, що розробляється.

#### Матеріали та методи дослідження

На основі попередніх біофармацевтичних досліджень в якості носія діючої речовини було обрано емульсійну основу першого роду типу "олія у воді" [5]. Діючою речовиною було обрано катіазин - речовину, що в малій дозі стимулює сперматогенез. Як масляну фазу в роботі була надана перевага маслу вазеліновому, оскільки воно є сумісним з багатьма допоміжними речовинами, хімічно інерентним та більш стійким при зберіганні, ніж більшість масел органічного походження. Крім того за даними наукової літератури відомо, що мінеральні масла вимагають меншого вмісту емульгаторів для отримання певних структурно-механічних показників [7]. Концентрацію олійної фази було обрано 20 %, а для структуроутворення було обрано комплексний емульгатор № 1 у кількості 7, 8, 9, 10 %. Як гідрофільну фазу використовували воду очищену та її суміш з гідрофільним неводним розчинником гліцерином у концентраціях 5, 10 та 15 %. Крім того в якості розчинника основної діючої речовини вводили ДМСО у кількості 5 %, що обумовлено ступенем розчинності катіазину та його кількістю у препараті. Приготування емульсійних основ здійснювали методом інверсії фаз. Перелік та склад зразків маzewої основи емульсійного типу о/в, які були використані для дослідження наведено у таблиці 1.

Структурно-механічні (реологічні) властивості зразків мазі вивчали за допомогою ротаційного віскозиметра Брукфілда DV-II+Pro з коаксіальними циліндрами. Вимірювання проводили при температурі 20°C, що фіксувались лабораторним термометром з ціною поділки 0,2°C. Термостатування зразків здійснювали за допомогою водяної циркуляційної бані віскозиметра. Наважку мазі вносили у спеціальну камеру об'ємом 8 мл, яка знаходиться в адаптері, приєднаному до водяної циркуляційної бані віскозиметру Брукфілда DV-II+Pro, яка охолоджується і нагрівається у заданому режимі температур.

Перелік та склад зразків

Номер зразка	Вид та концентрація ПАР	Вид та концентрація неводного гідрофільного розчинника	Наявність додаткових компонентів
1	Емульгатор №1 - 7 %	-	-
2	Емульгатор №1 - 7 %	Гліцерин - 5 %	-
3	Емульгатор №1 - 7 %	Гліцерин - 10 %	-
4	Емульгатор №1 - 7 %	Гліцерин - 15 %	-
5	Емульгатор №1 - 8 %	-	ДМСО - 5 %
6	Емульгатор №1 - 8 %	-	-
7	Емульгатор №1 - 8 %	Гліцерин - 5 %	-
8	Емульгатор №1 - 8 %	Гліцерин - 10 %	-
9	Емульгатор №1 - 8 %	Гліцерин - 15 %	-
10	Емульгатор №1 - 8 %	Гліцерин - 5 %	ДМСО - 5 %
11	Емульгатор №1 - 6 %	-	-
12	Емульгатор №1 - 9 %	-	-
13	Емульгатор №1 - 9 %	Гліцерин - 5 %	-
14	Емульгатор №1 - 9 %	Гліцерин - 10 %	-
15	Емульгатор №1 - 9 %	Гліцерин - 15 %	-
16	Емульгатор №1 - 10 %	-	-
17	Емульгатор №1 - 10 %	Гліцерин - 5 %	-
18	Емульгатор №1 - 10 %	Гліцерин - 10 %	-
19	Емульгатор №1 - 10 %	Гліцерин - 15 %	-

При кожній швидкості деформації фіксували показники віскозиметра. Дотичну напругу зсуву обчислювали за формулою:

$$\tau = z \times \alpha,$$

де  $\tau$  - дотична напруга зсуву, 10<sup>-1</sup> Па;  $\alpha$  - показання індикаторного приладу;  $z$  - константа циліндра, 10<sup>-1</sup> Па.

Константа циліндра зазначена в паспорті приладу. Ефективну в'язкість розраховували, використовуючи отримані величини дотичної напруги зсуву, за формулою:

$$\eta = \frac{\tau}{D_R},$$

де  $\eta$  - ефективна в'язкість, Па/с;  $\tau$  - дотична напруга зсуву, 10<sup>-1</sup> Па;  $D_R$  - швидкість зсуву, с<sup>-1</sup>.

За результатами досліджень зразків маzewої основи емульсійного типу о/в були складені реограми плинину (залежності швидкості зсуву від напруги зсуву зразку).

Крім того, було обчислено механічну стабільність (МС) досліджуваних зразків мазі емульсійного типу, яка є показни-

ком ступеню руйнування системи в процесі незворотньої деформації. Оптимальне значення  $MC$  є 1, що свідчить про можливість витримувати певні механічні впливи, наприклад, процес гомогенізації, та дозволяє прогнозувати стабільність препарату в процесі зберігання. Значення  $MC$  визначали за формулою:

$$MC = \tau_1 / \tau_2,$$

де  $\tau_1$  - межа міцності структури до руйнування,  $10^1$  Па;  $\tau_2$  - межа міцності після руйнування,  $10^1$  Па.

#### Отримані результати та їх обговорення

Реограми досліджуваних зразків основ вказують на псевдопластичний тип течії усіх емульсійних основ у досліджуваному діапазоні градієнтів швидкості зсуву та наявність нижньої границі текучості. Як видно з даних рис. 1, з підвищенням концентрації емульгатора напруга зсуву зростає.

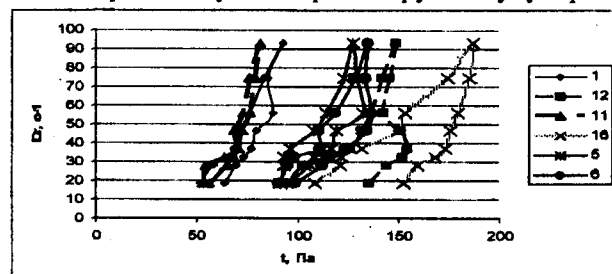


Рис. 1. Реограми плинину зразків № 1, 5, 6, 11, 12, 16.

Також можна зробити висновок, що обрані зразки (за винятком № 11) можна віднести до тиксотропних систем, реологічні властивості яких визначаються не тільки швидкістю зсуву, але й тривалістю зсуву, оскільки, як бачимо на рис. 1 висхідна крива, яка характеризує руйнування системи, відмінна від низхідної кривої, що характеризує відновлення системи. Це можна пояснити збереженням залишкової деформації після сильного ослаблення структури під впливом раніше застосованої напруги. Таке явище прийнято називати "гістерезисом", а ширина петлі гістерезису слугує відносною оцінкою ступеня структуроутворюючих процесів в дисперсійній системі та характеризує намазуваність та розподіл на поверхні, здатність до наповнення туб при фасуванні, видалюємість з туб та інші

властивості мазей. З джерел літератури відомо, що уведення неводних гідрофільних розчинників до складу мазей емульсійного типу сприяє підвищенню в'язкості дисперсійної системи та збільшенню вище зазначених петель, та, як наслідок, поліпшенню споживчих властивостей [1, 2]. Однак, попередніми дослідженнями було встановлено, що такі неводні гідрофільні розчинники, як ПЕО-400 та поліпропіленгліколь, у порівнянні з гліцирином, значно підвищують й осмотичні властивості системи, та при їх концентрації понад 30 % можуть привести до руйнування мембран клітин шкіри людини і викликати осмотичний шок, що є не доречним, оскільки мазь з катіазином буде рекомендовано наносити на непошкоджену ділянку шкіри пацієнта. В свою чергу уведення гліцерину до складу мазі, що розробляється, не призводить до значних змін осмотичної активності зразків, та може сприяти пом'якшенню шкіряного покриву, поряд з вірогідним поліпшенням структурно-механічних властивостей системи. Тому наступним етапом роботи стало визначення впливу гліцерину у концентраціях 5, 10 та 15 % на реологічні властивості досліджуваних зразків мазі.

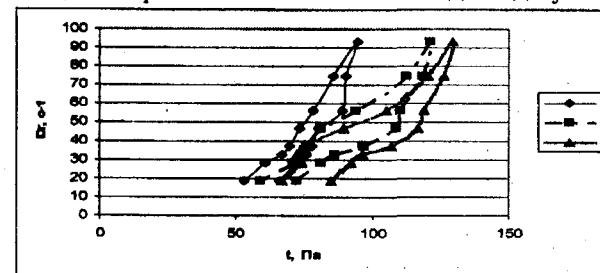


Рис. 2. Реограми плинину зразків № 2, 3, 4.

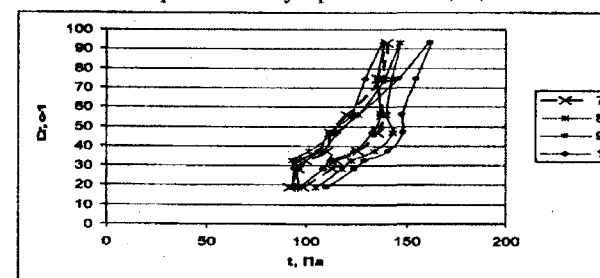


Рис. 3. Реограми плинину зразків № 7, 8, 9, 10.

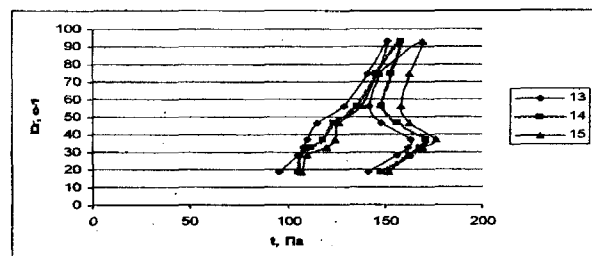


Рис. 4. Реограми плинину зразків № 13, 14, 15.

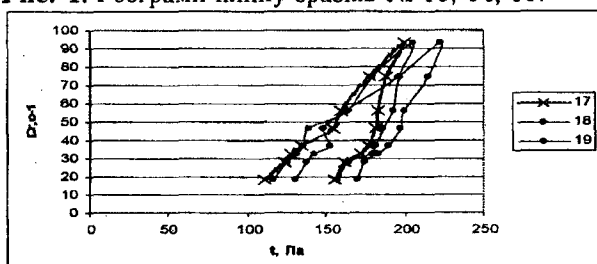


Рис. 5. Реограми плинину зразків № 17, 18, 19.

З рис. 2 - 5 видно, що уведення гліцерину до складу досліджуваних зразків емульсійних основ підвищує реологічні характеристики дисперсійних систем та приводить до збільшення "петель гістерезису". Також для усіх об'єктів дослідження було розраховано показники динамічного розрідження (Кд) та механічної стабільності. Результати, наведені у табл. 2, дають змогу побачити, що значення МС зразків № 5 - 8, 10, 11 найбільш наближені до "ідеального", тобто до 1, що, в свою чергу, свідчить про стійкість цих систем до руйнування.

На рис. 6 представлена залежність ефективної в'язкості мазевої основи від концентрації ПАР, яка свідчить про значне її збільшення при додаванні емульгатора № 1 у концентраціях 9 та 10 %, що, в свою чергу, свідчить про більші зусилля, які слід буде витратити пацієнту для нанесення мазі на шкіру, що є негативною споживчею характеристикою.

Крім того, було вирішено дослідити, вплив ДМСО на структурно-механічні властивості досліджуваних зразків у концентрації 5 %, оскільки він є розчинником для діючої речовини. Результати наведені на рис. 1 та свідчать про незначне змен-

шення в'язкості при внесенні ДМСО у кількості 5 % (зразок № 5), що, в свою чергу компенсується при внесенні тієї ж кількості ДМСО до основи, що містить 5 % гліцерину (зразок № 10).

Таблиця 2

Показники динамічного розрідження та механічної стабільності досліджуваних зразків

№ зразка	К <sub>д</sub> , %	МС
1	44,10	1,24
2	43,70	1,24
3	51,10	1,23
4	48,30	1,27
5	28,30	1,04
6	32,90	1,09
7	33,24	1,04
8	34,40	1,09
9	42,30	1,17
10	33,36	1,05
11	34,85	1,06
12	36,47	1,43
13	36,77	1,47
14	33,57	1,41
15	36,60	1,42
16	41,98	1,40
17	44,53	1,41
18	43,70	1,36

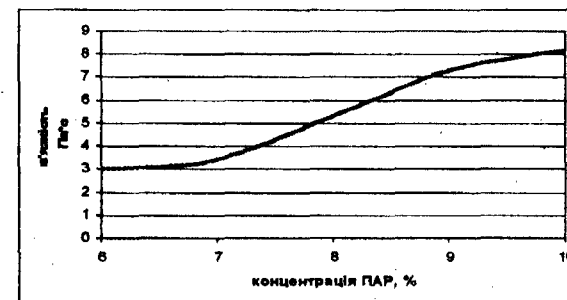


Рис. 6. Залежність ефективної в'язкості мазевої основи від концентрації ПАР.

### Висновки

1. Досліджувані зразки мають псевдо-пластичний тип течії та мають нижні границі текучості.

2. Усі зразки, окрім № 11, що містить 6 % емульгатора №1, є тиксотропними системами, та мають залишкову деформацію після сильного ослаблення напруги.

3. При уведенні емульгатору № 1 у кількості 9 % значно збільшується ефективна в'язкість, що може призвести до негативних споживчих характеристик.

4. Показники динамічного розрідження та МС є задовільними для усіх досліджуваних зразків, але зразки, що містять 8 % ПАР, мають значення МС близьке до 1, що свідчить про стійкість системи до руйнування.

5. Уведення ДМСО у кількості 5 % до мазевої основи дещо зменшує реологічні показники, але це компенсується додаванням у ту ж систему гліцерину у кількості 5 %.

6. З урахуванням всього вищезазначеного нами була обрана для наступних досліджень мазева основа емульсійного типу о/в, що містила 8 % емульгатору № 1 в якості структуроутворювача, 20 % вазелинового масла, 5 % гліцерину та 5 % ДМСО (зразок № 10).

#### Література

1. Jaganath N. *The Application of Rheological Techniques in the Characterization of Semisolids in the Pharmaceutical Industry* / Nelesh Jaganath. - Washington, 2004. - 228 p.
2. *Rheology and the texture of pharmaceutical and cosmetic semisolids* / Steven M. Colo, Peter K. W. Herh, Nick Roey, Mats Larson. - New York: American Laboratory, 2004. P. 23-28.
3. Допоміжні речовини та їх застосування в технології лікарських форм. - Львів: Львів. держ. мед. універ., 1996. - 88 с.
4. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність : навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / І.М. Перцев, Д.І. Дмитрівський, В.Д. Рибачук [та ін.]; за ред. І.М. Перцева. - Харків: Золоті сторінки, 2010. - 600 с.
5. Біофармацевтичні аспекти розробки м'якої лікарської форми спермомодуючого засобу / О.Л. Івахненко, С.П. Кустова, О.П. Стрілець [та ін.] // Сучасні досягнення фармацевтичної технології: мат. II наук.-практ. конф. з між нар. участю, 17-18 лист. 2011 р. - Харків, 2011. - С. 75.
6. Сухих Г. Т. Мужское бесплодие / Г. Т. Сухих, В. А. Божедомов. - М. : Эксмо, 2009. - 240 с.
7. Фармацевтичні та медико-біологічні аспекти ліків / І.М. Перцев, О.Х. Пімінов, М.М. Слободянюк, О.П. Гудзенко; за

ред. І.М. Перцева. - [2-е вид., перероб. та доп.]. - Вінниця : Нова книга, 2007. - 728 с.

#### Резюме

**Івахненко О.Л., Стрілець О.П., Стрельников Л.С., Кустова С.П.** Обґрунтування складу м'якої лікарської форми з катіазином за реологічними показниками.

Проведено реологічні дослідження по вивченню впливу концентрації поверхнево-активних речовин, гідрофільного неводного розчинника гліцерину та диметилсульфоксиду на структурно-механічні властивості мазі емульсійного типу "олія у воді". Обрано оптимальний за реологічними показниками склад допоміжних речовин для м'якої лікарської форми з катіазином: емульгатор № 1 - 8 %, вазелинове масло - 20 %, гліцерин - 5 %, диметилсульфоксид - 5 %.

**Ключові слова:** м'яка лікарська форма, ефективна в'язкість, гліцерин, тиксотропність, механічна стабільність

#### Резюме

**Івахненко Е.Л., Стрилец О.П., Стрельников Л.С., Кустова С.П.** Основание состава мягкой лекарственной формы с катиазином по реологическим показателям.

Проведены реологические исследования по изучению влияния концентрации поверхностно-активных веществ, гидрофильного неводного растворителя глицерина и диметилсульфоксида на структурно-механические свойства мази эмульсионного типа "масло в воде". Подобран оптимальный по реологическим показателям состав вспомогательных веществ для мягкой лекарственной формы с катиазином: эмульгатор № 1 - 8 %, вазелиновое масло - 20 %, глицерин - 5 %, диметилсульфоксид - 5 %.

**Ключевые слова:** мягкая лекарственная форма, эффективная вязкость, глицерин, тиксотропность, механическая стабильность.

#### Summary

**Ivahnenco H.L., Strilets O.P., Strelnikov L.S., Kustova S.P.** Justification of composition of the soft dosage form with katiiazynom indicated by rheology.

A rheological study of the impact of concentration of surfactants, hydrophilic non-aqueous solvent - glycerol and dimethylsulphoxide on the structural and mechanical properties of ointment of emulsion type "oil in water" was conducted. Due rheological parameters the optimum composition of excipients for soft medicinal form of katiiazynom was chosen: emulsifier 1 - 8%, liquid paraffin - 20% glycerol - 5% dimethyl sulfoxide - 5%.

**Key words:** soft dosage form, effective viscosity, glycerol, thixotropy, mechanical stability.

**Рецензент:** д.мед.н., проф.Л.В.Савченкова