

## Current issues in pharmacy and medicine: science and practice

Volume 10 No. 3  
September – December 2017

### Editorial Board

Editor-in-Chief – **O.I. Panasenko**  
Deputy Editor-in-Chief – **A.G. Kaplaushenko**  
Deputy Editor-in-Chief – **S.Ya. Dotsenko**  
Executive secretary – **V.V. Parchenko**  
**K.V. Aleksandrova** (Zaporizhzhia, Ukraine)  
**I.F. Belenichev** (Zaporizhzhia, Ukraine)  
**S.O. Vasiuk** (Zaporizhzhia, Ukraine)  
**V.A. Vizir** (Zaporizhzhia, Ukraine)  
**O.V. Gancheva** (Zaporizhzhia, Ukraine)  
**V.V. Gladyshev** (Zaporizhzhia, Ukraine)  
**S.I. Kovalenko** (Zaporizhzhia, Ukraine)  
**Yu.M. Kolesnik** (Zaporizhzhia, Ukraine)  
**E.G. Knysh** (Zaporizhzhia, Ukraine)  
**O.V. Mazulin** (Zaporizhzhia, Ukraine)  
**I.A. Mazur** (Zaporizhzhia, Ukraine)  
**O.A. Ryzhov** (Zaporizhzhia, Ukraine)  
**M.I. Romanenko** (Zaporizhzhia, Ukraine)  
**V.D. Syvolap** (Zaporizhzhia, Ukraine)  
**V.O. Tumanskiy** (Zaporizhzhia, Ukraine)

### Scientific Editorial Board

**V.P. Chernykh** (Kharkiv, Ukraine)  
**A.M. Dashevsky** (Berlin, Germany)  
**L.V. Derymedvid** (Kharkiv, Ukraine)  
**Roland Frankenger** (Memphis, USA)  
**V.P. Georgievskiy** (Kharkiv, Ukraine)  
**K.S. Makhmudzhanova** (Tashkent, Uzbekistan)  
**Igor Mucha** (Wroclaw, Poland)  
**O.S. Nikonenko** (Zaporizhzhia, Ukraine)  
**Gennaro Pagano** (Naple, Italy)  
**Z.B. Sakipova** (Almaty, Kazakhstan)  
**E.L. Tarasiavichus** (Kaunas, Lithuania)  
**B.S. Zimenkovskiy** (Lviv, Ukraine)

<http://pharmed.zsmu.edu.ua>

Submit papers are reviewed.  
Electronic copies of published articles  
are transferred

to **Vernadsky National Library**  
for open access on-line. Abstracts  
of articles are published in "Ukrainian  
Review Journal", series "Medicine"

Ліцензія Creative Commons



Статті, що надходять до редакції, рецензуються.  
Редакція може публікувати матеріали,  
не поділяючи думки авторів.  
Електронні копії опублікованих статей  
передаються до Національної бібліотеки  
ім. Вернадського для вільного доступу  
в режимі on-line.

### РЕДАКЦІЯ:

**В.М. Миклашевський** – начальник  
редакційно-видавничого відділу.  
**І.І. Гаркавцева** – літературний редактор.  
**Ю.В. Полупан** – дизайн і верстка.



## Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики

Том 10, №3 (25)

вересень – грудень 2017 р.

Науково-практичний журнал.  
Видається з квітня 1997 року.  
Виходить один раз на 4 місяці.

### РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

**О.І. Панасенко** – головний редактор, д-р фарм. наук, професор  
**А.Г. Каплаушенко** – заступник головного редактора, д-р фарм. наук, доцент  
**С.Я. Доценко** – заступник головного редактора, д-р мед. наук, професор  
**В.В. Парченко** – відповідальний секретар, д-р фарм. наук, доцент  
**К.В. Александрова** – д-р хім. наук, професор  
**І.Ф. Бєленічев** – д-р біол. наук, професор  
**С.О. Васюк** – д-р фарм. наук, професор  
**В.А. Візір** – д-р мед. наук, професор  
**О.В. Ганчева** – д-р мед. наук, доцент  
**В.В. Гладішев** – д-р фарм. наук, професор  
**Є.Г. Книш** – д-р фарм. наук, професор  
**С.І. Коваленко** – д-р фарм. наук, професор  
**Ю.М. Колесник** – д-р мед. наук, професор  
**О.В. Мазулін** – д-р фарм. наук, професор  
**І.А. Мазур** – д-р фарм. наук, професор  
**О.А. Рижов** – д-р фарм. наук, професор  
**М.І. Романенко** – д-р фарм. наук, професор  
**В.Д. Сиволап** – д-р мед. наук, професор  
**В.О. Туманський** – д-р мед. наук, професор

### РЕДАКЦІЙНА РАДА:

**В.П. Георгієвський** – чл.-кор. НАН України, д-р фарм. наук, професор (Харків, Україна)  
**А.М. Дашевський** – д-р фарм. наук, професор (Берлін, ФРН)  
**Л.В. Деримедвідь** – д-р мед. наук, професор (Харків, Україна)  
**Б.С. Зіменковський** – чл.-кор. НАМН України, д-р фарм. наук, професор (Львів, Україна)  
**К.С. Махмуджанова** – д-р фарм. наук, професор (Ташкент, Республіка Узбекистан)  
**Ігор Муха** – д-р фарм. наук (Вроцлав, Польща)  
**О.С. Никоненко** – чл.-кор. НАН України, д-р мед. наук, професор (Запоріжжя, Україна)  
**Дженіаро Пагано** – д-р мед. наук (Неаполь, Італія)  
**З.Б. Сакіпова** – д-р фарм. наук, професор (Алмати, Республіка Казахстан)  
**Е.Л. Тарасявічюс** – д-р фарм. наук, професор (Каунас, Литва)  
**Роланд Франкенбергер** – д-р мед. наук (Мемфіс, США)  
**В.П. Черних** – акад. НАН України, д-р хім. наук, д-р фарм. наук, професор (Харків, Україна)

Засновник та видавець **Запорізький державний медичний університет**

Свідцтво про реєстрацію **КВ №21498-11298ПР від 04.08.2015 р.**

Передплатний індекс – **86298**. Веб-сайт журналу: <http://pharmed.zsmu.edu.ua>

**АТЕСТОВАНИЙ ДАК України в галузі фармацевтичних та медичних наук**,  
наказ МОН України №1328 від 21.12.2015 р.

**Адреса видавця та редакції:** 69035, Україна, м. Запоріжжя,  
пр-т Маяковського, 26, ЗДМУ, редакційно-видавничий відділ  
**e-mail:** med.jur@zsmu.zp.ua

**Рекомендовано до друку** Вченою радою ЗДМУ, протокол № 3 від 24.10.2017 р.  
Підписано до друку 26.10.2017 р.

**Віддруковано в друкарні ТОВ «Х-ПРЕСС»**

69068, м. Запоріжжя, вул. Кругова, б. 165/18, тел. (061) 220-42-29

Свідцтво про державну реєстрацію АОО №198468 від 1.07.1999 р.

Тираж 200 прим. Замовлення 10/17. © Папір крейдований, безкислотний

© Запорізький державний медичний університет, 2017



**СИНТЕЗ  
БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК****Гоцуля А. С.**Синтез, будова та властивості *N*-*R*-амідів і гідразидів 2-[4-*R*-5-(теофілін-7'-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]-ацетатної кислоти**Сафонов А. А., Панасенко О. І., Книш Є. Г.**Синтез, фізико-хімічні властивості солей 2-((4-(*R*-аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот**Одинцова В. М., Камишний О. М.,****Поліщук Н. М.**Синтез, фізико-хімічні властивості, протимікробна та протигрибкова активність деяких 2-(2-((5-(адамantan-1-іл)-4-*R*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетил)-*N*-*R*)-гідразінокарботіоамідів**Іванченко Д. Г., Романенко М. І., Камишний О. М.,****Поліщук Н. М., Александрова К. В.**

Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних 7-бензил-3-метил-8-тіоксантину

**Рудь А. М., Каплаушенко А. Г., Кучерявий Ю. М.,  
Фаді Ал Зедан**Синтез і фізико-хімічні властивості естерів 2-((5-(гідрокси(феніл)метил)-4-*R*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанових і 3-(((5-(гідрокси(феніл)метил)-4-*R*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)метил)бензойних кислот**Романенко М. І., Долгіх О. П., Іванченко Д. Г.,  
Александрова К. В.**

Синтез та фізико-хімічні властивості похідних 7-етилксантину

**ТЕХНОЛОГІЯ ВИРОБНИЦТВА ЛІКІВ****Гладух Е. В., Грубник І. М.,****Кухтенко Г. П.**

Влияние солюбилизатора ПЭГ-40 гидрогенизированное касторовое масло на структурно-механические свойства гелей карбопола

**ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ТА КЛІНІЧНА  
ФАРМАКОЛОГІЯ****Самура Б. Б.**

Циркулюючі біомаркери як предиктори кардіоваскулярних подій у пацієнтів після лікування лімфоми Ходжкіна

**Кремзер О. О.**

Циркулюючі ендотеліальні прогеніторні клітини як маркер насосної функції лівого шлуночка в пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю ішемічного генезу

**Разнатовська О. М., Мирончук Ю. В., Чернишова Л. І.,  
Пушнова О. О., Попова І. В.**

Ко-інфекція туберкульоз/ВІЛ у дітей і підлітків у Запорізькій області

**Пругло С. С.**Антиоксидантна активність солей 2-(5-*R*-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)оцетових кислот**SYNTHESIS  
OF THE BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS****254 Gotsulya A. S.**Synthesis, structure and properties of *N*-*R*-amides and hydrazides of 2-[4-*R*-5-(theophylline-7'-yl)-1,2,4-triazole-3-ylthio]acetic acid**259 Safonov A. A., Panasenko O. I., Knysh Ye. G.**Synthesis, physical and chemical properties of 2-((4-(*R*-amino)-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetic acids salts**264 Odyntsova V. M., Kamyshnyi O. M.,****Polishchuk N. M.**Synthesis, physical-chemical properties, antimicrobial and antifungal activity of some 2-(2-((5-(adamantane-1-yl)-4-*R*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetyl)-*N*-*R*)-hydrazine-carbothioamides**272 Ivanchenko D. H., Romanenko M. I., Kamyshnyi O. M.,****Polishchuk N. M., Aleksandrova K. V.**

Synthesis, physical-chemical and biological properties of 7-benzyl-3-methyl-8-thioxanthine derivatives

**278 Rud A. M., Kaplaushenko A. G., Kucheryavyy Yu. M.,  
Fadi Al Zedan**Synthesis, physical and chemical properties of esters of 2-((5-(hydroxy(phenyl)methyl)-4-*R*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)ethanoic and 3-(((5-(hydroxy(phenyl)methyl)-4-*R*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)methyl)benzoic acids**283 Romanenko V. S., Dolhikh O. P., Ivanchenko D. H.,  
Aleksandrova K. V.**

Synthesis, physical and chemical properties of 7-methylxanthine derivatives

**PHARMACEUTICAL MANUFACTURING****288 Gladukh Ye. V., Grubnik I. M.,****Kukhtenko H. P.**

Influence of solubilizer PEG-40 hydrogenated castor oil on carbopol gels' structural-mechanical properties

**EXPERIMENTAL AND CLINICAL  
PHARMACOLOGY****296 Samura B. B.**

Circulative biomarkers as predictors of cardiovascular events in patients after treatment of Hodgkin lymphoma

**302 Kremzer A. A.**

Circulating endothelial progenitor cells as a marker of left ventricular pump function in ischemic chronic heart failure

**306 Raznatovska O. M., Mironchuk Yu. V., Chernyshova L. I.,  
Pushnova O. O., Popova I. V.**

Coinfection of tuberculosis/HIV at children and teenagers in Zaporizhzhia region

**311 Pruglo Ye. S.**Antioxidant activity of salts of 2-(5-*R*-4-amino-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetic acid

**ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ТА КЛІНІЧНА  
ФАРМАКОЛОГІЯ**

Бігдан О. А., Парченко В. В.  
Гостра токсичність 3-(2-, 3-фторфеніл)-6-(арил-,  
гетерил)-[1,2,4]тріазол[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолів

Сугак О. А., Панасенко О. І., Книш Є. Г.  
Гостра токсичність S-похідних 4-R-5-(тіофен-  
2-ілметил)-4*H*-1,2,4-тріазолів

Залыгина Е. В., Подплетня Е. А.  
Исследование противоязвенной активности густого  
экстракта незрелых плодов грецкого ореха на модели  
диклофенак-индуцированной язвы желудка крыс

**ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ**

Котвіцька А. А., Костюк В. Г.  
Дослідження впливу соціально-економічних факторів  
на динаміку розвитку потенціалу фармацевтичного  
ринку в умовах конкуренції

Алксесова І. М.  
Правова свідомість і правова культура в контексті  
правової освіти майбутніх провізорів

Ткаченко Н. О., Громовик Б. П.  
Концептуальний аналіз соціальної відповідальності  
особистості та її інтегрування у фармацевтичну  
практику

Храмцова В. В., Панина С. С.  
Нарушение идентичности и социально-психологическая  
адаптация больных с заболеванием гепатобилиарной  
системы

**КОРПОРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ**

Шпичак О. С., Тихонов О. І., Коваль В. М., Бобро С. Г.,  
Шпичак А. О.  
Розробка технології комплексного апіфітопрепарату  
«Апісед» у формі капсул загальнозміцнювальної та  
седативної дії

Ювілеї

Світлій пам'яті

**EXPERIMENTAL AND CLINICAL  
PHARMACOLOGY**

316 Bihdan O. A., Parchenko V. V.  
Acute toxicity of 3-(2-, 3-fluorophenyl)-6-(aryl-,  
hetaryl)-[1,2,4]triazole[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazoles

320 Suhak O. A., Panasenko O. I., Knysh Ye. G.  
Acute toxicity of S-derivatives of 4-R-5-(thiophen-  
2-ylmethyl)-4*H*-1,2,4-triazoles

324 Zalygina Ye. V., Podpletnya O. A.  
Investigation of antiulcer activity of the thick extract  
of immature walnut fruits on the model of diclofenac-  
reduced gastric ulcer of rats

**ORIGINAL RESEARCH**

329 Kotvitska A. A., Kostyuk V. H.  
The study of socio economic factors' influence  
on the capacity dynamics of the pharmaceutical market  
in contracting conditions

335 Aliksieieva I. M.  
Legal consciousness and legal culture in the context of legal  
education of future pharmacists

342 Tkachenko N. O., Hromovyk B. P.  
Conceptual analysis of social responsibility of the person  
and its integration in pharmaceutical practice

349 Khramtsova V. V., Panina S. S.  
Identity disorder and social-psychological adaptation  
in patients with hepatobiliary disease

**CORPORATE INFORMATION**

355 Shpychak O. S., Tikhonov O. I., Koval V. M., Bobro S. G.,  
Shpychak A. O.  
The technology development for the complex  
api-phyto product "Apised" in the form of capsules  
with the restorative and sedative action

364 Anniversary

365 Dedicated to the memory of Professor

**Міжнародна індексація журналу / Indexing**

*Ulrich's Periodicals Directory (США)*

*Worldcat (США):* [http://www.worldcat.org/search?q=on%3ADGCNT+http%3A%2F%2Fjournals.urau.ua%2Findex.php%2Findex%2Foai+2306-8094+UANTU&fq=&dblist=638&qt=first\\_page](http://www.worldcat.org/search?q=on%3ADGCNT+http%3A%2F%2Fjournals.urau.ua%2Findex.php%2Findex%2Foai+2306-8094+UANTU&fq=&dblist=638&qt=first_page)

*Index Copernicus:* <http://www.journals.indexcopernicus.com/+++++,p5664,3.html>

*BASE (Bielefeld Academic Search Engine):* <http://www.base-search.net/Search/Results?lookfor=url%3Ahttp%3A%2F%2Fpharmed.zsmu.edu.ua%2F&type=all&ling=1&name=&thes=&refid=dcresen&newsearch=1>

*Google Scholar (Академія):* <https://scholar.google.com.ua/citations?user=4D2nRegAAAJ&hl=ru>

*ROAD (Франція):* [http://road.issn.org/issn/2409-2932-aktual-ni-pitanna-farmaceuti-noi-i-medi-noi-nauki-ta-praktiki#.VtbnPH2LQ\\_5](http://road.issn.org/issn/2409-2932-aktual-ni-pitanna-farmaceuti-noi-i-medi-noi-nauki-ta-praktiki#.VtbnPH2LQ_5)

*Publons:* <https://publons.com/journal/35108/current-issues-in-pharmacy-and-medicine-science-an>

*East View:* <https://shop.eastview.com/results/item?SKU=5121515P>

*eLibrary (РІНЦ):* <http://elibrary.ru/contents.asp?titleid=38053>



УДК: 615.31: 615.454  
DOI: 10.14739/2409-2932.2017.3.113552

Е. В. Гладух, И. М. Грубник, Г. П. Кухтенко

## Влияние солюбилизатора ПЭГ-40 гидрогенизированное касторовое масло на структурно-механические свойства гелей карбопола

*Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина*

Реологические свойства оказывают влияние на всех этапах создания лекарственного средства – от разработки до производства и характеристик конечных препаратов и стабильности. Многие вещества имеют сложные реологические свойства; их вязкость и упругость могут варьироваться в зависимости от условий, действующих извне, таких как напряжение, деформация, временной фактор и температура. Концентрация, стабильность и состав также существенно влияют на реологические свойства фармацевтических препаратов. Одной из актуальных тенденций современной фармации является разработка лекарственных препаратов в форме гелей. На реологические свойства гелей значительное влияние оказывают поверхностно-активные вещества, стабилизаторы, солюбилизаторы, стабилизирующие их структуру. Особую группу стабилизаторов составляют гидрогенизированные растительные масла и их соединения с полимерами, обладающие способностью к структурообразованию в межфазных слоях и в объеме фаз. С этой целью широко используют ПЭГ-40 гидрогенизированное касторовое масло.

**Цель работы** – изучение влияния ПЭГ-40 гидрогенизированного касторового масла, используемого в качестве эмульгатора, солюбилизатора, модификатора вязкости и растворителя в технологии мягких лекарственных форм, на структурно-механические свойства гелей карбопола.

**Материалы и методы.** В качестве экспериментальных образцов гелевой основы исследовали 1 % гели карбопола с добавками ПЭГ-40 гидрогенизированного касторового масла в интервале концентраций от 1 до 5 %. В качестве увлажнителя и пластификатора использовали добавку 10 % пропиленгликоля. Структурно-механические исследования проводились с помощью ротационного вискозиметра «RheolabQC», Anton Paar (Австрия) с коаксиальными цилиндрами CCC27/SS. С помощью компьютерной программы автоматически были построены графики исследуемых гелей.

**Результаты.** Анализ реологических показателей гелевых основ карбопола с ПЭГ-40 гидрогенизированным касторовым маслом показывает, что солюбилизатор активно влияет на структурно-механическое поведение основы. Добавление в гель карбопола ПЭГ-40 ГКМ повышает предел текучести на 53 % (до 188,22 Па при введении 5 % ПЭГ-40 ГКМ), снижает значение предела текучести основы до 337,0–374,0 Па с и, соответственно, увеличивает разрушение структуры с 1,56 до 2,39 Па с при увеличении скорости сдвига до 350 с<sup>-1</sup>, увеличивает петлю гистерезиса до 22525,9 Па/с, при этом снижая устойчивость системы более чем в 2 раза, и увеличивает значение механической стабильности до 1,16–1,37, что в итоге может повлиять на ухудшение восстановления структуры после снятия деформации.

**Выводы.** С помощью ротационного вискозиметра «RheolabQC», Anton Paar изучено влияние солюбилизатора ПЭГ-40 гидрогенизированное касторовое масло на структурно-механические свойства гелей карбопола. Установлено, что использование указанного солюбилизатора свыше 5 % нецелесообразно в связи с ухудшением реологических свойств геля, понижением механической стабильности и потребительских качеств лекарственного средства.

**Ключевые слова:** гель, карбопол, касторовое масло, реология.

**Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики.** – 2017. – Т. 10, № 3(25). – С. 288–295

### Вплив солюбілізатора ПЕГ-40 гідрогенізована рицинова олія на структурно-механічні властивості гелів карбополу

*Є. В. Гладух, І. М. Грубник, Г. П. Кухтенко*

Реологічні властивості чинять вплив на всіх етапах створення лікарського засобу – від розробки до виробництва та характеристик кінцевих препаратів і стабільності. Чимало речовин мають складні реологічні властивості, їхня в'язкість і пружність можуть варіюватись залежно від умов, що впливають іззовні, як-от: напруга, деформація, часовий чинник і температура. Концентрація, стабільність і склад так само суттєво впливають на реологічні властивості фармацевтичних препаратів. Однією з актуальних тенденцій сучасної фармачії є розроблення лікарських препаратів у формі гелів. На реологічні властивості гелів значний вплив мають поверхнево-активні речовини, стабілізатори, солюбілізатори, що стабілізують їхню структуру. Особлива група стабілізаторів – гідрогенізовані рослинні олії та їхні сполуки з полімерами, що мають здатність до структуроутворення в міжфазних шарах і в об'ємі фаз. З цією метою широко використовують ПЕГ-40 гідрогенізовану рицинову олію.

**Мета роботи** – вивчення впливу ПЕГ-40 гідрогенізованої рицинової олії, що використовується як емульгатор, солюбілізатор, модифікатор в'язкості та розчинник у технології м'яких лікарських форм, на структурно-механічні властивості гелів карбополу.

**Матеріали та методи.** Як експериментальні зразки гелевої основи досліджували 1 % гелі карбополу з добавками ПЕГ-40 гідрогенізованої рицинової олії в інтервалі концентрацій від 1 до 5 %. Як зволожувач і пластифікатор використовували добавку 10 % пропиленгликолю. Структурно-механічні дослідження здійснювали за допомогою ротацийного віскозиметра «RheolabQC», Anton Paar (Австрія) з коаксіальними циліндрами CCC27/SS. За допомогою комп'ютерної програми автоматично побудовані графіки гелів, котрі досліджували.

**Результати.** Аналіз реологічних показників гелевих основ карбополу з ПЕГ-40 гідрогенізованою рициновою олією показує: солюбілізатор активно впливає на структурно-механічну поведінку основи. Додавання до гелю карбополу ПЕГ-40 ГКМ підвищує межу плинності на 53 % (до 188,22 Па при введенні 5 % ПЕГ-40 ГКМ), знижує значення межі текучості основи до 337,0–374,0 Па с і, відповідно, збільшує руйнування структури з 1,56 до 2,39 Па с при збільшенні швидкості зсуву до 350 с<sup>-1</sup>, збільшує петлю гістерезису до 22525,9 Па/с, при цьому знижуючи стійкість системи більш ніж удвічі, та збільшує значення



механічної стабільності до 1,16–1,37, що в підсумку може вплинути на погіршення відновлення структури після зняття деформації.

**Висновки.** За допомогою ротаційного віскозиметра «RheolabQC», Anton Paar вивчено вплив солюбилизатора ПЕГ-40 гідрогенізована рицинова олія на структурно-механічні властивості гелів карбополу. Встановлено, що використання цього солюбилизатора понад 5 % недоцільно у зв'язку з погіршенням реологічних властивостей гелю, зниженням механічної стабільності та споживчих якостей лікарського засобу.

**Ключові слова:** гель, карбопол, рицинова олія, реологія.

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2017. – Т. 10, № 3(25). – С.288–295**

## Influence of solubilizer PEG-40 hydrogenated castor oil on carbopol gels' structural-mechanical properties

*Ye. V. Gladukh, I. M. Grubnik, H. P. Kukhtenko*

Rheological properties affect all stages of the drug development – from development to production, the characteristics of the final products and stability. A lot of substances have complex rheological properties; their viscosity and elasticity can vary depending on conditions acting from the outside, such as stress, deformation, time factor and temperature. Concentration, stability and composition also significantly affect the rheological properties of drugs. One of the current trends in modern pharmacy is the development of drugs in the form of gels. The rheological properties of gels are significantly influenced by surface-active substances, stabilizers, solubilizers, stabilizing their structure. A special group of stabilizers are hydrogenated vegetable oils and their compounds with polymers, which have the ability to structure formation in interphase layers and in the volume of phases. For this purpose, PEG-40 hydrogenated castor oil is widely used.

**The aim** of this work is to study the effect of hydrogenated castor oil, used as an emulsifier, solubilizer, viscosity modifier and solvent in the technology of semisolid dosage forms, on the structural and mechanical properties of carbopol gels.

**Materials and methods.** 1% gel carbopol with additives PEG-40 hydrogenated castor oil in the concentration range from 1 to 5 % was investigated as experimental samples of the gel base. A 10 % propylene glycol additive was used as humectant and plasticizer. Structural and mechanical studies were carried out using a rotational viscometer “RheolabQC”, Anton Paar (Austria) with coaxial cylinders CCC27/SS. The graphs of the gels were automatically plotted using the computer program.

**Results.** Analysis of the rheological parameters of the carbopol with PEG-40 hydrogenated castor oil gel base shows that the solubilizer has an active influence on the structural and mechanical properties of the base. Addition of PEG-40 GMM to the carbopol gel increases the yield strength by 53 % (to 188.22 Pa at 5 % PEG-40 GKM injection), reduces the value of the yield strength of the base to 337.0–374.0 Pa s and, accordingly, increases the structure breakdown from 1.56 Up to 2.39 Pa s with an increase in the shear rate to 350 s<sup>-1</sup>, increases the hysteresis loop to 22525.9 Pa/s while reducing the stability of the system by more than 2 times and increases the value of mechanical stability to 1.16–1.37, that at the end can affect the deterioration of the restoration of the structure after deformation.

**Conclusions.** Was studied the effect of the solubilizer PEG-40 hydrogenated castor oil on the structural and mechanical properties of carbopol gels using the “RheolabQC”, Anton Paar rotary viscometer. It has been found that the use of this solubilizer in excess of 5 % is impractical due to the deterioration of the rheological properties of the gel, a decrease in mechanical stability and a decrease in the consumer qualities of the drug.

**Key words:** gels, carbopol, castor oil, rheology.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2017; 10 (3), 288–295**

Реологические свойства оказывают влияние на всех этапах создания лекарственного средства – от разработки до производства, стабильности и характеристик конечных препаратов.

Многие вещества имеют сложные реологические свойства; их вязкость и упругость могут варьироваться в зависимости от условий, воздействующих извне, таких как напряжение, деформация, временной фактор и температура. Концентрация, стабильность и состав также существенно влияют на реологические свойства фармацевтических препаратов.

Солюбилизаторы довольно широко используются в технологии производства гелей, эмульсий, мазей и так далее. Они улучшают функционально-технологические характеристики готовых лекарственных средств, а в некоторых случаях обладают ярко выраженными лечебно-профилактическими свойствами.

Одной из актуальных тенденций современной фармации является разработка лекарственных препаратов в форме гелей. На реологические свойства гелей значительное влияние оказывают поверхностно-активные вещества, стабилизаторы, солюбилизаторы, стабилизирующие их структуру.

Реологические характеристики оказывают заметное влияние на процессы высвобождения и всасывания лекарственных веществ из мягких лекарственных форм, а также на их потребительские свойства: намазываемость, адгезию, способность выдавливаться из туб [1–4]. В связи с этим оценка реологических характеристик является важным и неотъемлемым фрагментом исследований по созданию мягких лекарственных форм [5–7].

Особую группу стабилизаторов составляют гидрогенизированные растительные масла и их соединения с полимерами, обладающие способностью к структурообразованию в межфазных слоях и в объеме фаз. С этой целью широко используют ПЭГ-40 гидрогенизированное касторовое масло (ПЭГ-40 ГKM) [8–11].

ПЭГ-40 ГKM – эффективный солюбилизатор, сочетающий в себе свойства эмульгатора и растворителя. Позволяет добавлять в водные составы эфирные, минеральные и растительные масла, является также эмульгатором типа м/в для составов с высоким содержанием масла. Рекомендуются вводить в составы от 2 до 90 %, однако нет данных о его влиянии на технологические и потребительские свойства готовых лекарственных средств в виде гелей и мазей [12].



## Цель работы

Изучение влияния ПЭГ-40 гидрогенизированного касторового масла, используемого в качестве эмульгатора, солюбилизатора, модификатора вязкости и растворителя в технологии мягких лекарственных форм, на структурно-механические свойства гелей карбопола.

## Материалы и методы исследования

Объектом исследования были образцы гелей на основе карбопола Ultrez 21 с добавками от 1 до 5 % ПЭГ-40 ГКМ. В качестве увлажнителя и пластификатора использовали добавку 10 % пропиленгликоля. В работе использовали ПЭГ-40 ГКМ производства компании Nanjing Tichem Industry Co., Ltd., Индия (CAS No.: 61788-85-0).

Гели с карбополом Ultrez 21 готовили следующим образом: необходимое количество гелеобразователя добавляли к воде очищенной и оставляли на 30 мин до полного набухания. После этого добавляли нейтрализатор (10 % раствор натрия гидроксида) до pH = 6,5–7,0. К полученной основе геля добавляли раствор ПЭГ-40 ГКМ в пропиленгликоле.

Реологические (структурно-механические) свойства образцов определяли с помощью ротационного вискозиметра «Rheolab QC» (фирмы Anton Paar, Австрия) с коаксиальными цилиндрами CC27/S-SN29766. Изучение реологических параметров осуществляли при температуре  $20 \pm 0,5$  °C. Термостатирование образцов осуществляли с помощью термостата MLM U15c.

Навеску образца около 17,0 ( $\pm 0,5$ ) г помещали в емкость внешнего неподвижного цилиндра, устанавливали необходимую температуру опыта, время термостатирования – 20 мин.

Прибор позволяет измерять касательное напряжение смещения ( $\tau$ ) в интервале  $0,5\text{--}3,0 \cdot 10^4$  Па, градиент скорости сдвига ( $\dot{\gamma}$ ) – от 0,1 до  $4000\text{ с}^{-1}$ , вязкость ( $\eta$ ) – от 1 до  $10^6$  Па·с.

Прибор оснащен программным обеспечением RheoPlus, которое позволяет задавать необходимые условия выполнения эксперимента. Измерения реологической кривой течения выполняли в 3 этапа:

- 1) линейное нарастание скорости сдвига от  $0,1\text{ с}^{-1}$  до  $350\text{ с}^{-1}$  со 105 точками измерения и продолжительностью точки измерения 1 с;
- 2) постоянный сдвиг при скорости  $350\text{ с}^{-1}$  продолжительностью 1 с;
- 3) линейный спад скорости сдвига от  $350\text{ с}^{-1}$  до  $0,1\text{ с}^{-1}$  со 105 точками измерения и продолжительностью точки измерения 1 с.

Исследование тиксотропных свойств образцов выполняли в следующих условиях эксперимента:

- 1) постоянный сдвиг при скорости  $1\text{ с}^{-1}$ , 5 точек измерения, продолжительность точки измерения 5 с;
- 2) постоянный сдвиг при скорости  $150\text{ с}^{-1}$ , 100 точек измерения, продолжительность точки измерения 1 с;
- в) постоянный сдвиг при скорости  $1\text{ с}^{-1}$ , 500 точек измерения, продолжительность точки измерения 1 с.

Помимо исследования реологической кривой и кривой вязкости, определяли точку текучести с помощью модели Кессона. Точку текучести рассчитывали в диапазоне от  $0,1\text{ с}^{-1}$  до  $350\text{ с}^{-1}$ .

Коэффициент динамического течения определяли при скоростях сдвига 3,4 и  $10,1\text{ с}^{-1}$ , соответствующих скорости движения ладони при распределении мягкой лекарственной формы по поверхности слизистых оболочек и вязкости системы при скоростях сдвига 25,6 и  $148,0\text{ с}^{-1}$ , воспроизводящих скорость технологической обработки в процессе ее изготовления.

На основании полученных результатов рассчитывают величины коэффициентов динамического течения системы по формулам:

$$K_{d1} = \frac{\eta_{3,4} - \eta_{10,1}}{\eta_{3,4}} \times 100 \%,$$

$$K_{d2} = \frac{\eta_{25,6} - \eta_{148,0}}{\eta_{25,6}} \times 100 \%,$$

где  $K_{d1}$ ,  $K_{d2}$  – коэффициенты динамического течения; (индекс в формулах)

$\eta$  – эффективная вязкость при определенных скоростях сдвига.

Для более полного изучения гелевых образцов были рассчитаны показатели их механической стабильности (МС). Известно, что оптимальным значением МС является 1 [4,5].

Значение МС определяется как отношение величины предела прочности структуры до разрушения ( $\tau_1$ ) к величине предела прочности после разрушения ( $\tau_2$ ) по формуле:

$$МС = \frac{\tau_1}{\tau_2}$$

Индекс разрушения ( $K_p$ ) рассчитывали по формуле:

$$K_p = \frac{\tau_n - \tau_p}{\tau_n} \times 100,$$

где:  $\tau_n$  – предел прочности (напряжение сдвига) неразрушенного образца, Па;

$\tau_p$  – предел прочности (напряжение сдвига) после разрушения, Па.

Индекс тиксотропного восстановления ( $K_v$ ) рассчитывали по формуле:

$$K_v = \frac{\tau_2 - \tau_1}{\tau_2} \times 100,$$

где:  $\tau_1$  – предел прочности (напряжение сдвига) после восстановления, Па;

$\tau_2$  – предел прочности (напряжение сдвига) после разрушения образца, Па.



## Результаты и их обсуждение

Первым этапом исследований было изучение реологических параметров экспериментальных гелевых основ карбопола с добавками ПЭГ-40 ГКМ. С целью изучения прочности структуры гелей, определения типа течения и наличия тиксотропных свойств нами были построены полные реограммы течения исследуемых образцов, характеризующие зависимость напряжения сдвига ( $\tau$ ) от градиента скорости ( $\dot{\gamma}$ ) (рис. 1). Данные реопараметры получали методом непрерывного разрушения структуры как функции напряжения сдвига.

Эта зависимость характерна для систем с пластичным типом течения и характеризует исследуемые гели как структурированные дисперсные системы.

Результаты исследований гелей приведены на рисунках 1, 2 и позволяют отнести изучаемые объекты к структурированным системам с определенной текучестью.

Результаты исследований на рисунке 1 позволяют оценить несколько показателей. Основа геля имеет предел текучести, который выражается напряжением сдвига 122,85 Па, что характеризует незначительное сопротивление структуры внешнему разрушающему усилию (скорости сдвига), до достижения которого система ведет себя как твердое тело. Имея такой предел текучести, данная система характеризуется псевдопластическим типом течения. Это позволяет утверждать, что гель обладает высокой экструзионной способностью, а на поверхности кожи выдавленный из тубы гель способен распределяться равномерно. Добавление в гель карбопола ПЭГ-40 ГКМ повышает предел текучести на 53 % (до 188,22 Па при введении 5 % ПЭГ-40 ГКМ) и тем самым увеличивает сопротивление внешнему усилию, что может негативно сказаться на потребительских свойствах лекарственного средства.

На практике данные значения позволяют нам охарактеризовать процесс экструзии (выдавливании геля из тубы), который для образцов с ПЭГ-40 ГКМ несколько затруднителен при 20 °С, то есть необходимо приложить определенное усилие. Основа геля карбопола имеет незначительные показатели структурной вязкости (рис. 2, табл. 1).

Так, при минимальной начальной скорости сдвига ( $\dot{\gamma}$  0,01 с<sup>-1</sup>) структурная вязкость приближается к вязкости в состоянии покоя и составляет 375,0 Па·с. Постепен-

ное увеличение скорости сдвига до 350 с<sup>-1</sup> приводит к частичному разрушению системы, снижая структурную вязкость до 1,56 Па·с. Этот процесс отображают восходящая кривая петли гистерезиса и верхняя кривая зависимости структурной вязкости от градиента скорости сдвига (рис. 1, 2). Во время уменьшения скорости сдвига в противоположном направлении (от 350 с<sup>-1</sup> до 0,1 с<sup>-1</sup>) наблюдается практически полное восстановление структуры геля на 99,43 % (рис. 3, табл. 2), что характеризует данную систему как псевдопластичную с хорошей восстанавливающей структурой. Добавление ПЭГ-40 ГКМ к основе геля снижает значение предела текучести основы до 337,0–374,0 Па·с и, соответственно, увеличивает разрушение структуры с 1,56 до 2,39 Па·с при увеличении скорости сдвига до 350 с<sup>-1</sup>.

Площадь, заключенная между восходящей и нисходящей кривой (рис. 1) называется петлей гистерезиса. По площади петли гистерезиса можно судить о механической устойчивости структурированных систем: чем она меньше, тем больше механически устойчива система. Площадь гистерезиса (А) для основы геля карбопола (10816,1 Па·с) свидетельствует о выраженных пластично-вязких и тиксотропных свойствах (табл. 3). Введение ПЭГ-40 ГКМ до 5 % в основу увеличивает петлю гистерезиса до 22525,9 Па·с, при этом снижая устойчивость системы более чем в 2 раза.

Особенностью неньютоновских жидкостей или псевдопластичных систем является то, что их вязкость зависит от величины напряжения сдвига, то есть система до определенного времени оказывает сопротивление прикладываемому напряжению сдвига. Значение величины напряжения сдвига, которое необходимо для начала течения системы, является минимальным, после чего начинается период псевдопластичного типа течения. Дальше при постепенном увеличении напряжения сдвига наступает пластичный тип течения (участок кривой, которая приближается к прямой линии (рис. 1, 2). Переход систем от псевдопластичного течения к пластичному характеризуется предельным напряжением сдвига или пределом текучести ( $\tau_0$ ), который свидетельствует о том, что структурная вязкость в системе прямо пропорциональна напряжению сдвига. Низкое значение предельного напряжения сдвига основы, а также низкое значение структурной вязкости при бесконечной скорости сдвига ( $\eta_\infty$ , Па·с)

Таблица 1. Показатели структурной вязкости геля модельных образцов гелей в зависимости от градиента скорости сдвига

№	Градиент скорости сдвига, ( $\dot{\gamma}$ , с <sup>-1</sup> )	Напряжение сдвига ( $\tau$ , Па)				Структурная вязкость, ( $\eta$ , Па·с)			
		Основа	ПЭГ-40 ГКМ, %			Основа	ПЭГ-40 ГКМ, %		
			1	3	5		1	3	5
1	0,10	34,4	28,9	32,1	34,8	375,0	337,0	342,0	374,0
2	3,46	181,0	294,0	281,0	288,0	52,4	84,9	80,9	83,4
3	6,83	203,0	307,0	317,0	343,0	29,8	44,7	46,4	50,1
4	27,00	283,0	352,0	455,0	523,0	10,5	13,0	16,8	19,4
5	145,00	434,0	471,0	655,0	733,0	3,0	3,25	4,52	4,95
6	350,00	545,0	598,0	775,0	837,0	1,56	1,71	2,21	2,39



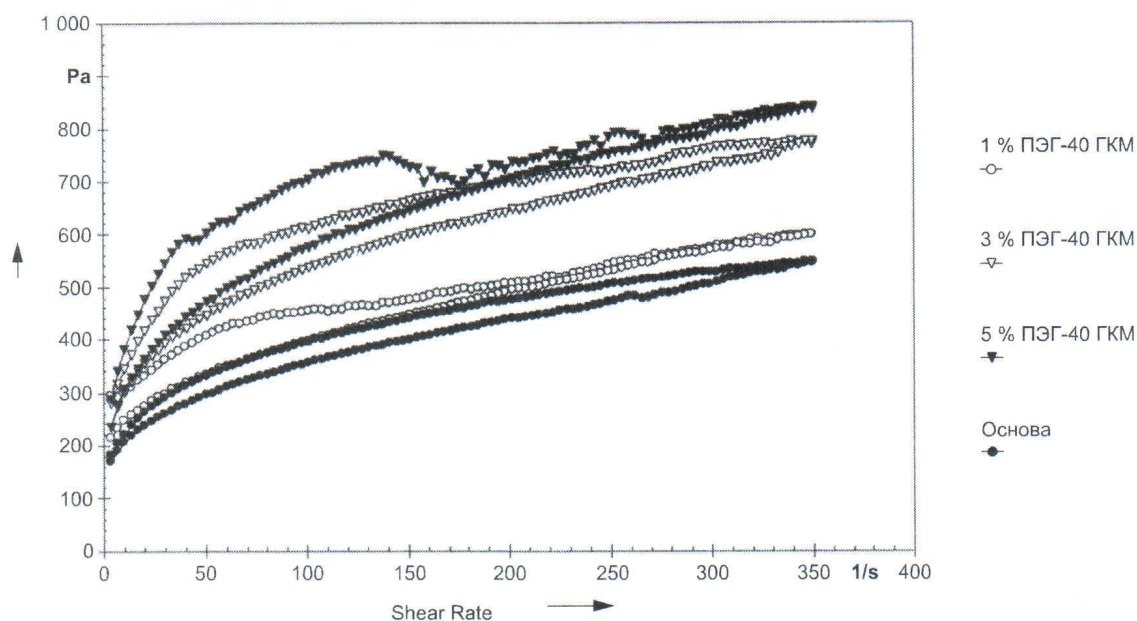


Рис. 1. Зависимость напряжения сдвига ( $\tau$ , Па) от скорости сдвига ( $\dot{\gamma}$ ,  $\text{с}^{-1}$ ) экспериментальных образцов гелей.

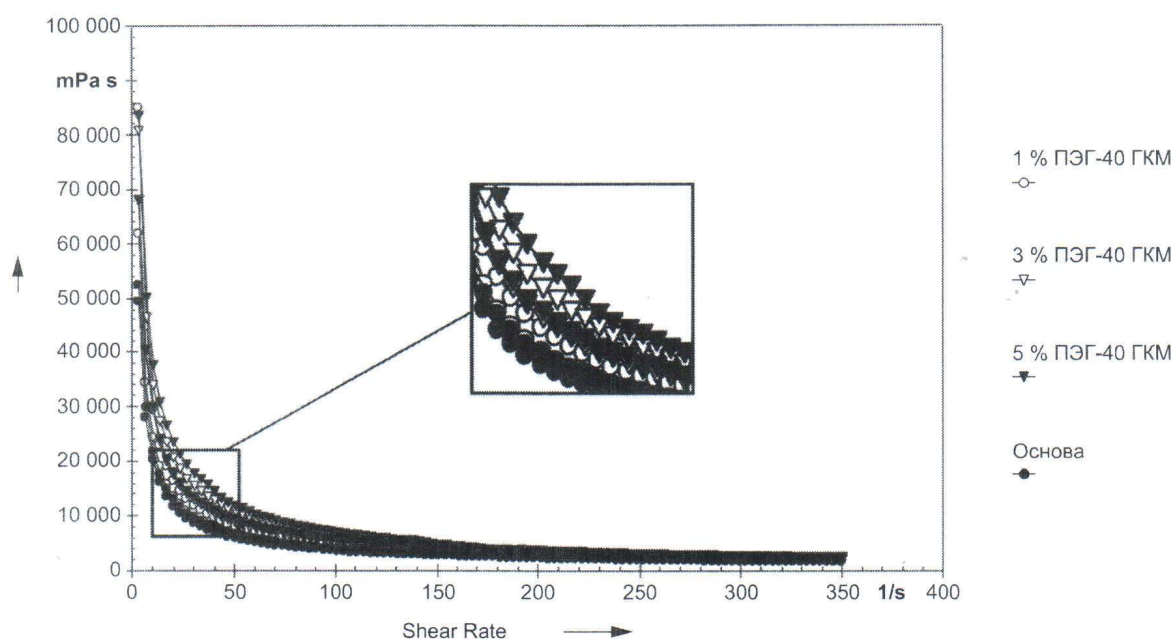


Рис. 2. Зависимость вязкости ( $\eta$ , Па·с) от скорости сдвига ( $\dot{\gamma}$ ,  $\text{с}^{-1}$ ) экспериментальных образцов гелей.

свидетельствует о легкости нанесения и равномерном распределении на поверхности кожи. Введение ПЭГ-40 ГКМ в основу геля увеличивает структурную вязкость при бесконечной скорости сдвига с 0,529 до 1,04 Па·с, что свидетельствует об ухудшении процессов нанесения таких препаратов на поврежденную поверхность кожи.

Рассчитанные значения механической стабильности (МС) основы близки к оптимальному значению – 1,06 (табл. 3). Это указывает на то, что в структуре представлены только коагуляционные связи, которые обеспечивают полную обратимость деформаций после снятия напряжения и сохранность их реологических

Таблица 2. Зависимость тиксотропности гелей карбопола от количества введения ПЭГ-40 ГКМ

Объект	Восстановление структуры геля после разрушения		
	10 с	60 с	500 с
Основа	96,77 %	98,32 %	99,43 %
1 %	82,76 %	88,52 %	93,40 %
3 %	92,71 %	95,52 %	97,07 %
5 %	91,22 %	91,77 %	91,91 %



свойств в процессе длительного хранения. Введение же в состав солюбилизатора вновь-таки увеличивает данный показатель до 1,16–1,37, что в итоге может повлиять на ухудшение восстановления структуры после снятия деформации.

Рассчитанные значения коэффициентов динамического течения, индекса разрушения и коэффициента тиксотропного восстановления экспериментальных образцов гелей также подтверждают снижение потребительских характеристик при введении ПЭГ-40 ГКМ в основу геля.

Наличие тиксотропных свойств обеспечивает восстановление структуры после механической обработки в процессе ее производства. Исследование тиксотропных свойств выполняли в условиях сдвига с постоянной скоростью в течение 50 с и последующего восстановления (подробное описание методики приведено выше).

Результаты эксперимента представлены на рисунке 3 и в таблице 2.

Как видно из приведенных данных, гели относятся к структурированным дисперсным системам, реологические свойства которых не зависят от времени разрушения. После разрушения образцы восстанавливают первоначальную вязкость, но в разной степени.

Как видно из рисунка 3 и таблицы 2, основа геля, имея первоначальную вязкость 157,0 Па с, разрушается до значения вязкости 4,1 Па с (100 секунда эксперимента) и до конца эксперимента (500 секунда) восстанавливает ее практически полностью (на 99,43 %). Добавление ПЭГ-40 ГКМ, как и в предыдущих исследованиях, ухудшает процесс восстановления структуры. Особенно это видно при использовании 5 % ПЭГ-40 ГКМ, где данный показатель уменьшился на 7,52 %. Эти данные подтверждают рассчи-

Таблица 3. Реологические показатели модельных образцов гелей

№ п/п	Показатель	Значения			
		Основа	1 % ПЭГ-40 ГКМ	3 % ПЭГ-40 ГКМ	5 % ПЭГ-40 ГКМ
1	Площадь гистерезиса А, Па/с	10816,1	12723,3	19133,8	22535,9
2	Предел текучести $\tau_0$ , Па	122,85	133,51	162,27	188,22
3	Структурная вязкость при бесконечной скорости сдвига, при $\tau_0 \eta_{\infty}$ , Па с	0,529	0,602	0,874	1,04
4	Индекс разрушения $K_p$ , %	93,69	95,16	95,84	95,86
5	Коэффициент тиксотропного восстановления $K_v$ при $K_{d1}$ , %	6,08	16,01	18,40	27,21
6	Коэффициент тиксотропного восстановления $K_v$ при $K_{d2}$ , %	8,99	6,37	9,77	13,69
7	Коэффициент динамического течения $K_{d1}$ , %	43,13	39,93	42,65	49,89
8	Коэффициент динамического течения $K_{d2}$ , %	70,85	73,10	73,71	75,00
9	Механическая стабильность МС при $K_{d1}$	1,06	1,19	1,23	1,37
10	Механическая стабильность МС при $K_{d2}$	1,06	1,09	1,11	1,16

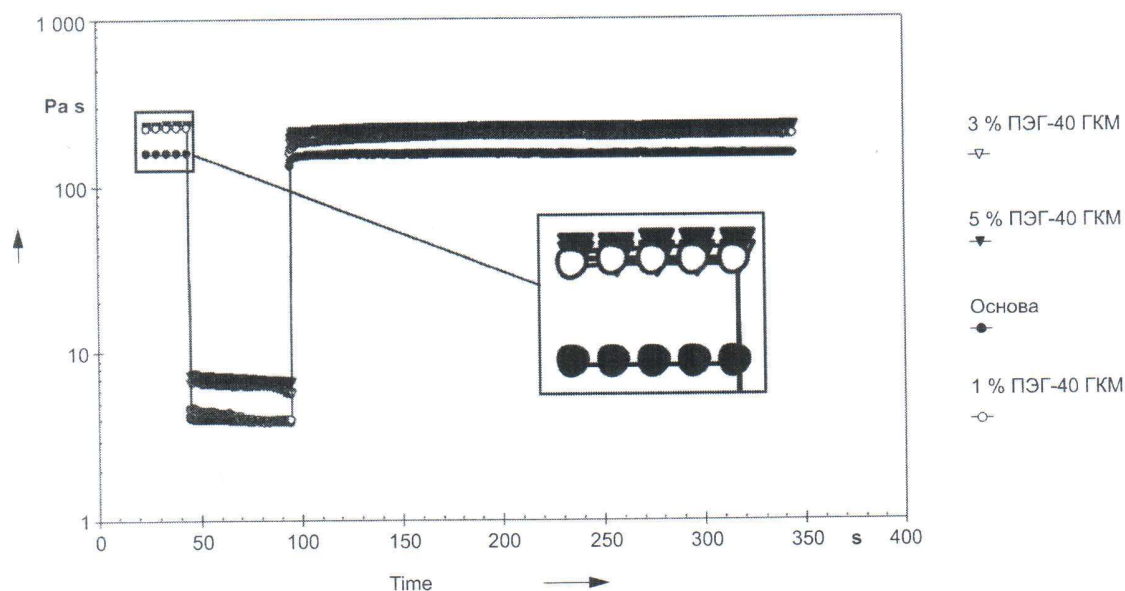


Рис. 3. Графики зависимости структурной вязкости экспериментальных образцов гелей при 20 °C в зависимости от градиента скорости сдвига в условиях «разрушение – восстановление».



таннее ранее значения механической стабильности (МС) образцов геля. Это говорит о том, что основа, представленная гелеобразователем — карбополом Ultrez 21, при добавлении солюбилизатора ПЭГ-40 ГКМ несколько теряет свои потребительские свойства, что необходимо учитывать при разработке составов гелей. Особенно хорошо данный факт наблюдается при использовании исследуемого солюбилизатора в концентрации 5 %, так как структурированная система не представляется технологичной.

## Выводы

1. С помощью ротационного вискозиметра «RheolabQC», Anton Paar (Австрия) с коаксиальными цилин-

драми С-СС27/SS изучено влияние солюбилизатора ПЭГ-40 гидрогенизированное касторовое масло на структурно-механические свойства гелей карбопола Ultrez 21.

2. Установлено, что наиболее существенное влияние на реологические параметры гелеобразной основы оказывает исследуемый солюбилизатор в концентрации от 5 %.

3. Данные реологических исследований подтвердили активное влияние гидрогенизированных растительных масел и их соединений с полимерами на реологическое поведение гелевых основ карбопола, что необходимо учитывать при фармацевтической разработке новых лекарственных средств.

## Список литературы

- [1] Rheological studies of water-ethanol solutions of gel-formers / Ie.V. Gladukh, I.M. Grubnik, G.P. Kukhtenko, S.V. Stepanenko // *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. — 2015. — №7(4). — P. 729–734.
- [2] Grubnik I. Study of the rheological properties of natural gums / I. Grubnik, I. Gladukh // *British Journal of Educational and Scientific Studies*. — 2015. — №2(22). — P. 689–695.
- [3] Gulmurodov I.S. The study of rheological properties of the fatty ointment base for topical treatment of colds / I.S. Gulmurodov, Ie.V. Gladukh // *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. — 2015. — №7(10). — P. 788–796.
- [4] Исследование реологических свойств мягкой назальной лекарственной формы дилтиазема / В.В. Гладышев, Г.К. Кучина, Б.С. Бурлака, И.А. Бирюк // *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. — 2013. — №1(11). — С. 69–72.
- [5] Сравнительные исследования структурно-механических характеристик интраназальных мягких лекарственных форм нимодипина / И.О. Рогачев, В.В. Гладышев, Б.С. Бурлака, И.Л. Кечин // *Запорожский медицинский журнал*. — 2011. — Т. 13. — №3. — С. 92–94.
- [6] Давтян Л.Л. Реологічні дослідження як основа технологічного процесу у разі створення нового лікарського засобу / Л.Л. Давтян, В.А. Вашук, Ю.П. Полишук // *Фармацевтичний журнал*. — 2013. — №4. — С. 52–58.
- [7] Philips G.O. Handbook of Hydrocolloids / G.O. Philips, P.A. Williams. — Cambridge : Woodhead Publishing, 2000. — 520 p.
- [8] Rachmawati H. Curcumin nanoemulsion for transdermal application: Formulation and evaluation / H. Rachmawati, D.K. Budiputra, R. Mauludin // *Drug Dev. Ind. Pharm.* — 2015. — №41. — P. 560–566.
- [9] Thakkar H.P. Formulation and evaluation of Itraconazole nanoemulsion for enhanced oral bioavailability / H.P. Thakkar, A. Khunt, R.D. Dhande, A.A. Patel // *J. Microencapsul.* — 2015. — №32. — P. 559–569.
- [10] Intraoral film containing insulin-phospholipid microemulsion: Formulation and in vivo hypoglycemic activity study / H. Rachmawati, B.M. Haryadi, K. Anggadiredja, V. Suendo // *Am. Assoc. Pharm. Sci. PharmSciTech.* — 2015. — №16. — P. 692–703.
- [11] Rachmawati H. The influence of polymer structure on the physical characteristic of intraoral film containing BSA-loaded nanoemulsion / H. Rachmawati, B.M. Haryadi // *J. Nanomed. Nanotechnol.* — 2014. — №5. — P. 1–6.
- [12] The In Vitro-In Vivo Safety Confirmation of PEG-40 Hydrogenated Castor Oil as a Surfactant for Oral Nanoemulsion Formulation / H. Rachmawati, M.A. Novel, S. Ayu et al. // *Sci. Pharm.* — 2017. — №85. — P. 18.

## References

- [1] Gladukh, Ie. V., Grubnik, I. M., Kukhtenko, G. P., & Stepanenko S.V. (2015). Rheological studies of water-ethanol solutions of gel-formers. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 7(4), 729–734.
- [2] Grubnik, I., & Gladukh, I. (2015). Study of the rheological properties of natural gums. *British Journal of Educational and Scientific Studies*, 2(22), 689–695.
- [3] Gulmurodov, I. S., & Gladukh, Ie. V. (2015). The study of rheological properties of the fatty ointment base for topical treatment of colds. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 7(10), 788–796.
- [4] Gladyshev, V. V., Kuchina, G. K., Burlaka, B. S., & Biruk, I. A. (2013) Issledovanie reologicheskikh svoystv myagkoj nazal'noj lekarstvennoj formy diltiazema [Research of rheological properties softnasal medicinal form of diltiazem]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 11, 69–72. [in Russian].
- [5] Rogachev, I. O., Gladyshev, V. V., Burlaka, B. S., & Kechin, I. L. (2011) Sravnitel'nye issledovaniya strukturno-mekhanicheskikh kharakteristik intranazal'nykh myagkikh lekarstvennykh form nimodipina [Comparative study of the structural – mechanical characteristics of the intranasal formulations of nimodipine soft]. *Zaporozhye medical journal*, 13(3), 92–94. [in Russian].
- [6] Davtyan, L. L., Vashuk, V. A., & Polishchuk, Y. P. (2013) Reolohichni doslidzhennia yak osnova texnologichnoho protsesu u razi stvorennia novoho likarskoho zasobu [Rheological research process as the basis for creating a new drug]. *Farmatsevtichnyi zhurnal*, 4, 52–58. [in Ukrainian].
- [7] Philips, G. O., & Williams, P. A. (2000). *Handbook of Hydrocolloids*. Cambridge: Woodhead Publishing.
- [8] Rachmawati, H., Budiputra, D. K., & Mauludin, R. (2015). Curcumin nanoemulsion for transdermal application: Formulation and evaluation. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 41, 560–566. doi: 10.3109/03639045.2014.884127.
- [9] Thakkar, H. P., Khunt, A., Dhande, R. D., & Patel, A. A. (2015). Formulation and evaluation of Itraconazole nanoemulsion for enhanced oral bioavailability. *J. Microencapsul*, 32, 559–569. doi: 10.3109/02652048.2015.1065917.
- [10] Rachmawati, H., Haryadi, B. M., Anggadiredja, K., & Suendo, V. (2015). Intraoral film containing insulin-phospholipid microemulsion: Formulation and in vivo hypoglycemic activity study. *Am. Assoc. Pharm. Sci. PharmSciTech*, 16, 692–703. doi: 10.1208/s12249-014-0258-9.
- [11] Rachmawati, H., & Haryadi, B. M. (2014). The influence of polymer structure on the physical characteristic of intraoral film containing BSA-loaded nanoemulsion. *J. Nanomed. Nanotechnol*, 5, 1–6.



[12] Rachmawati, H., Novel, M. A., Ayu, S., Berlian, G., Tandraasmita, O. M., Tjandrawinata, R. R., & Anggadiredja, K. (2017). The In Vitro-In Vivo Safety Confirmation of

PEG-40 Hydrogenated Castor Oil as a Surfactant for Oral Nanoemulsion Formulation. *Sci. Pharm*, 85, 18. doi: 10.3390/scipharm85020018.

---

**Сведения об авторах:**

Гладух Е. В., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. промышленной фармации, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Грубник И. М., канд. фарм. наук, доцент, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Кухтенко Г. П., канд. фарм. наук, доцент, проректор по научно-педагогической (воспитательной) работе, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

**Відомості про авторів:**

Гладух Є. В., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. промислової фармації, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

Грубник І. М., канд. фарм. наук, доцент, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

Кухтенко Г. П., канд. фарм. наук, доцент, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

**Information about authors:**

Gladukh Ye. V., Dr.hab., Professor, Head of the Department of Industrial Pharmacy, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Grubnik I. M., Ph.D., Associate Professor, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Kukhtenko H. P., Ph.D., Associate Professor, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

**E-mail:** glad\_e@i.ua

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшло до редакції / Received: 15.07.2017

Після доопрацювання / Revised: 03.08.2017

Прийнято до друку / Accepted: 29.08.2017