

УДК 615.276:547.92

<https://doi.org/10.24959/ubphj.17.145>А. М. Ляпунова<sup>1</sup>, О. П. Безугла<sup>1</sup>, В. В. Лібіна<sup>2</sup>, Т. В. Андріанова<sup>2</sup><sup>1</sup>ДНУ «Науково-технологічний комплекс «Інститут монокристалів» НАН України»<sup>2</sup>ДП «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції»

## ДОСЛІДЖЕННЯ М'ЯКИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ З МОМЕТАЗОНУ ФУРОАТОМ НА ЕМУЛЬСІЙНИХ ОСНОВАХ

**Актуальність.** Доцільно впровадити в медичну практику препарат Мометазон крем 0,1 % на основі емульсії 1 роду для застосування в гострій фазі запального процесу. Слід стандартизувати і контролювати розмір часток дисперсної фази у мазях і кремах з мометазону фууроатом (МФ), що виробляють на основі емульсії 2 роду.

**Мета роботи.** Дослідження механізму стабілізації емульсії 2 роду, дисперсна фаза яких містить 80 % гексиленгліколю (ГГ), а також вивчення ефективності протизапальної дії м'яких лікарських засобів (МЛЗ), що містять 0,1 % мометазону фууроату (МФ) на основі в'язко-пластичних емульсій 1 і 2 роду, у залежності від дисперсного стану МФ та розміру часток гідрофільної дисперсної фази емульсії 2 роду.

**Матеріали та методи.** Об'єктами досліджень були МЛЗ, що містили 0,1 % МФ на основі емульсій 1 і 2 роду, а також змішані розчинники вода – ГГ. В експерименті застосовували методи лазерної дифракції та оптичної мікроскопії для визначення розміру часток, метод ротаційної віскозиметрії для дослідження реологічних властивостей емульсій, метод спінових зондів для визначення структури асоціатів емульгаторів та метод визначення міжфазного натягу за масою та об'ємом краплі. Протизапальний ефект (ПЕ) препаратів досліджували на моделі декстранового запалення стопи шурів.

**Результати та їх обговорення.** На основі досліджень розподілу часток за розмірами обрано мікронізовану субстанцію МФ і виготовлено препарат на основі в'язко-пластичної емульсії 1 роду, що містить 0,1 % МФ у вигляді суспензії (Мометазон крем 0,1 %). Встановлено, що ГГ при вмісті понад 40 % м/м знижує міжфазний натяг більш сильно, ніж емульгатори, що робить їх адсорбцію на міжфазній поверхні енергетично не вигідною. За параметрами спектрів ЕПР спінових зондів, що моделюють емульгатори 2 роду, показано, що в емульсії 2 роду, де дисперсною фазою є 80 % водний розчин ГГ, емульгатор 2 роду утворює у гідрофобному середовищі зворотні міцели, а не адсорбується на межі розподілу фаз. Показано, що фізична стабілізація таких емульсій пов'язана з консистентією дисперсійного середовища, яка залежить від температури та прикладання до емульсії напруги зсуву при перемішуванні. З урахуванням зазначених критичних факторів виготовлено два зразки препарату Мометазон мазь 0,1 % на основі емульсії 2 роду, що суттєво відрізняються за розмірами часток дисперсної фази, в якій розчинено МФ. Встановлено, що в умовах декстранового запалення стопи шурів спостерігається виражена тенденція до більш високого ПЕ препарату Мометазон крем 0,1 % на основі емульсії 1 роду порівняно з препаратом Мометазон мазь 0,1 % на основі емульсії 2 роду. Препарат Мометазон мазь 0,1 % на основі емульсії 2 роду з великими за розмірами частками дисперсної фази втрачає протизапальну активність.

**Висновки.** За результатами досліджень раціональною є розробка крему з МФ на основі емульсії 1 роду, який доцільно застосовувати в гострій фазі запального процесу. При виробництві мазі з МФ на основі емульсії 2 роду слід чітко дотримуватися параметрів виробничого процесу, а також стандартизувати і контролювати розмір часток дисперсної фази.

**Ключові слова:** мометазону фууроат; емульсія; уявна в'язкість; суспензія; розчин; міжфазний натяг; спіновий зонд; спектр ЕПР; декстрановий набряк; протизапальний ефект

**A. M. Liapunova, O. P. Bezugla, V. V. Libina, T. V. Andrianova**

### Investigation of the semi-solid preparations with mometasone furoate on the emulsion bases

**Topicality.** It is reasonably to introduce into the medical practice the medicinal product Mometasone cream 0.1 % based on the o/w emulsion for using in the acute phase of the inflammatory process. It is necessary to standardize and control the particle size of the dispersed phase in ointments and creams with mometasone furoate (MF), which have w/o emulsions as the vehicle.

**Aim.** Investigation of the stabilization mechanism of w/o emulsions, which disperse phase contains 80 % hexylene glycol (HG), as well as the study of the of anti-inflammatory efficacy of semi-solid preparations with 0.1 % mometasone furoate (MF) and with viscous-plastic o/w and w/o emulsions as a bases, depending on the MF dispersion state and the particles size of the hydrophilic disperse phase of the w/o emulsions.

**Materials and methods.** The objects of investigation were semi-solid preparations with 0.1 % MF and with o/w and w/o emulsions as bases, as well as the mixed solvents water – HG. In the experiment, laser diffraction and optical microscopy were used to determine the particle size; the rotating viscometer method was used for the study of rheological properties of emulsions; the method of spin probes was used for determination of the structure of the emulsifier associates, and the interfacial tension was determined by mass and volume of the drop. The anti-inflammatory effect of the drugs was studied using dextran induced paw edema as a model.

**Results and discussion.** On the basis of the particles size distribution studies, the MF micronized substance was chosen and a medicinal product with viscous-plastic o/w emulsion as a basis, which contains 0.1 % MF as a suspension, was produced (Mometasone cream 0.1 %). It was revealed that HG at a content of more than 40 % w/w reduces the interfacial tension more than the emulsifiers, which makes their adsorption on the interfacial surface energetically unprofitable. By the EPR spectra parameters of the spin probes modeling w/o emulsifiers, it has been shown that in an emulsion, where the disperse phase is 80 % aqueous solution of HG, the w/o emulsifier forms a reverse micelles in a hydro-

phobic medium rather than adsorbed on the boundary of phase separation. It has been shown that the physical stabilization of such emulsions is related to the dispersion medium consistency, which depends on the temperature and shear stress during emulsion mixing. Taking into account the above mentioned critical factors, two samples of Mometasone ointment 0.1 % with w/o emulsion as a basis were prepared; these samples differ significantly in particles size of the dispersed phase, where MF is dissolved. It was found that in the conditions of dextran induced rat paw edema there is a pronounced tendency to a higher anti-inflammatory effect of Mometasone cream 0.1 % on the basis of the o/w emulsion, compared with Mometasone ointment 0.1 % on the basis w/o emulsion. Mometasone ointment 0.1 % on the basis of w/o emulsion with large particles of the disperse phase loses anti-inflammatory activity.

**Conclusions.** According to the results of the study, it is rational to develop a cream with MF and the o/w emulsion as a basis; it is advisable to use this cream in the acute phase of the inflammatory process. During manufacture of the ointment with MF and with the w/o emulsion as a basis, it is necessary to strictly observe the production process parameters, as well as to standardize and control the particle size of the dispersed phase.

**Key words:** mometasone furoate; emulsion; apparent viscosity; suspension; solution; interfacial tension; spin probe; EPR spectrum; dextran induced paw edema; anti-inflammatory effect

**А. Н. Ляпунова, Е. П. Безуглая, В. В. Либина, Т. В. Андрианова**

### **Исследование мягких лекарственных средств с мометазона фууроатом на эмульсионных основах**

**Актуальность.** Целесообразно внедрить в медицинскую практику препарат Мометазон крем 0,1 % на основе эмульсии 1 рода для применения в острой фазе воспалительного процесса. Следует стандартизировать и контролировать размер частиц дисперсной фазы в мазях и кремах с мометазона фууроатом (МФ), которые производят на основе эмульсий 2 рода.

**Цель работы.** Исследование механизма стабилизации эмульсий 2 рода, дисперсная фаза которых содержит 80 % гексиленгликоля (ГГ), а также изучение эффективности противовоспалительного действия мягких лекарственных средств (МЛС), содержащих 0,1 % мометазона фууроата (МФ) на основе вязко-пластичных эмульсий 1 и 2 рода, в зависимости от дисперсного состояния МФ и размера частиц гидрофильной дисперсной фазы эмульсий 2 рода.

**Материалы и методы.** Объектами исследований были МЛС, содержащие 0,1 % МФ на основе эмульсий 1 и 2 рода, а также смешанные растворители вода – ГГ. В эксперименте использовали методы лазерной дифракции и оптической микроскопии для определения размера частиц, метод ротационной вискозиметрии для исследования реологических свойств эмульсий, метод спиновых зондов для определения структуры ассоциатов эмульгаторов и метод определения межфазного натяжения по массе и объёму капли. Противовоспалительный эффект (ПЭ) препаратов исследовали на модели декстранового воспаления стопы крыс.

**Результаты и их обсуждение.** На основании исследований распределения частиц по размерам выбрана микронизированная субстанция МФ и изготовлен препарат на основе вязко-пластичной эмульсии 1 рода, содержащей 0,1 % МФ в виде суспензии (Мометазон крем 0,1 %). Установлено, что ГГ при содержании более 40 % м/м снижает межфазное натяжение больше, чем эмульгаторы, что делает их адсорбцию на межфазной поверхности энергетически не выгодной. По параметрам спектров ЭПР спиновых зондов, моделирующих эмульгаторы 2 рода, показано, что в эмульсии 2 рода, где дисперсной фазой является 80 % водный раствор ГГ, эмульгатор 2 рода образует в гидрофобной среде обратные мицеллы, а не адсорбируется на границе раздела фаз. Показано, что физическая стабилизация таких эмульсий связана с консистенцией дисперсионной среды, которая зависит от температуры и приложения к эмульсии напряжения сдвига при перемешивании. С учётом указанных критических факторов изготовлены два образца препарата Мометазон мазь 0,1 % на основе эмульсии 2 рода, существенно отличающиеся по размерам частиц дисперсной фазы, в которой растворён МФ. Установлено, что в условиях декстранового воспаления стопы крыс наблюдается выраженная тенденция к более высокому ПЭ препарата Мометазон крем 0,1 % на основе эмульсии 1 рода по сравнению с препаратом Мометазон мазь 0,1 % на основе эмульсии 2 рода. Препарат Мометазон мазь 0,1 % на основе эмульсии 2 рода с большими размерами частиц дисперсной фазы утрачивает противовоспалительную активность.

**Выводы.** По результатам исследований рациональной является разработка крема с МФ на основе эмульсии 1 рода, который целесообразно применять в острой фазе воспалительного процесса. При производстве мази с МФ на основе эмульсии 2 рода следует чётко соблюдать параметры производственного процесса, а также стандартизировать и контролировать размер частиц дисперсной фазы.

**Ключевые слова:** мометазона фууроат; эмульсия; кажущаяся вязкость; суспензия; раствор; межфазное натяжение; спиновый зонд; спектр ЭПР; декстрановый отёк; противовоспалительный эффект

### **ВСТУП**

Мометазону фууроат (МФ) належить до сильних нефторованих синтетичних глюкокортикостероїдів (ГКС); МФ виявляє високу терапевтичну активність при місцевому застосуванні і менш виражені побічні ефекти порівняно з фторованими ГКС [1, 2]. МФ (безводний) при температурі 25 °С практично нерозчинний у вазеліновому маслі, воді та змішаних розчинниках гліколь – вода, в яких превалює структура

води [3-5]. Тобто, в емульсіях, що містять воду і вазелінове масло/вазелін як дисперсійне середовище і дисперсну фазу відповідно, МФ може перебувати тільки у вигляді суспензії. У змішаних розчинниках гліколь – вода, в яких превалює структура гліколю, розчинність МФ виявляється більшою і залежить від концентрації та природи гліколю [4, 5]. При температурі 25 °С МФ помірно розчинний в гексиленгліколі (ГГ) (1 : 71) і мало розчинний у 80 % водному розчині ГГ

(1 : 113). У пропіленгліколі (ПГ) розчинність МФ менша, ніж у ГГ майже у 7 разів [4]. Тому ПГ можна використовувати як середовище для отримання в ході технологічного процесу суспензій МФ, які потім вводять в емульсійну основу. Застосування ПГ забезпечує однорідність суспензії завдяки його здатності добре змочувати гідрофобні речовини, а через незначну розчинність МФ у цьому розчиннику можна уникнути подальшої перекристалізації лікарської речовини в дисперсійному середовищі емульсії 1 роду, в якому превалює структура води [6]. ГГ і його концентровані розчини можна використовувати як розчинники для МФ. У препаратах Елоком® мазь 0,1 % і Елоком® крем 0,1 %, а також в їх вітчизняних аналогах Молескін® мазь 0,1 % і Молескін® крем 0,1 % МФ розчинений у дисперсійній фазі емульсії 2 роду, яка є 80 % водним розчином ГГ [1, 2, 7] і містить фосфорну кислоту для стабілізації МФ [4]. Тобто, структура змішаного розчинника, що є дисперсійним середовищем емульсії 1 роду та містить гліколь у невеликих концентраціях (до 10 % м/м), дуже відрізняється від структури змішаного розчинника, що є дисперсною фазою зазначених вище препаратів і містить 80 % ГГ [6]. При цьому в емульсіях 1 роду МФ знаходиться у вигляді суспензії, а в емульсії 2 роду він розчинений в дисперсійній фазі.

З огляду на зазначене **мета даної роботи** – дослідження механізму стабілізації емульсій 2 роду, дисперсна фаза яких містить 80 % гексиленгліколю (ГГ), а також вивчення ефективності протизапальної дії м'яких лікарських засобів (МЛЗ), що містять 0,1 % мометазону фуорату (МФ) на основі в'язко-пластичних емульсій 1 і 2 роду, залежно від дисперсного стану МФ та розміру часток гідрофільної дисперсної фази емульсій 2 роду.

#### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Як об'єкти досліджень використовували мікронізовані субстанції МФ виробництва фірм «Symbiotec Pharmed Private Limited» (далі – «Symbiotec») та «Shanghai Aurisco Co. Ltd» (далі – «Aurisco»), а також допоміжні речовини, що застосовуються в складі МЛЗ [8, 9]. Розподіл часток МФ за розмірами в суспензіях визначали методом лазерної дифракції за допомогою лазерного дифракційного аналізатора часток «Shimadzu SALD-2201» [3, 8].

Об'єктами досліджень були лабораторні зразки препаратів Мометазон крем 0,1 % на основі емульсії 1 роду і Мометазон мазь 0,1 % на основі емульсії 2 роду, а також змішані розчинники вода – гексиленгліколь (ГГ).

Склад препарату Мометазон крем 0,1 % (% м/м): МФ 0,1; метилпарагідроксибензоат (антимікробний консервант) 0,2; пропіленгліколь (ПГ) 3,0; ГГ 3,0; макрогол-20 цетостеариловий ефір 1,0; цетостеариловий спирт (ЦСС) 6,0; вазелінове масло 14,0; вазелін білий 7,0; динатрію едетат 0,1; натрію дигідрофосфату дигідрат до рН 4,5; вода до 100,0. При виготовленні

препарату МФ суспендували у ПГ, а метилпарагідроксибензоат розчиняли у ГГ. Для отримання емульсійної основи сплавили вазелін білий, вазелінове масло та емульгатори при температурі 70-75 °С, додавали нагріту до такої ж температури воду, в якій попередньо розчиняли динатрію едетат і натрію дигідрофосфату дигідрат, емульгували і охолоджували при перемішуванні до температури близько 40 °С. До основи вводили суспензію МФ в ПГ та розчин метилпарагідроксибензоату у ГГ, здійснювали гомогенізацію та охолоджували препарат до температури 25 °С при перемішуванні.

Склад препарату Мометазон мазь 0,1 % (% м/м): МФ 0,1; ГГ 12,0; вода очищена 2,6; кислота фосфорна розведена 0,4; пропіленглікольмоноопальмітостеарат 2,0; віск білий 5,0; вазелін білий 77,9. Для виготовлення препарату розчиняли МФ у суміші ГГ, води очищеної та кислоти фосфорної розведеної при температурі 65-70 °С; окремо сплавили вазелін білий, віск білий і емульгатор при температурі 70-75 °С, додавали розчин МФ та емульгували з охолодженням до температури 38-40 °С, при якій відбувається гелеутворення. Потім частину мазі одразу фасували у туби алюмінієві (перший спосіб виготовлення), а іншу частину мазі при постійному перемішуванні охолоджували до температури 25 °С і тільки після цього фасували у туби (другий спосіб виготовлення).

Кількісний вміст МФ у кремі і мазі визначали методом рідинної хроматографії [8] за розробленими нами методиками, коректність яких підтверджена результатами валідації [3], з відповідною підготовкою проби для крему та мазі. Кількісний вміст МФ в кремі становив 101,18 % від номінального значення, в мазі, виготовленій за першим способом – 101,60 %, а в мазі, виготовленій за другим способом, – 101,68 %.

Розмір часток дисперсної фази емульсій визначали методом оптичної мікроскопії за допомогою мікроскопа з окуляр-мікрометром MBL-2100 («Krüss», Німеччина) [8].

Реограми, що відображають залежність дотичної напруги зсуву ( $\tau$ , Па) від градієнту швидкості зсуву ( $D$ ,  $s^{-1}$ ), отримували за допомогою ротаційного віскозиметра з коаксіальними циліндрами «Rheotest 2» при відповідних температурах. За реограмами визначали наявність і виразність тиксотропних властивостей, тип течії, а також нижню (Pн), екстрапольовану (Pe) і верхню (Pв) межі течії; уявну в'язкість ( $\eta$ , Па·с) розраховували за формулою [8]:

$$\eta = \tau_r / D_r$$

В експерименті використані такі спінові зонди:

- спіновий зонд 1: 4-пальмітамідо-2,2,6,6-тетраметилпіперидин-1-оксил (М. м. 409,67; CAS 22977-65-7);
- спіновий зонд 2: 5-доксилстеаринова кислота (М. м. 384,57; CAS 29545-48-0);
- спіновий зонд 3: 16-доксилстеаринова кислота (М. м. 384,57; CAS 53034-38-1).



Спінові зонди 1, 2 і 3 моделюють емульгатори 2 роду. В емульсії спінові зонди вводили у концентрації  $10^{-4}$  моль/л. Спектри електронного парамагнітного резонансу (ЕПР) отримували з використанням ЕПР-спектрометра «ESR Spectrometer CMS8400» («Adani») при температурі 25 °С. За спектрами ЕПР визначали ізотропну константу ( $A_N$ ), що характеризує полярність оточення радикалу, інтенсивність низькопольної ( $h_{+1}$ ), центральної ( $h_0$ ) і високопольної ( $h_{-1}$ ) компонент, а також ширину низькопольної ( $\Delta H_{+1}$ ) компоненти.

Час кореляції обертальної дифузії зондів ( $\tau_{\pm 1}$ ) розраховували за формулою [10]:

$$\tau_{\pm 1} = \left( \sqrt{\frac{h_{+1}}{h_{-1}}} - 1 \right) \cdot \Delta H_{+1} \cdot 6,65 \cdot 10^{-10}.$$

За рівнянням Стокса-Ейнштейна час кореляції обертальної дифузії ( $\tau$ ) прямо пропорційний ефективному радіусу молекули та мікров'язкості її локального оточення і обернено пропорційний абсолютній температурі [11].

Параметр анізотропії ( $\varepsilon$ ) розраховували за формулою:

$$\varepsilon = \frac{\sqrt{h_0/h_{+1}} - 1}{\sqrt{h_0/h_{-1}} - 1}.$$

Міжфазний натяг ( $\gamma$ ) води чи водного розчину емульгатора 1 роду або ГГ чи водних розчинів ГГ на межі із вазеліновим маслом чи масляним розчином емульгаторів 2 роду визначали за методом вимірювання маси та об'єму краплі за допомогою сталагмометра [12].

При проведенні досліджень зразки емульсії термостатували за допомогою термостата-циркулятора F12-ED («Julabo») з точністю  $\pm 0,1$  °С.

Специфічну протизапальну активність препаратів МФ у формі крему і мазі вивчали на моделях ексудативного запалення стопи щурів при гострому асептичному декстрановому запаленні, що належить до ексудативних набряків швидкого розвитку [13].

Досліди проведені на 28 нелінійних статевозрілих щурах-самцях середньою масою 140 г. У кожній

групі було 7 щурів. Запалення викликали субплантарною ін'єкцією в праву задню стопу щурів 0,08 мл 3 % розчину декстрану. Об'єм стопи реєстрували за допомогою електронного плетизмометра (мод. 7150, Уго Базіле, Італія) [14] до ін'єкції флогістика (вихідний рівень), потім через 1 годину (на піку набрякової реакції), 3 і 5 годин після ін'єкції флогістика. Крем і мазі наносили на шкіру стопи щурів до гомілково-стопного суглоба в кількості 100 мг двічі – за 30 хвилин до ін'єкції флогістика і відразу після неї. Сумарна кількість крему і кожної мазі, що наносили на щура, становила 200 мг.

Протизапальний ефект (ПЕ) оцінювали за ступенем пригнічення приросту набряку стопи внаслідок впливу досліджуваних препаратів порівняно з контролем – щурами без лікування, розраховуючи ПЕ за формулою:

$$\text{ПЕ} = [(\Delta V_k - \Delta V_d) / \Delta V_k] \times 100 \%,$$

де:  $\Delta V_k$  і  $\Delta V_d$  – середній приріст об'єму набряку стопи в контрольній і дослідній групах відповідно.

Статистичну обробку результатів проводили за загальноприйнятими в фармакології методами [15].

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На рис. 1 і в табл. 1 наведена інформація про розподіл часток за розмірами в субстанціях МФ (безводного) різних виробників.

Як видно з рис. 1 і табл. 1, МФ виробництва фірми «Symbiotec» характеризується меншим розміром часток і більш вузьким діапазоном їх розподілу за розмірами. Якщо в зразку № 1 середній медіанний діаметр часток МФ становив 2,061 мкм, то в зразку № 2 він був у 1,63 рази більшим (3,351 мкм). Максимальний розмір для 90 % часток у зразку № 1 становив 4,424 мкм, а в зразку № 2 – 11,318 мкм, що більше в 2,56 рази. У зразку № 1 99,695 % часток мають розмір менший за 10,231 мкм, тоді як у зразку № 2 розмір менше 10,231 мкм мають лише 88,179 % часток.

За результатами цих досліджень для виготовлення крему на основі емульсії 1 роду, де МФ знаходиться

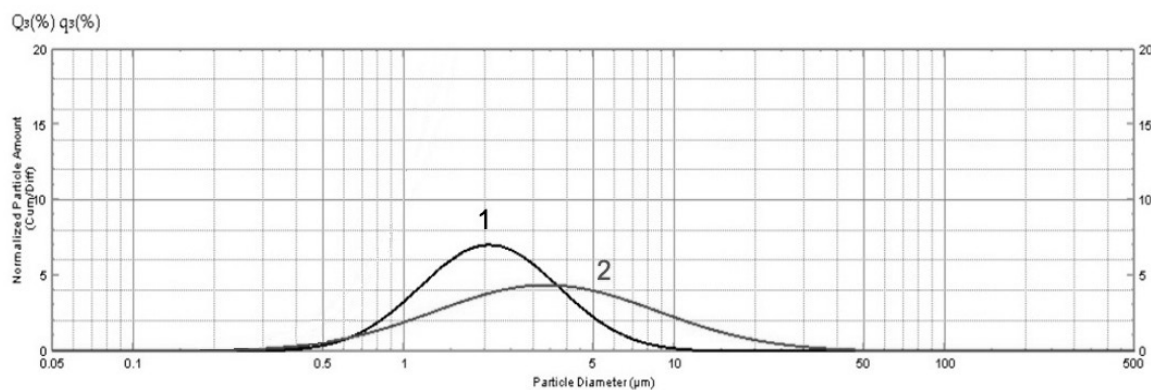


Рис. 1. Розподіл часток за розмірами в мікронізованих субстанціях МФ (безводного) фірм-виробників «Symbiotec» (1) і «Aurisco» (2)

**МАКСИМАЛЬНИЙ РОЗМІР ЧАСТОК (D) МФ ВИРОБНИЦТВА ФІРМ «SYMBIOTEC» (1) І «AURISCO» (2)  
В РІЗНИХ ФРАКЦІЯХ, ЩО МІСТЯТЬ ВІД 10 % ДО 90 % ЧАСТОК ВІД ЇХ ЗАГАЛЬНОЇ КІЛЬКОСТІ**

МФ	D (мкм) у фракціях, що містять частину від загальної кількості часток (%)								
	10 %	20 %	30 %	40 %	50 %	60 %	70 %	80 %	90 %
1	0,966	1,258	1,508	1,771	2,061	2,392	2,817	3,400	4,424
2	1,000	1,509	2,041	2,635	3,351	4,261	5,513	7,443	11,318

у вигляді суспензії, обрано субстанцію виробництва фірми «Symbiotec». На рис. 2 представлена реограма препарату Мометазон крем 0,1 %, виготовленого з цієї субстанцією за описаним вище способом.

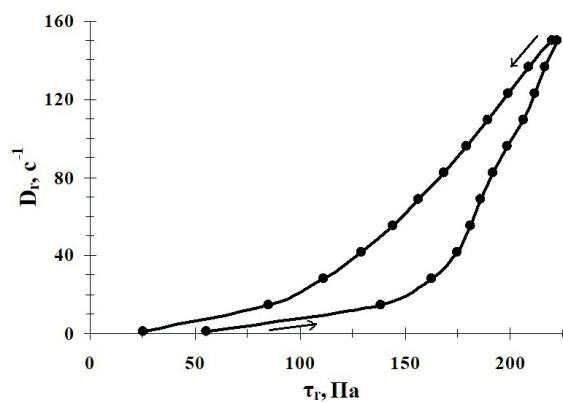
Як видно з рис. 2, препарат Мометазон крем 0,1 % має пластичний тип течії ( $P_n = 55$  Па,  $P_e = 158$  Па,  $P_n = 175$  Па) і тиксотропні властивості, про які свідчить петля гістерезису на реограмі. Стабілізація таких емульсій вазелінового масла 1 роду пов'язана з утворенням структурованих адсорбційних шарів емульгаторів на межі розділу фаз, що приводить до зниження міжфазного натягу між водою та маслом, а також до утворення коагуляційних структур в об'ємі цих емульсій з агрегатів емульгатора 1 роду та вищих жирних спиртів [2]. Механізм утворення таких коагуляційних структур описаний нами в літературі [16].

Механізм стабілізації емульсії 2 роду, використаної як основи для препарату Мометазон мазь 0,1 %, виявляється дещо іншим. ГГ виявляє поверхневу активність; поверхневий натяг 80 % водного розчину ГГ при температурі 25 °С дорівнює 32,6 мН/м [6]. З підвищенням концентрації ГГ у водному розчині до 40 % м/м поверхнево-активні речовини (ПАР) припиняють впливати на поверхневий натяг, який визначається вмістом ГГ [6]. Як видно з рис. 3, міжфазний натяг на межі змішаних розчинників вода – ГГ і вазелінового масла зі збільшенням концентрації ГГ теж знижується. Міжфазний натяг 80 % водного розчину ГГ на межі з вазеліновим маслом при температурі 25 °С дорівнює 9,4 мН/м, а міжфазний натяг 0,5 % водного розчину макрогол-20 цетостеарилового ефіру

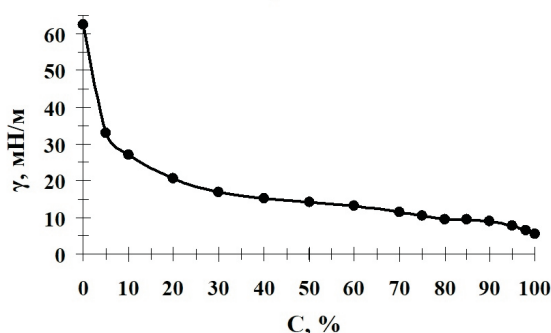
на межі з 0,5 % розчином суміші гліцерилмоностеарату (типу II) з ЦСС у масовому співвідношенні 10 : 1 – 16,6 мН/м. При використанні замість води 80 % водного розчину ГГ в присутності зазначених ПАР міжфазний натяг дорівнює 8,4 мН/м. Тобто, ПАР при наявності у змішаному розчиннику 80 % ГГ практично не впливають на міжфазний натяг. Як видно з рис. 3, вже при концентраціях вище 40 % м/м ГГ знижує міжфазний натяг більше, ніж емульгатори, що робить їх адсорбцію на міжфазній поверхні енергетично не вигідною.

У препараті Мометазон мазь 0,1 % дисперсійним середовищем є вазелін білий, сплавлений з воском білим та пропіленглікольмонопальмітостеаратом, що є емульгатором 2 роду. На рис. 4 представлені спектри ЕПР ліпофільних спінових зондів, що моделюють емульгатори 2 роду і мають різну локалізацію вільного радикалу в молекулах, у вазеліні білому та препараті Мометазон мазь 0,1 %, а в табл. 2 наведені деякі параметри цих спектрів ЕПР.

Як видно з рис. 4 і табл. 2, усі спектри ЕПР є триплетами, а не суперпозиціями сигналів, що свідчить про відсутність розподілу спінових зондів у різних фазах, які різняться за полярністю та в'язкістю, а також про відсутність агрегації спінових зондів. При введенні кожного зі спінових зондів окремо у вазелін та емульсію 2 роду форма їх спектрів ЕПР суттєво не змінюється, але змінюються деякі спектральні параметри. По-перше, ширини компонент спектрів ЕПР, часи кореляції обертальної дифузії і параметри анізотропії кожного зі спінових зондів стають більшими.



**Рис. 2.** Реограма препарату Мометазон крем 0,1 % при температурі 25 °С



**Рис. 3.** Залежність міжфазного натягу ( $\gamma$ , мН/м) на межі вазелінового масла та змішаних розчинників вода – ГГ від концентрації ( $C$ , % м/м) ГГ (при температурі 25 °С)

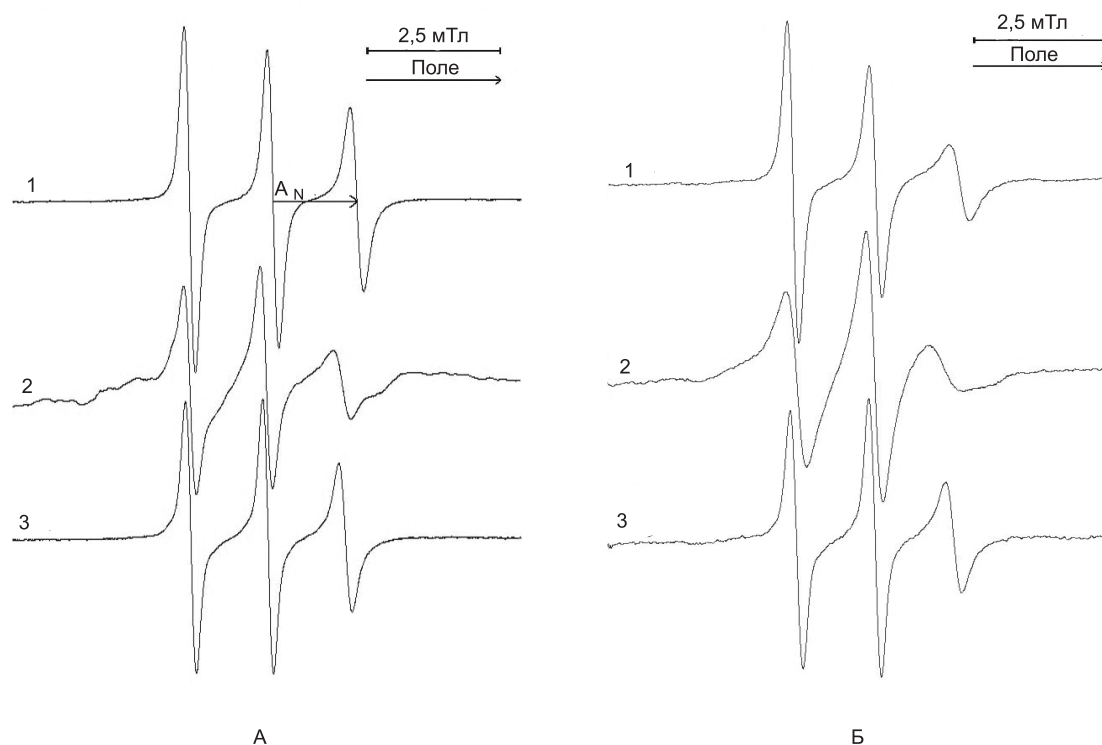


Рис. 4. Спектри ЕПР спінових зондів 1, 2 і 3 у вазеліні білому (А) та в препараті Мометазон мазь 0,1 % (Б) при температурі 25 °С

Це свідчить про більшу мікрор'язкість локального оточення спінових зондів в емульсії 2 роду та їх локалізацію в більш впорядкованому середовищі. При цьому значення  $\tau_{\pm 1}$  у разі спінового зонду 1, нітросильний радикал якого знаходиться над першим атомом вуглецю алкільного ланцюга молекули, збільшилося у 3,7 рази; у разі спінового зонду 2, вільний радикал якого знаходиться на рівні 5-го атома вуглецю алкільного ланцюга, – у 2,6 рази, а у разі спінового зонду 3, вільний радикал якого знаходиться на рівні 16-го атома вуглецю алкільного ланцюга, – у 2,2 рази. По-друге, ізотропні константи спектрів ЕПР залишаються незмінними, тобто в емульсії 2 роду вільні радикали спінових зондів знаходяться у такому самому за полярністю середовищі, що й у разі вазеліну. Отримані результати дозволяють зробити висновок, що молекули емульгатора 2 роду не розчиняються в гідрофільній дисперсній фазі та не адсорбуються на межі розподілу гідрофобного середовища і 80 % вод-

ного розчину ГГ. Молекули емульгатора 2 роду утворюють у гідрофобному дисперсійному середовищі зворотні міцели [17], де й локалізуються спінові зонди. Якщо б емульгатор 2 роду утворював адсорбційні шари, то ізотропна константа спектра ЕПР спінового зонду 1 була б в емульсії 2 роду більшою, ніж у вазеліні [16, 18].

За результатами досліджень міжфазного натягу та параметрів спектрів ЕПР можна припустити, що емульгатори не беруть участі в утворенні і стабілізації емульсії 2 роду, в яких дисперсною фазою є 80 % водний розчин ГГ. Емульсія 2 роду з досить дрібними частками гідрофільної фази (рис. 6А) утворюється завдяки високій частоті обертання ротора турбінної мішалки та низького міжфазного натягу, обумовленого гексиленгліколем, коли дисперсійне середовище знаходиться у рідкому стані при підвищеній температурі. Емульсія 2 роду при цьому має низьку в'язкість і майже ньютонівський тип течії (рис. 5А).

Таблиця 2

#### ДЕЯКІ ПАРАМЕТРИ СПЕКТРІВ ЕПР РІЗНИХ СПІНОВИХ ЗОНДІВ У ВАЗЕЛІНІ І ЕМУЛЬСІЇ 2 РОДУ

Об'єкт дослідження	Спіновий зонд	$A_N$ , мТл	$\Delta H_{\pm 1}$ , мТ	$\tau_{\pm 1} \cdot 10^{10}$ , с	$\epsilon$	Форма спектра
Вазелін білий	1	1,59	0,17	4,3	-0,28	Триплет
Емульсія 2 роду	1	1,59	0,23	16,0	-0,05	Триплет
Вазелін білий	2	1,39	0,20	9,7	0,01	Триплет
Емульсія 2 роду	2	1,39	0,40	25,3	0,17	Триплет
Вазелін білий	3	1,48	0,17	4,0	0,01	Триплет
Емульсія 2 роду	3	1,48	0,26	8,9	0,06	Триплет

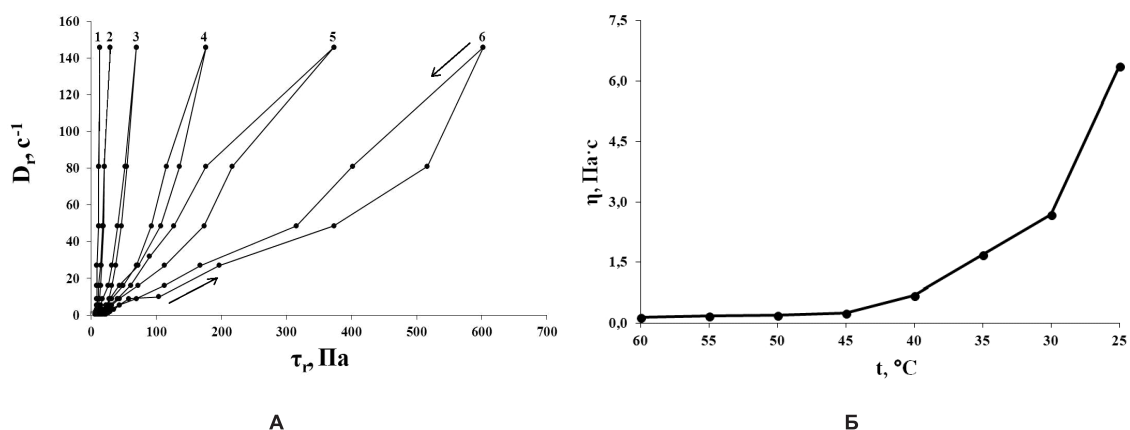


Рис. 5. Реограми препарату Мометазон мазь 0,1 % при температурах: 1 – 60 °С; 2 – 45 °С; 3 – 40 °С; 4 – 35 °С; 5 – 30 °С; 6 – 25 °С (А) та залежність уявної в'язкості (при  $D_r = 81 \text{ c}^{-1}$ ) мазі від температури ( $t$ ) при її зниженні (Б)

Як видно з рис. 5, при зниженні температури від 60 °С до 45 °С уявна в'язкість емульсії 2 роду залишається низькою, в рідкому дисперсійному середовищі можлива коалесценція часток дисперсної фази, що обумовлює необхідність постійного емульгування при високій частоті обертання ротора турбінної мішалки. При температурі 40 °С тип течії стає пластичним, з'являються тиксотропні властивості (рис. 5А) і починає підвищуватися уявна в'язкість (рис. 5Б). У дисперсійній системі при подальшому охолодженні відбувається гелеутворення. Висока уявна в'язкість дисперсійного середовища є фактором стабілізації емульсії, оскільки частки дисперсної фази стають зафіксованими у вазеліні (рис. 6А). Критичним для стабільності такої в'язко-пластичної емульсії є нагрівання до набуття рідкого стану, а також подальше перемішування, при якому уявна в'язкість мазі зменшується. Так, при перемішуванні мазі в циліндрі реовіскозиметра навіть при низькому градієнті швидкості зсуву ( $D_r = 27 \text{ c}^{-1}$ ) протягом 2 хвилин уявна в'язкість зразка мазі зменшується з 15,0 Па·с до 10,8 Па·с. При зниженні температури нижче 40-38 °С перемішування емульсії 2 роду спочатку сприяє її розшаруванню з коалесценцією часток гідрофільної фази, не захищених адсорбційними шарами емульгатора, з подальшою сепарацією дисперсної фази, а потім її змішуванням з в'язким гідрофобним середовищем з утворенням великих часток неправильної форми (рис. 6Б). Виготовлення мазі за другим способом є ситуацією «найгірший випадок», що моделюють на етапі фармацевтичної розробки для визначення критичних параметрів процесу.

Становило інтерес дослідити, як розмір часток дисперсної фази емульсії 2 роду, де розчинений МФ, впливає на ефективність протизапальної дії препарату Мометазон мазь 0,1 %, а також порівняти її з протизапальним ефектом препарату Мометазон крем 0,1 % на основі емульсії 1 роду, де МФ знаходиться у ви-

гляді суспензії. Результати досліджень представлені у табл. 3 та на рис. 7.

При декстрановому запаленні у контрольних нелікованих щурів реєструється швидкий розвиток запальної реакції; при цьому максимальний об'єм запаленої стопи реєструється через 1 годину після введення флогістика і становить в середньому 1,491 мл, що в 1,78 рази більше за початковий об'єм; на 3-ю годину об'єм запаленої стопи зменшується до 1,403 мл, а на 5-у годину – до 1,326 мл (табл. 3).

Дворазові аплікації препарату Мометазон крем 0,1 % і препарату Мометазон мазь 0,1 %, виготовленого за першим способом, на шкіру запаленої стопи після ін'єкції декстрану вже через 1 годину виявляють помірний протизапальний ефект (ПЕ), що виражається в достовірному скороченні приросту об'єму запаленої стопи порівняно з контролем (табл. 3). Через 1 годину після ін'єкції флогістика протизапальні ефекти порівнюваних препаратів становлять 32,6 % і 22,7 % відповідно (табл. 3). Надалі в групі щурів, яких лікували препаратом Мометазон крем 0,1 %, також спостерігається виражена тенденція до більш швидкого зменшення приросту набряку, ніж у групі щурів, яких лікували препаратом Мометазон мазь 0,1 %. Через 3 години ПЕ препарату Мометазон крем 0,1 %

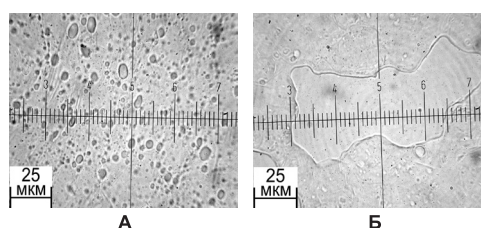


Рис. 6. Мікрофотографії препарату Мометазон мазь 0,1 %, виготовленого без перемішування після охолодження до температури 38-40 °С (А) і з перемішуванням до охолодження до температури 25 °С (Б). Збільшення  $\times 600$



## ПРОТИЗАПАЛЬНІ ЕФЕКТИ МЛЗ З МФ ПРИ ДЕКСТРАНОВОМУ ЗАПАЛЕННІ СТОПИ ЩУРІВ

Групи тварин	Вихідний об'єм стопи, мл	Об'єм (V), приріст об'єму ( $\Delta V$ ) стопи щурів та протизапальний ефект (ПЕ) після ін'єкції декстрану через:								
		1 годину			3 години			5 годин		
		V, мл	$\Delta V$ , мл	ПЕ, %	V, мл	$\Delta V$ , мл	ПЕ, %	V, мл	$\Delta V$ , мл	ПЕ, %
Контроль, патологія, не ліковані	0,840 ± 0,04	1,491* ± 0,07	0,651 ± 0,05	-	1,403* ± 0,07	0,563 ± 0,05	-	1,326* ± 0,05	0,486 ± 0,04	-
Мометазон крем 0,1 % + патологія	0,871 ± 0,02	1,310* ± 0,02	0,439 <sup>1,2</sup> ± 0,03	32,6	1,239* ± 0,03	0,367 <sup>1,2</sup> ± 0,04	34,8	1,137* ± 0,03	0,266 <sup>1,2</sup> ± 0,03	45,3
Мометазон мазь 0,1 % + патологія (1)	0,869 ± 0,04	1,371* ± 0,06	0,503 <sup>1,2</sup> ± 0,04	22,7	1,300* ± 0,05	0,431 <sup>1,2</sup> ± 0,03	23,4	1,179* ± 0,05	0,310 <sup>1,2</sup> ± 0,03	36,2
Мометазон мазь 0,1 % + патологія (2)	0,870 ± 0,04	1,521* ± 0,06	0,651 ± 0,04	0	1,437* ± 0,06	0,567 ± 0,03	0	1,287* ± 0,04	0,417 ± 0,03	14,2

Примітка: \*  $p \leq 0,05$  порівняно з вихідним об'ємом; <sup>1</sup>  $p \leq 0,05$  порівняно з контролем; <sup>2</sup> – порівняно з препаратом Мометазон мазь 0,1 %, виготовленого за другим способом (2).

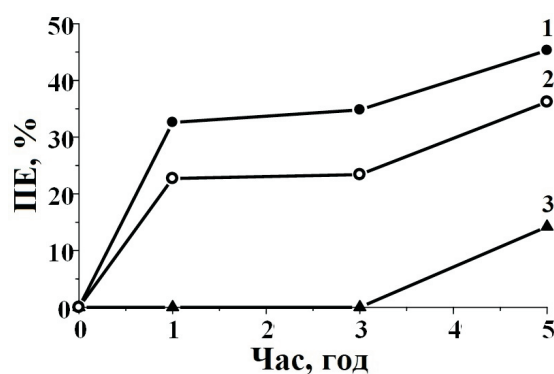


Рис. 7. Динаміка ПЕ препарату Мометазон крем 0,1 % (1), препарату Мометазон мазь 0,1 %, виготовленого за першим способом (2), та препарату Мометазон мазь 0,1 %, виготовленого за другим способом (3), при декстрановому запаленні стопи щурів

зростає до 34,8 %, а через 5 годин – до 45,3 %, тоді як ПЕ препарату Мометазон мазь 0,1 % на 3-ю годину знаходиться на рівні 23,4 % і дещо збільшується на 5 годину до 36,2 % (табл. 3). Порівнювані препарати характеризуються подібною динамікою ПЕ в умовах декстранового набряку (рис. 7). Але, при декстрановому запаленні стопи щурів сумарний ПЕ препарату Мометазон крем 0,1 %, розрахований як площа під кривою «ПЕ – час» (рис. 7), становить 163,8 % × год, а сумарний ПЕ препарату Мометазон мазь 0,1 % – 117,1 % × год (при відносній різниці між ними 39,9 %). Це свідчить про те, що при однаковій концентрації МФ 0,1 % такі фармацевтичні фактори, як тип основи, дисперсний стан і локалізація МФ в емульсіях при декстрановому запаленні є значущими і обумовлюють відмінності у протизапальних ефектах порівнюваних препаратів.

Виготовлений за другим способом препарат Мометазон мазь 0,1 %, в якому частки гідрофільної дисперсної фази емульсії 2 роду зазнали коалесценції (рис. 6Б), при декстрановому запаленні не виявляє протизапальної активності через 1 годину і 3 години (табл. 3). Через 5 годин ПЕ препарату Мометазон мазь 0,1 % (2) зростає до 14,2 %, а сумарний ПЕ становить 14,2 % × год, що в 8,3 рази менше, ніж сумарний ПЕ препарату Мометазон мазь 0,1 %, для якого розмір часток дисперсної фази не перевищує 10 мкм (рис. 6А). Тобто, в емульсії 2 роду розмір часток дисперсної фази, де розчинений МФ, і відповідно до цього площа міжфазної поверхні та однорідність розподілу МФ в об'ємі емульсії є значущими фармацевтичними факторами для виявлення протизапальної активності препарату.

Виходячи з результатів досліджень, по-перше, раціональною є розробка та впровадження в медичну практику препарату Мометазон крем 0,1 % на основі емульсії 1 роду, який доцільно застосовувати в гострій фазі запального процесу [19]. По-друге, при виробництві препаратів МФ на основі емульсії 2 роду, що є аналогами препаратів Елоком<sup>®</sup> мазь 0,1 % і Елоком<sup>®</sup> крем 0,1 %, слід чітко дотримуватись параметрів виробничого процесу, а також стандартизувати розмір часток дисперсної фази і ввести їх контроль в нормативних документах на проміжну (нерозфасовану) продукцію і готові лікарські засоби.

## ВИСНОВКИ

1. За результатами досліджень розподілу часток за розмірами обрано мікронізовану субстанцію МФ (безводного) і виготовлено препарат Мометазон крем 0,1 % на основі в'язко-пластичної емульсії 1 роду, де МФ знаходиться у вигляді суспензії.
2. Встановлено, що міжфазний натяг на межі вазелінового масла і змішаних розчинників вода – ГГ зни-



жується з підвищенням вмісту ГГ; при концентраціях вище 40 % м/м ГГ знижує міжфазний натяг більше, ніж емульгатори, що робить їх адсорбцію на міжфазній поверхні енергетично не вигідною. За параметрами спектрів ЕПР спінових зондів, які моделюють емульгатори 2 роду, можна припустити, що в емульсії 2 роду, де дисперсною фазою є 80 % розчин ГГ, емульгатор 2 роду утворює у гідрофобному середовищі зворотні міцели, а не адсорбується на межі розподілу фаз. Показано, що фізична стабілізація таких емульсій пов'язана з консистенцією дисперсійного середовища, яка залежить від температури та прикладання до емульсії напруги зсуву при перемішуванні. З урахуванням зазначених критичних факторів виготовлено два зразки препарату Мометазон мазь 0,1 % на основі емульсії 2 роду, що суттєво відрізняються за розмірами часток дисперсної фази, в якій розчинено МФ.

3. Встановлено, що в умовах декстранового запалення стопи щурів спостерігається виражена тенденція до більш високого ПЕ препарату Мометазон крем 0,1 % на основі емульсії 1 роду, де МФ знаходиться у вигляді суспензії, порівняно з препаратом Мометазон мазь 0,1 % на основі емульсії 2 роду, де МФ розчинений у гідрофільній дисперсній фазі. Це свідчить про значну залежність ефективності протизапальної дії препаратів від фармацевтичних факторів, що їх різнять.
4. Встановлено, що в умовах декстранового запалення стопи щурів препарат Мометазон мазь 0,1 % на основі емульсії 2 роду у разі значної коалесценції часток дисперсної фази практично втрачає протизапальну активність. Це обумовлює необхідність чіткого дотримання параметрів виробничого процесу, а також стандартизації та контролю розміру часток дисперсної фази.

**Конфлікт інтересів відсутній.**

### ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Martindale : The Complete Drug Reference. 36-th ed. / ed. S. C. Sweetman. - London : Pharmaceutical Press, 2009. - 3694 p.
2. Копендиум 2016. - лекарственные препараты / под ред. В. Н. Коваленко. - К. : МОРИОН, 2016. - 2416 с.
3. Исследование некоторых физико-химических свойств мометазона фууроата безводного и мометазона фууроата моногидрата / А. Н. Ляпунова, Е. П. Безуглая, С. В. Шишкина, В. Н. Баумер // Фармаком. - 2017. - № 3. - С. 59-67.
4. Фармацевтическая разработка лекарственных препаратов. Глава 9 / Н. А. Ляпунов, Е. П. Безуглая, Ю. М. Столпер и др. // Аналитическая химия в создании, стандартизации и контроле качества лекарственных средств: в 3-х т. / под ред. В. П. Георгиевского. - Т. 3. - Метрологическое и нормативное обеспечение создания, производства и контроля качества лекарственных средств. - X. : НТМТ, 2011. - Т. 3. - С. 1419-1512.
5. Растворимость мометазона фууроата в смешанном растворителе вода - гексиленгликоль / А. П. Красноперова, Г. Д. Юхно, А. Н. Ляпунова и др. // Вісник Харківського нац. ун-ту. Хімія. - 2011. - № 976, Вип. 20 (43). - С. 147-155.
6. Bezuglaya, E. P. Water-hexylene glycol system as a potential medicinal base / E. P. Bezuglaya, A. N. Lyapunova, A. P. Krasnoperova // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. - 2013. - Vol. 47, Issue 5. - P. 281-286. doi: 10.1007/s11094-013-0943-0.
7. Державний реєстр лікарських засобів України [Електронний ресурс]. - Режим доступу : <http://www.dr.lz.kiev.ua/>
8. European Pharmacopoeia. 9-th ed. - European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM). - Council of Europe, 67075 Strasbourg Cedex, France 2016. - 4016 p.
9. Handbook of Pharmaceutical Excipients / ed. by R. C. Rowe, P. J. Sheskey, W. G. Cook, M. E. Fenton. - 7-th ed. - London : Pharmaceutical Press, 2012. - 1064 p.
10. Кузнецов, А. Н. Метод спиновго зонда (Основы и применение) / А. Н. Кузнецов. - М. : Наука, 1976. - 210 с.
11. Лихтенштейн, Г. И. Метод спиновых зондов в молекулярной биологии / Г. И. Лихтенштейн. - М. : Наука, 1974. - 256 с.
12. Физические методы органической химии. Т. 1 / под ред. А. Вайсбергера; пер. с англ. под общ. ред. В. Г. Васильева. - М. : Изд-во иностранной литературы, 1950. - 583 с.
13. Експериментальне (доклінічне) вивчення фармакологічних речовин, які пропонуються як нестероїдні протизапальні засоби / С. М. Дрогозов, І. А. Зупанець, М. А. Мохорт та ін. // Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рек. / за ред. О. В. Стефанова. - К. : Авіценна, 2001. - С. 292-306.
14. Ugo Basile. Products. Pain and Inflammation. Plethysmometer. Available at : <http://www.ugobasile.com/products/catalogue/pain-and-inflammation.html>
15. Лапач, С. Н. Статистические методы в биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. - К. : МОРИОН, 2000. - 320 с.
16. Дослідження агрегатів поверхнево-активних речовин (ПАР) методом спінових зондів / М. О. Ляпунов, Л. В. Иванов, О. П. Безугла та ін. // Фармац. журн. - 1992. - № 5. - С. 40-44.
17. Русанов, А. И. Мицеллообразование в растворах поверхностно-активных веществ / А. И. Русанов. - СПб. : Химия, 1992. - 280 с.
18. Дослідження розподілу стероїдів в емульсіях методом спінових зондів / О. П. Безугла, А. М. Ляпунова, І. А. Кирилюк, О. М. Ляпунов // Клін. фармація. - 2017. - Т. 21, № 3. - С. 46-54.
19. Кутасевич, Я. Ф. Состояние и перспективы местной терапии в дерматологии / Я. Ф. Кутасевич, Н. А. Ляпунов // Журн. дерматол. и венерол. - 1997. - № 4. - С. 12-17.

### REFERENCES

1. Sweetman, S. C. (2009). *Martindale: The Complete Drug Reference, 36<sup>th</sup> Edition*. London: Pharmaceutical Press, 3694.
2. Kovalenko, V. N. (2016). *Kopendium 2016 - Lekarsvennyye preparaty*. Kiev: MORION, 2416.
3. Lyapunova, A. N., Bezuglaia E. P., Shishkina, S. V., Baumer, V. N. (2017). *Farmakom - Pharmacom*, 3, 59-67.
4. Lyapunov, N. A., Bezuglaia, E. P., Stolper, Yu. M. et al. (2011). *Metrologicheskoe i normativnoe obespechenie sozdaniia, proizvodstva i kontrolia kachestva lekarstvennykh sredstv*. 3. Kharkov : NTMT, 1419-1512.
5. Krasnoperova, A. P., Yuhno, G.D., Lyapunova, A. N., Bezuglaia, E. P., Lyapunov, N. A. (2011). *Visnyk Kharkivskogo natsionalnogo universitetu*, 976, 147-155.
6. Bezuglaya, E. P., Lyapunova, A. N., Krasnoperova, A. P. (2013). Water-Hexylene Glycol System as a Potential Medicinal Base. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 47 (5), 281-286. doi: 10.1007/s11094-013-0943-0
7. *Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv Ukrainy*. Available at: <http://www.dr.lz.kiev.ua/>
8. European Pharmacopoeia. 9<sup>th</sup> Edition. (2016). *European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM)*. Council of Europe, 67075 Strasbourg Cedex, France, 4016.

9. Rowe, R. C., Sheskey, P. J., Cook, W. G., Fenton, M. E. (2012). *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. London: Pharmaceutical Press, 1064.
10. Kuznetsov, A. N. (1976). *Metod spinovogo zonda (Osnovy i primeneniye)*. Moscow: Nauka, 210.
11. Likhtenshtein, G. I. (1974). *Metod spinovykh zondov v molekuliarnoi biologii*. Moscow: Nauka, 256.
12. Vaisberger, A. (1950). *Fizicheskie metody organicheskoi khimii*. Moscow: Izd-vo inostrannoi literatury, 583.
13. Drohovor, S. M., Zupanets, I. A., Mokhort, M. A. (2001). *Eksperymentalne (doklinichne) vyvchennia farmakologichnykh rehovyn, yaki proponuiutsia yak nesteroidni protyzapalni zasoby*. Kyiv: Avitsenna, 292–306.
14. *Ugo Basile. Products. Pain and Inflammation. Plethysmometer*. Available at: <http://www.ugobasile.com/products/catalogue/pain-and-inflammation.html>
15. Lapach, S. N., Chubenko, A. V., Babich, P. N. (2000). *Statisticheskie metody v biologicheskikh issledovaniakh s ispolzovaniem Excel*. Kiev: MORION, 320.
16. Liapunov, M. O., Ivanov, L. V., Bezugla, O. P. (1992). *Farmatsevtichnyi zhurnal – Pharmaceutical journal*, 5, 40–44.
17. Rusanov, A. I. (1992). *Mitcelloobrazovanie v rastvorakh poverkhnostno-aktivnykh veshchestv*. SPb: Khimiia, 280.
18. Bezuglaia, E. P., Liapunova, A. M., Kiriliuk, I. A., Liapunov, A. M. (2017). *Klinicheskaiia farmatciia – Clinical pharmacy*, 3, 46–54.
19. Kutasevich, Ya. F., Lyapunov, N. A. (1997). *Zhurnal dermatologii i venerologii*, 4, 12–17.

**Відомості про авторів:**

Ляпунова А. М., молодший наук. співробітник лабораторії технології і аналізу лікарських засобів ДНУ «Науково-технологічний комплекс «Інститут монокристалів» НАН України». E-mail: [xlaurum@meta.ua](mailto:xlaurum@meta.ua). ORCID – <http://orcid.org/0000-0001-7997-3929>.

Безугла О. П., канд. фарм. наук, старший наук. співробітник, завідувач лабораторії технології та аналізу лікарських засобів, ДНУ «Науково-технологічний комплекс «Інститут монокристалів» НАН України». E-mail: [bezugla.op@gmail.com](mailto:bezugla.op@gmail.com). ORCID – <http://orcid.org/0000-0002-3629-7059>

Лібіна В. В., канд. біол. наук, провідний наук. співробітник лабораторії загальної фармакології ДП «Державний науковий центр лікарських засобів і виробів медичного призначення». E-mail: [vv.libina@gmail.com](mailto:vv.libina@gmail.com). ORCID – <http://orcid.org/0000-0002-9005-2482>

Андріанова Т. В., ст. лаборант з вищою освітою лабораторії загальної фармакології ДП «Державний науковий центр лікарських засобів і виробів медичного призначення». E-mail: [andrianova\\_tv@ukr.net](mailto:andrianova_tv@ukr.net). ORCID – <http://orcid.org/0000-0001-7845-4991>

**Information about authors:**

Liapunova A. M., junior researcher of the Laboratory for Technology and Analysis of Medicinal Products of the "State Scientific Institution "Institute for Single Crystals of the National Academy of Sciences of Ukraine". E-mail: [xlaurum@meta.ua](mailto:xlaurum@meta.ua). ORCID – <http://orcid.org/0000-0001-7997-3929>.

Bezugla O. P., Candidate of Pharmacy (Ph.D), senior researcher; head of the Laboratory for Technology and Analysis of Medicinal Products of the "State Scientific Institution "Institute for Single Crystals of the National Academy of Sciences of Ukraine". E-mail: [bezugla.op@gmail.com](mailto:bezugla.op@gmail.com). ORCID – <http://orcid.org/0000-0002-3629-7059>

Libina V. V., Candidate of Biology (Ph.D), leading researcher of the Laboratory for General Pharmacology of the State Enterprise "State Scientific Center of Medicinal Products and Medical Devices". E-mail: [vv.libina@gmail.com](mailto:vv.libina@gmail.com). ORCID – <http://orcid.org/0000-0002-9005-2482>

Andrianova T. V., senior laboratory assistant of the Laboratory for General Pharmacology of the State Enterprise "State Scientific Center of Medicinal Products and Medical Devices". E-mail: [andrianova\\_tv@ukr.net](mailto:andrianova_tv@ukr.net). ORCID – <http://orcid.org/0000-0001-7845-4991>

**Сведения об авторах:**

Ляпунова А. Н., младший науч. сотрудник лаборатории технологии и анализа лекарственных средств ГНУ «Научно-технологический комплекс «Институт монокристаллов» НАН Украины». E-mail: [xlaurum@meta.ua](mailto:xlaurum@meta.ua). ORCID – <http://orcid.org/0000-0001-7997-3929>.

Безуглая Е. П., канд. фарм. наук, старший науч. сотрудник; заведующая лабораторией технологии и анализа лекарственных средств, ГНУ «Научно-технологический комплекс «Институт монокристаллов» НАН Украины». E-mail: [bezugla.op@gmail.com](mailto:bezugla.op@gmail.com). ORCID – <http://orcid.org/0000-0002-3629-7059>

Либина В. В., канд. биол. наук, ведущий науч. сотрудник лаборатории общей фармакологии ГП «Государственный научный центр лекарственных средств и изделий медицинского назначения». E-mail: [vv.libina@gmail.com](mailto:vv.libina@gmail.com). ORCID – <http://orcid.org/0000-0002-9005-2482>

Андрианова Т. В., ст. лаборант с высшим образованием лаборатории общей фармакологии ГП «Государственный научный центр лекарственных средств и изделий медицинского назначения». E-mail: [andrianova\\_tv@ukr.net](mailto:andrianova_tv@ukr.net). ORCID – <http://orcid.org/0000-0001-7845-4991>

Рекомендована д. фарм. н., професором О. А. Рубан

Надійшла до редакції 02.11.2017 р.