

УДК 615.4.031:615.281].012/.014

Іван СКУПІЙ

аспірант кафедри технології ліків, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, просп. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, Україна, 69000 (ivan.skupoy@ukr.net)

ORCID: 0009-0000-2072-7387

Віталій ГЛАДИШЕВ

доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри технології ліків, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, просп. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, Україна, 69000 (gladishevvy@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-5935-4856

Ганна ЛИСЯНСЬКА

кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри технології ліків, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, просп. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, Україна, 69000 (lyskal210@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-7685-4040

Анатолій ДЮДЮН

доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини з курсом профілактичних дисциплін, Європейський медичний університет, вул. Академіка Г. Дзяка, 3, м. Дніпро, Україна, 49005 (andd@ua.fm)

ORCID: 0000-0002-8374-3023

Інесса ГНІТЬКО

кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри фармації, виробництва та технологій, Східноукраїнський національний університет ім. В. Даля, вул. Іоанна Павла II, 17, м. Київ, Україна, 01042 (i.30@i.ua)

ORCID: 0000-0002-0668-316X

Світлана ГЛАДИШЕВА

кандидат фармацевтичних наук, старший викладач кафедри управління і економіки фармації та фармацевтичної технології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, Україна, 69035 (gladiseva1962@gmail.com)

ORCID: 0000-0003-4595-9445

Угіс КЛЕТНИЕКС

доктор МВА, член правління Центру компетентних технологій та розумних матеріалів Латвійської асоціації довголіття, вул. Вікінгів, 28, м. Юрмала, Латвія, LV-2010 (ugis.kletnieks@ilvexpo.lv)

ORCID: 0000-0002-5300-0974

Сергій СОКОЛОВСЬКИЙ

кандидат медичних наук, проректор з міжнародних зв'язків, Європейський медичний університет, вул. Академіка Г. Дзяка, 3, м. Дніпро, Україна, 49005 (doctor.sokolovskiy@gmail.com)

ORCID: 0000-0003-1491-5159.

Дар'я САФРОНОВА

кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри технології ліків, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, просп. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, Україна, 69000 (wellirin@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-7685-4040

Бібліографічний опис статті: Скупий І., Гладішев В., Лисянська Г., Дюдюн А., Гнітько І., Гладішева С., Клетниекс У., Соколовський С., Сафронова Д. (2024). Фармакотехнологічне обґрунтування топічного фармакотерапевтичного засобу з циміналем. *Фітотерапія. Часопис*, 4, 165–173, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-4-165>

ФАРМАКОТЕХНОЛОГІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ТОПІЧНОГО ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНОГО ЗАСОБУ З ЦИМІНАЛЕМ

Актуальність. Піодермія є найчастішою причиною звернення до лікаря-дерматолога. Основними класом антимікробних біологічно активних речовин, що використовуються у засобах зовнішнього застосування (за винятком антибіотиків, що мають вузький спектр дії та ризик виникнення резистентних штампів), є так звані шкірні антисептики. Загальним для препаратів цієї групи є широкий спектр антимікотичного та антибактеріального ефекту та неспецифічність механізму дії щодо клітин мікроорганізмів. До представників цієї групи належить циміналь – пара-нітро- α -хлоркоричний альдегід, що використовується в медичній практиці у складі для терапії та профілактики гнійних ускладнень при пошкодженні м'яких тканин, для профілактики та лікування хвороб сечостатевої шляхів, викликаних трепонемами, гонококами, трихомонадами. У СРСР циміналь був дозволений як лікарський засіб у формі розчину для уретрального введення (цидіпол) для терапії захворювань, що передаються статевим шляхом.

Виходячи з вищевикладеного, розроблення м'якої форми з циміналем для терапії піодермій для топічного застосування – мазі є актуальним для фармацевтичної й медичної науки, дасть змогу розширити фармакотерапевтичний арсенал ефективних вітчизняних препаратів для дерматологічної практики.

Мета дослідження. Фармакотехнологічне обґрунтування раціонального складу м'якої фармакотерапевтичної форми циміналю для застосування у комплексній топічній терапії піодермій.

Матеріал і методи. Як носії для топічної форми циміналю нами досліджено носії-основи, які мають нешкідливість за зовнішнього використання, високі споживчі властивості, доступність для українського виробника та вже використовуються у виробництві фармацевтичних і косметичних препаратів.

Дослідження з вибору оптимального складу носія-основи м'якої фармакотерапевтичної форми циміналю здійснювали відповідно до плану однофакторного дисперсійного аналізу з повторними спостереженнями. У усіх системах досліджували вивільнення циміналю як один із найважливіших фрагментів устанавлення біологічної доступності за методикою рівноважного діалізу за Кривчинським. Кількість активно діючого компонента, який вивільнявся через 30 хв від початку діалізу, встановлювали спектрофотометрично. Структурно-механічні властивості мазей із циміналем визначали з використанням циліндрового пристрою ротаційного віскозиметру «Реотест-2».

Результати дослідження. Отримані результати досліджень показали, що природа експериментальних носіїв-основ статистично значимо впливає на вивільнення циміналю з приготованих мазевих композицій. У результаті проведеного аналізу розраховано низку переваг впливу виду мазевих основ на цей параметр оптимізації. Виходячи з клінічних міркувань, визнано доцільним під час створення м'якого зовнішнього засобу для профілактики та терапії піодермій поєднати циміналь із пропіленгліколевими екстрактами ромашки, календули, деревію та алое, які традиційно використовуються в дерматології у фармакотехнологічних раціональних дозах.

Висновок. Розроблено оптимальний склад мазі для застосування у комплексній топічній патогенетичній терапії піодермій із циміналем та композицією рослинних екстрактів ромашки, календули, деревію та алое на емульсійному носії типу о/в, який забезпечує високий рівень вивільнення активно діючого компонента й оптимальні консистенції, біофармацевтичні та фармакотехнологічні властивості. Виявлено, що структурно-механічні властивості запропонованої мазі циміналю практично повністю розташовуються в області реологічного оптимуму консистенції мазей, а величина «механічної стабільності» (1,77) характеризує систему як тиксотропну, що гарантує реставрацію композиції після навантажень і прогнозує константність сумісних характеристик фармакотерапевтичної форми за тривалого зберігання. Розраховані значення коефіцієнтів динамічного перебігу дерматологічної композиції для топічного застосування на емульсійній основі кількісно підтверджують здатність до розподілу композиції на відповідні області шкірних покривів або під час технологічної обробки.

Ключові слова: циміналь, фітоекстракти, піодермії, мазь для зовнішнього застосування, вивільнюваність, консистенції властивості, основиності.

Ivan SKUPYI

PhD student at the Department of Drug Technology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Mayakovsky ave., 26, Zaporizhzhia, Ukraine, 69000 (ivan.skupoy@ukr.net)

ORCID: 0009-0000-2072-7387

Vitalii GLADYSHEV

Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of the Department of Drug Technology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Mayakovsky ave., 26, Zaporizhzhia, Ukraine, 69000 (gladishevvv@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-5935-4856

Hanna LYSIANSKA

Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor at the Department of Drug Technology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Mayakovsky ave., 26, Zaporizhzhia, Ukraine, 69000 (lyska1210@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-7685-4040

Anatolii DIUDIUN

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Internal Medicine With a Course of Preventive Disciplines, European Medical University, Akademika G. Dzhyaka str., 3, Dnipro, Ukraine, 49005 (andd@ua.fm)

ORCID: 0000-0002-8374-3023

Inessa GNITKO

Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor at the Department of Pharmacy, Production and Technologies, Eastern Ukrainian National University named after V. Dalya, Ioanna Pavla II. str., 17, Kyiv, Ukraine, 01042 (i.30@i.ua)

ORCID: 0000-0002-0668-316X

Svitlana GLADYSHEVA

Candidate of Pharmaceutical Sciences, Senior Lecturer at the Department of Management and Economics of Pharmacy and Pharmaceutical Technology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Mayakovsky Avenue, 26, Zaporizhzhia, Ukraine, 69035 (gladiseva1962@gmail.com)

ORCID: 0000-0003-4595-9445

Ugis KLETSNIS

Doctor of MBA, Member at the Board of the Smart Materials and Technologies Competence Center, Latvian Longevity Association, Vikingu str., 28, Jurmala, Latvia, LV-2010 (ugis.kletnieks@ilvexpo.lv)

ORCID: 0000-0002-5300-0974

Sergii SOKOLOVSKYI

Candidate of Medical Sciences, Vice-Rector for International Relations of the European Medical University, European Medical University, Akademika G. Dzyaka str., 3, Dnipro, Ukraine, 49005 (doctor.sokolovskiy@gmail.com)

ORCID: 0000-0003-1491-5159.

Daria SAFRONOVA

Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor at the Department of Drug Technology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Mayakovsky ave., 26, Zaporizhzhia, Ukraine, 690035 (wellirin@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-7685-4040

To cite this article: Skupyi I., Gladyshev V., Lysianska G., Gladysheva S., Diudiun A., Gnitko I., Kletsnis U., Sokolovskiy S., Safronova D. (2024). Farmalotekhnologichne obgruntuvannia topichnogo farmakoterapevtychnogo zasobu z tsimინalem [Pharmacotechnological justification of topical pharmacotherapeutic agent with ciminal]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 4, 165–173, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-4-165>

PHARMACOTECHNOLOGICAL JUSTIFICATION OF THE TOPICAL PHARMACOTHERAPEUTIC INSTRUMENT WITH CIMINAL

Actuality. Pyoderma is the most frequent reason for consulting a dermatologist. The main class of antimicrobial biologically active substances used in means of external use (with the exception of antibiotics that have a narrow spectrum of action and the risk of the emergence of resistant strains) are the so-called skin antiseptics. Common to drugs of this group is a wide spectrum of antimycotic and antibacterial effect and the non-specificity of the mechanism of action in relation to the cells of microorganisms. Representatives of this group include ciminal - para-nitro- α -chlorocinnamic aldehyde, which is used in medical practice as a composition for the therapy and prevention of purulent complications in case of damage to soft tissues, for the prevention and treatment of diseases of the genitourinary tract caused by treponemas, gonococci, trichomonads. In the USSR, ciminal was approved as a medicine in the form of a solution for urethral injection (cydipol) for the treatment of sexually transmitted diseases.

Based on the above, the development of a soft dosage form with ciminal for the treatment of pyoderma for topical use - ointment is relevant for pharmaceutical and medical science, will allow to expand the pharmacotherapeutic arsenal of effective domestic drugs for dermatological practice.

The aim of the work is the pharmacotechnological substantiation of the rational composition of the soft pharmacotherapeutic form of ciminal for use in the complex topical therapy of pyoderma.

Research materials and methods. As carriers for the topical form of ciminal, we have researched base carriers that are harmless for external use, have high consumer properties, are available for the Ukrainian manufacturer and are already used in the production of pharmaceutical and cosmeceutical preparations. Research on the selection of the optimal composition of the carrier-base of the soft pharmacotherapeutic form of ciminal was carried out according to the plan of one-factor dispersion analysis with repeated observations. In all systems, the release of ciminal was studied as one of the most important fragments of establishing bioavailability according to the Kruchinsky equilibrium dialysis method. The amount of the active component, which was released after 30 minutes from the start of dialysis, was determined spectrophotometrically. The structural and mechanical properties of ointments with ciminal were determined using the cylindrical device of the rotary viscometer «Reotest-2».

Research results and their discussion. The obtained research results showed that the nature of the experimental base carriers has a statistically significant effect on the release of ciminal from the prepared ointment compositions. As a result of the analysis, a number of advantages of the effect of the type of ointment base on this optimization parameter were calculated. Based on clinical considerations, it is recognized as appropriate to combine ciminal with propylene glycol extracts of chamomile, calendula, yarrow, and aloe, which are traditionally used in dermatology in pharmacotechnologically rational doses, when creating a mild external agent for the prevention and treatment of pyoderma.

Conclusions. The optimal composition of the ointment for use in the complex topical pathogenetic therapy of pyoderma with ciminal and a composition of plant extracts of chamomile, calendula, yarrow and aloe on an emulsion carrier of the o/w type has been developed, which ensures a high level of release of the active component and optimal consistent, biopharmaceutical and pharmacotechnological properties. It was found that the structural and mechanical properties of the proposed ciminal ointment are almost completely located in the region of the rheological optimum of the ointment consistency, and the value of «mechanical stability» (1.77) characterizes the system as thixotropic, which guarantees the restoration of the composition after loads and predicts the constancy of the compatible characteristics of the pharmacotherapeutic form in long storage period. The calculated values of the coefficients of the dynamic course of the dermatological composition for topical application on an emulsion basis quantitatively confirm the ability to distribute the composition to the appropriate areas of the skin or during technological processing.

Key words: ciminal, phytoextracts, pyoderma, ointment for external use, releaseability, consistency properties, carrier bases.

Вступ. Актуальність. Піодермія є найчастішою причиною звернення до лікаря-дерматолога. Імпетиго, вугрі вульгарні, сикоз, фурункул, попрілість, бешихове запалення – далеко не повний перелік різних форм піодермії, що нерідко є причиною тимчасової непрацездатності. Причиною захворювання є мікроорганізми (переважно стафілококи та стрептококи, рідше – синьогнійна паличка та ін.), які за певних умов перетворюються із сапрофітної мікрофлори шкіри на патогенну (Chen et al., 2023).

Істотну роль у виникненні піодермії відіграють стан шкіри та загальна реактивність організму. Сприяють розвитку піодермії сухість шкіри, тріщини, мікротравми та розчісування (при хронічних сверблячих дерматозах), агресивний вплив на шкіру знежирювальних і подразнюючих поверхнево-активних речовин, які, як відомо, є основними інгредієнтами у численних побутових засобах. Також причинами виникнення піодермії є первинні та вторинні імунодефіцитні стани, порушення обміну речовин (найчастіше вуглеводного обміну), гіповітаміноз (переважно дефіцит вітамінів групи В). В останні роки у зв'язку з широким поширенням штамів мікроорганізмів, стійких до антибіотиків, збільшується кількість здорових носіїв патогенного стафілококу, особливо серед персоналу пологових будинків та лікарень, які є джерелом інфікування для новонароджених і немовлят (Esposito et al., 2019; Flora et al., 2022).

Розрізняють первинну (виникає на здоровій шкірі) та вторинну (як ускладнення атопічного дерматиту, грибкових та інших шкірних захворювань) піодермії. Основним класом антимікробних біологічно активних речовин, які використовуються у засобах зовнішнього застосування (за винятком антибіотиків, котрі мають вузький спектр дії та ризик виникнення резистентних штамів), є так звані шкірні антисептики. Загальним для препаратів цієї групи є широкий спектр антимікотичного та антибактеріального ефекту та неспецифічність механізму дії щодо клітин мікроорганізмів. До них відносяться: барвники, низка кислот, альдегіди, бальзами та смоли, солі металів (Dissemond et al., 2023).

Також поширення у терапії дерматологічних мікробних інвазій отримали сполуки, які містять галоїдні заступники (хлор, бром, йод, селен) або нітрогрупу в положенні 5 та 7 хінолінового ядра – кліохінол, хлороксин, клоксихін, декамін. Препарати цього ряду вдало поєднують протигрибкову, антипаразитарну та антибактеріальну активність. Стійкість до них розвивається дуже повільно та виражена слабо (Faleye et al., 2024).

До представників цієї групи відноситься циміналь – пара-нітро- α -хлоркоричний альдегід, який використовується в медичній практиці у складі для терапії та профілактики гнійних ускладнень, при пошкодженні м'яких тканин, для профілактики та лікування хвороб сечостатевої шляхів, викликаних трепонемами, гонококами, трихомонадами. У СРСР циміналь був дозволений як лікарський засіб у формі розчину для уретрального введення (цидіпол) для терапії захворювань, які передаються статевим шляхом. Промисловий випуск препарату здійснювався на ВАТ «Лубнифарм». Подальшими дослідженнями вітчизняних дослідників встановлено, що циміналь окрім антибактеріальної дії має також широкий спектр протигрибкової активності. Речовина практично нешкідлива, має гарну переносимість (Кравченко та ін., 2018; 2022; Spasov et al., 2022).

Виходячи з вищевикладеного, розроблення м'якої форми з циміналем для терапії піодермії для топічного застосування – мазі є актуальним для фармацевтичної та медичної науки, дасть змогу розширити фармакотерапевтичний арсенал ефективних вітчизняних препаратів для дерматологічної практики.

Метою роботи є фармакотехнологічне обґрунтування раціонального складу м'якої фармакотерапевтичної форми циміналю для застосування у комплексній топічній терапії піодермії.

Матеріали та методи дослідження. Як активно діючий компонент у роботі застосовували циміналь (пара-Нітро- α -хлоркоричний альдегід) виробництва «Serving Advanced Chemicals to Global Customers» (КНР).

Як носії для топічної фармакотерапевтичної форми циміналю нами досліджено носії-основи, які мають нешкідливість при зовнішньому використанні, високі споживчі властивості, доступність для українського виробника і вже використовуються у виробництві фармацевтичних і космоцевтичних препаратів (Перцев, 2003; Gladyshev, 2019). Склад експериментальних композицій наведено в табл. 1.

З урахуванням доцільності високої дисперсності активних фармацевтичних інгредієнтів у м'яких фармакотерапевтичних формах для топічного використання (Луць, 2018) і фізико-хімічних властивостей циміналю останній вводили в усі носії у вигляді поліетиленоксидного розчину, одержаного під час нагрівання.

Протягом двох тижнів усі композиції зберігали у холодильнику. При цьому текстура композиції № 5 ставала неоднорідною, з'являлися незначні агрегати, які були неструктуровані та легко розтиралися.

Для всіх мазевих систем, умови отримання яких

Таблиця 1

Склад експериментальних мазей із циміналом для топічної терапії піодермій

Компоненти	Основи-носії (№№)								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Циміналь	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Натрій-КМЦ	2								
Гліцерин	10	10			15		15	5	5
Твін 80	2	2	2	2	2				
Метилцелюлоза		5							
Пропіленгліколь									
Поліетиленоксид 400	15	15	27	15	15	15	15	15	15
Поліетиленоксид 1500			60						
Олія соняшникова				5			5	10	15
Моногліцериди дистильовані				4	8		5		
Емульгатор № 1				7,5			5		
Олія вазелінова					10				
Віск емульсійний					6				
Вазелін						30			
Ланолін						50			
Парафін						10			
Віск бджолиний							3		
Ессавах СЕ V								5	
Emulpharma 165								5	
Amisol									2
Planta									3
Lanol P									7,0
Вода очищена до	100	100		100	100		100	100	100

були аналогічні, визначали показники колоїдної термостабільності. Виявлено, що композиції за прописами № 3 та № 5 термічно, а склад № 2 колоїдно нестабільні та розшаровуються.

Наступні дослідження з вибору оптимального складу носія-основи м'якої фармакотерапевтичної форми циміналу здійснювали відповідно до плану однофакторного дисперсійного аналізу з повторними спостереженнями (Грошовий, 2008). У всіх системах досліджували вивільнення циміналу як один із найважливіших фрагментів установаження біологічної доступності. Оцінку даного показника проводили за методикою рівноважного діалізу за Кривчинським при температурі $33,5 \pm 0,02^\circ\text{C}$, використовуючи як біологічну мембрану напівпроникну плівку «Купрофан» у станції з дифузійними осередками Франца (виробник – PermeGear, Inc., США) (Tarasenko, 2020). Діалізним середовищем для вивільнення циміналу була система етанол 5% водний гліцериновий розчин 1:1 з урахуванням його розчинності. Кількість активно діючого компонента, який вивільнявся через 30 хв від початку діалізу, встановлювали спектрофотометрично (Antypenko, 2017).

Структурно-механічні властивості мазей із циміналом визначали з використанням циліндрового

пристрою ротаційного віскозиметру «Реотест-2». У нього поміщали 17–50 г наважки досліджуваної системи та проводили її термостатування при температурі 20°C протягом 30 хв. Далі здійснювали обертання циліндру при дванадцяти послідовно збільшуваних швидкостях зсуву у вимірювальному пристрої віскозиметру. На кожному ступені приладу ресстрували показники індикаторного датчика. Після цього на останньому ступені проводили руйнування структури композиції на протязі 10 хв. У стані спокою приладу здійснювали релаксацію системи протягом 10 хв. Після закінчення регламентного терміну переміщалися по повному діапазону швидкостей приладу у бік зменшення, з фіксацією показань датчика на кожному ступені. Отримані результати дали змогу провести розрахування основних параметрів консистенції мазей: граничне напруження зсуву, ефективну в'язкість, коефіцієнти динамічної течії системи та її «механічну стабільність».

Результати дослідження їх обговорення. У табл. 2 наведено матрицю планування та результати визначення концентрації циміналу в діалізатах (номери відповідають складу композицій, наведених у табл. 1).

Таблиця 2

Результати визначення вивільнення циміналю (%) з мазевих композицій (інтервал – 30 хв) і матриця планування експерименту

№	Вид основи відповідно до табл. 1 (фактор А)	Номери випробувань			Сума	Середнє
		1	2	3		
1	1	57,6	42,9	57,9	158,4	52,8
2	4	71,3	78,9	70,4	220,6	73,53
3	6	31,4	32,5	39,3	103,2	34,4
4	7	41,2	34,7	34,7	110,6	36,87
5	8	68,0	73,7	62,0	203,7	67,9
6	9	30,0	19,7	25,7	75,4	25,13
Сумма					871,9	

Підсумки результатів дисперсійного аналізу отриманих результатів представлено в табл. 3.

Таблиця 3

Дані дисперсійного аналізу експериментальних результатів із визначення вивільнення циміналю з мазевих композицій (інтервал – 30 хв)

Джерело мінливості	Число ступенів свободи	Сума квадратів	Середній квадрат	F _{експ.}	F _{табл.}
Вид основи	5	5704,92	1140,98	36,28	3,1
Похибка	12	377,44	31,45	-	-
Загальна сума	17	6082,36		-	-

Отримані результати досліджень показали, що природа експериментальних носіїв-основ статистично значимо впливає на вивільнення циміналю з приготованих мазевих композицій ($F_{\text{експ.}} > F_{\text{табл.}}$).

За допомогою множинного рангового критерію Дункана (Грошовий, 2008) здійснили вивчення відмінності середніх значень результатів вивільнення циміналю. У результаті проведеного аналізу розраховано ряд переваг впливу виду мазевих основ на цей параметр оптимізації (номера основ-носіїв у ряду відповідають даним табл. 1).

$$4\text{-a} (8\text{-a}) > 1\text{-a} > 7\text{-a}(6\text{-a}) > 9\text{-a}$$

Виходячи з отриманих даних, для наступного етапу структурно-механічних досліджень відібрано мазі з циміналом на емульсійних основах № 4 та № 8, оскільки між результатами вивільнення активної діючої компоненти статистична різниця відсутня.

Клінічно перспективним під час створення препаратів місцевої дії для профілактики та терапії піодермій вважають композиціонування синтетичних активних фармацевтичних інгредієнтів із фітокомпонентами, які надають бактерицидну та протизапальну дію, стимулюють фагоцитарну активність та сприяють процесам регенерації шкірних покривів. Тому визнано доцільним під час створення м'якого зовнішнього засобу для профілактики та терапії піодермій поєднати циміналь із пропіленгліколевіми екстрактами ромашки, календули, деревію та алое, які традиційно використовуються в дерматології у фармакотехнологічно раціональних дозах (Melnyk, 2022).

Установлення залежності величини ефективної в'язкості від швидкості зсуву для мазевих композицій із циміналом показало, що дотичне напруження зсуву лікарських форм зростає зі збільшенням швидкості деформації, а в'язкість композицій падає зі зростанням швидкості зсуву. Така залежність свідчить про наявність структури у системах, які вивчаються. Результати визначень представлено в табл. 4 та 5.

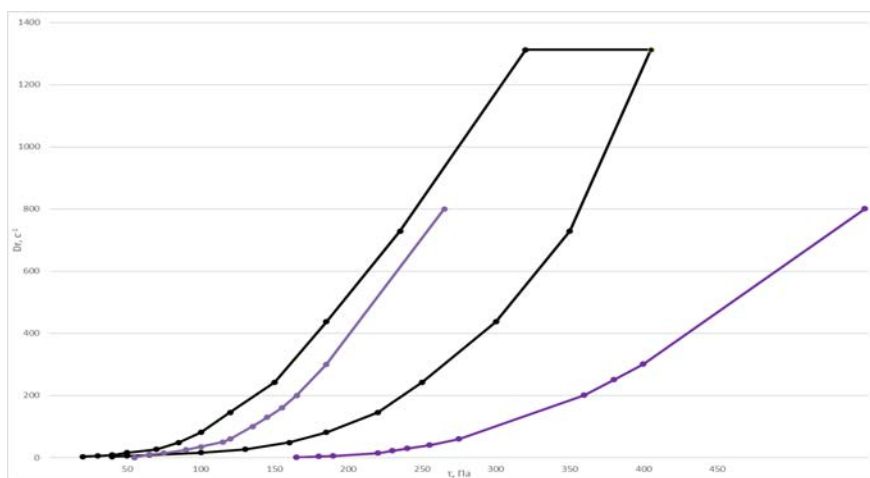


Рис. 1. Реограма течії аплікаційної мазі з циміналом для топічного використання на емульсійному носії № 4

Таблиця 4

Результати консистентної оцінки аплікаційної мазі з циміналем для топічного використання на емульсійному носії № 4 в області модулювання напруг

Гradient зсуву, Дс ⁻¹	Напруга зсуву, Па	В'язкість, Па·с	Гradient зсуву, Дс ⁻¹	Напруга зсуву, Па	В'язкість, Па·с
3	38,83	116,00	1312	322,04	0,25
5,4	48,54	8,99	729	236,39	0,32
9	65,67	7,30	437,4	186,15	0,43
16,2	98,78	6,10	243	147,32	0,61
27	127,90	4,74	145,8	122,77	0,84
48,6	159,31	3,28	81	101,64	1,25
81	186,15	2,30	48,6	84,51	1,74
145,8	217,55	1,49	27	68,52	2,54
243	250,67	1,03	16,2	50,82	3,14
437,4	298,63	0,68	9	38,83	4,31
729	349,45	0,48	5,4	29,12	5,39
1312	404,84	0,31	3	19,99	6,66

Таблиця 5

Результати консистентної оцінки аплікаційної мазі з циміналем знесмоленним для топічного використання на емульсійному носії № 8 в області модулювання напруг

Гradient зсуву, Дс ⁻¹	Напруга зсуву, Па	В'язкість, Па·с	Гradient зсуву, Дс ⁻¹	Напруга зсуву, Па	В'язкість, Па·с
3	43,97	131,00	1312	216,98	0,17
5,4	73,09	13,53	729	147,32	0,20
9	97,07	10,79	437,4	111,35	0,25
16,2	115,91	7,16	243	81,65	0,34
27	124,48	4,61	145,8	63,95	0,44
48,6	133,04	2,74	81	50,82	0,63
81	141,61	1,75	48,6	41,68	0,86
145,8	153,03	1,05	27	34,26	1,27
243	163,88	0,67	16,2	31,41	1,94
437,4	205,56	0,47	9	26,84	2,98
729	255,24	0,35	5,4	24,55	4,55
1312	336,89	0,26	3	19,99	6,66

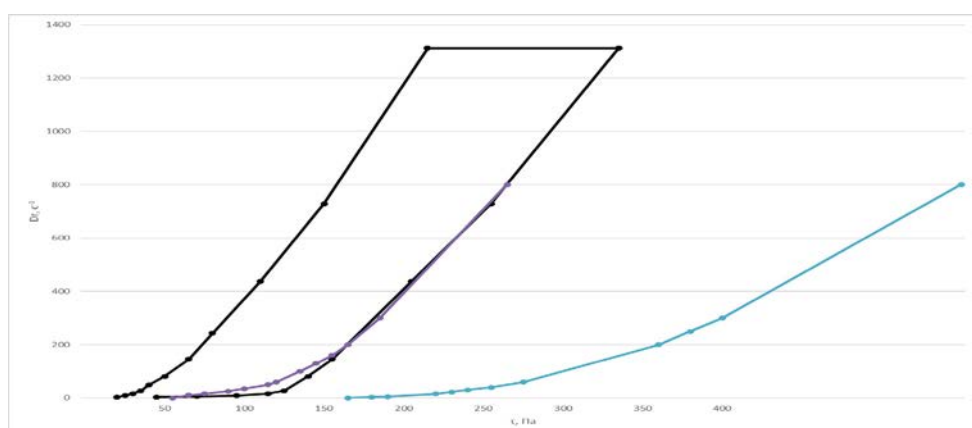


Рис. 2. Реограма течії аплікаційної мазі з циміналем для топічного використання на емульсійному носії № 8

Реограми течії мазевих композицій для терапії піодермії на емульсійних основах наведено на рис. 1 та 2.

Виявлено затримку реставрації структури систем у період спадної напруги зсуву. Це в сукупності з утворенням на реограмах композицій «петель гістерезису» з висхідних і низхідних гілок указує на тиксотропність, досліджуваних м'яких лікарських форм (Melnik, 2021).

Водночас реограма течії мазі на носії № 4 майже повністю розташовується в районі реологічного оптимуму консистенції мазей при цьому реограма течії аналогічної лікарської форми на емульсійній основі № 8 виявляється за його межами. Значення «механічної стабільності» досліджуваних мазей становить 1,77 та 2,79 відповідно. Це переконливо свідчить про істотну перевагу консистентності мазевої емульсійної композиції № 4, у структурі якої представлені лише коагуляційні зв'язки, котрі забезпечують повну оборотність деформацій після зняття напруг і дають змогу прогнозувати збереження реологічних властивостей топічної лікарської форми циміналу у процесі тривалого зберігання.

Розраховані показники коефіцієнтів динамічної течії мазі ($K_{d1} = 92\%$; $K_{d2} = 69\%$) квантитативно свідчать про задовільний ступінь розподілу композиції під час нанесення на поверхню шкірних покривів або у період проведення технологічної обробки (Солодовник, 2019).

Таким чином, для подальших доклінічних досліджень запропоновано такий склад мазі з циміналом для використання у комплексній топічній терапії піодермії:

Циміналь 0,5

Екстракт пропіленгліколевий ромашки – 2,0

Екстракт пропіленгліколевий календули – 1,0

Екстракт пропіленгліколевий деревію – 1,0

Екстракт пропіленгліколевий алое – 1,0

Гліцерин – 10,0

Твін 80 – 2,0

Поліетиленоксид 400 – 15,0

Олія соняшникова – 5,0

Моногліцериди дист. – 4,0

Емульгатор № 1 – 7,5

Екстракт пропіленгліколевий – 5,0

Вода очищена – до 100,0

Висновки

1. Розроблено оптимальний склад мазі для використання у комплексній топічній патогенетичній терапії піодермії із циміналом та композицією рослинних екстрактів ромашки, календули, деревію та алое на емульсійному носії типу о/в, який забезпечує високий рівень вивільнення активного фармацевтичного інгредієнту й оптимальні консистентні, біофармацевтичні та фармакотехнологічні властивості.

2. Виявлено, що структурно-механічні властивості запропонованої мазі циміналу практично повністю розташовуються в області реологічного оптимуму консистенції мазей, а величина «механічної стабільності» (1,77) характеризує систему як тиксотропну, що гарантує реставрацію композиції після навантажень і прогнозує константність сумісних характеристик фармакотерапевтичної форми в період тривалого зберігання.

3. Розраховані значення коефіцієнтів динамічного перебігу дерматологічної композиції для топічного застосування на емульсійній основі кількісно підтверджують здатність до розподілу композиції на відповідні області шкірних покривів або під час технологічної обробки.

ЛІТЕРАТУРА

- Antypenko L., Gladysheva S. Development and validation of UV-spectrophotometric determination of ciminalum in drug. *Recipe*. 2017. 20(2). P. 153–160.
- Chen B., Li W., Qu B. Practical aspects of the diagnosis and management of pyoderma gangrenosum. *Front. Med.* 2023. 10. Doi: 10.3389/fmed.2023.1134939
- Dissemond J., Marzano A.V., Hampton, P.J., Ortega-Loayza A.G. Pyoderma Gangrenosum: Treatment Options. *Drugs*. 2023. 83. P. 1255–1267. Doi: 10.1007/s40265-023-01931-3
- Esposito S., Ascione T., Pagliano P. Management of bacterial skin and skin structure infections with polymicrobial etiology. *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 2019. 17(1). P. 17–25. Doi: 10.1080/14787210.2019.1552518
- Flora A., Kozera E., Frew J.W. Pyoderma gangrenosum: A systematic review of the molecular characteristics of disease. *Experimental Dermatology*. 2022. 31(4). P. 498–515. Doi: 10.1111/exd.14534
- Faleye O.S., Boya B.R., Lee J.-H. et al. Halogenated Antimicrobial Agents to Combat Drug-Resistant Pathogens. *Pharmacological Reviews*. 2024. 76(1). P. 90–141. Doi: 10.1124/pharmrev.123.000863
- Фармацевтичні і біологічні аспекти мазей / І.М. Перцев та ін. Харків : НфаУ, 2003. 288 с.
- Gladyshev V.V., Solodovnik V.A., Lisianskaia A.P., Gladysheva S.A. Study of intensity of the octopirox releasing from the ointment bases. *Polish Journal of Science*. 2019. 19(1). P. 25–29.
- Кравченко В.Г., Кравченко А.В., Ємченко, Я.О., Дудченко, М.О. Локальні антибактерійні засоби в умовах антибіотикорезистентності мікробіому (аналітичний огляд проблеми і перспективи розроблення нових місцевих антибактерійних (антисептичних) засобів). *Проблеми екології і медицини*. 2022. 26(3–4). С. 44–50. DOI: 10.31718/mer.2022.26.34.07
- Кравченко В.Г., Кравченко А. В. Дослідження місцево-подразнювальної дії Цидиполу у вигляді вушних крапель. *Дерматовенерологія. Косметологія. Сексопатологія*. 2018. № 1–4. С. 78–80.
- Луць В.В., Гладишев В.В., Лисянська А. П., Бірюк І. А. Вивчення впливу основ-носіїв на вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів із комбінованих мазей антимікотичної дії. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2018. № 11(1). С. 57–63. DOI: 10.14739/2409-2932.2018.1.123687

Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / Т.А. Грошовий та ін. Тернопіль : ТДМУ, 2008. 368 с.

Мельник Г.М., Ярних Т.Г., Буряк М.В. Структурно-механічні дослідження гелю з кислотою гіалуроновою та декаметоксином. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2021. Т. 7. № 2. С. 10–17. DOI: 10.24959/sphhcej.21.223

Melnyk N., Vlasova I., Skowronska W. et al. Current Knowledge on Interactions of Plant Materials Traditionally Used in Skin Diseases in Poland and Ukraine with Human Skin Microbiota. *Int. J. Mol. Sci.* 2022. 23. 9644. DOI: 10.3390/ijms23179644

Spasov A.A., Iezhitsa I.N., Vassiliev P.M. et al. General Principles of Molecular Chirality. *Progress in Drug Research*. 2022. 76. DOI: 10.1007/978-981-19-2320-3_1

Солодовник В.А., Гладішев В.В., Лисянська А.П. Вивчення консистентних властивостей мазей з октопіроксом. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2019. № 12(1). С. 36–41. DOI: 10.14739/2409-2932.2019.1.158990

Tarassenko V., Pidlisnyy A., Koval A. et al. Technological and Biopharmaceutical Aspects of Developing the Basics of Soft Medicinal Local Action. *Archives of Pharmacy Practice*. 2020. 11(1). P. 92–99.

REFERENCES

Antypenko, L., & Gladysheva, S. (2017). Development and validation of UV-spectrophotometric determination of ciminalum in drug. *Recipe*, 20(2), 153 – 160.

Chen, B., Li, W., & Qu, B. (2023). Practical aspects of the diagnosis and management of pyoderma gangrenosum. *Front. Med.* 10, 1134939. Doi: 10.3389/fmed.2023.1134939

Dissemond, J., Marzano, A.V., Hampton, P.J., & Ortega-Loayza, A.G. (2023). Pyoderma Gangrenosum: Treatment Options. *Drugs*, 83, 1255–1267. Doi: 10.1007/s40265-023-01931-3

Esposito, S., Ascione, T., & Pagliano, P. (2019). Management of bacterial skin and skin structure infections with polymicrobial etiology. *Expert Review of Anti-infective Therapy*, 17(1), 17–25. Doi:10.1080/14787210.2019.1552518

Flora, A., Kozera, E. & Frew, J.W. (2022). Pyoderma gangrenosum: A systematic review of the molecular characteristics of disease. *Experimental Dermatology*, 31(4), 498–515. Doi: 10.1111/exd.14534

Faleye, O.S., Boya, B.R., Lee, J.-H., Choi, I., & Lee, J. (2024). Halogenated Antimicrobial Agents to Combat Drug-Resistant Pathogens. *Pharmacological Reviews*, 76(1), 90–141. Doi: 10.1124/pharmrev.123.000863

Pertsev, I. M., Kotenko, A.M., Chueshov, V.O. & Khaleeva, E.L. (2003). *Farmatsevtichni i biologichni aspekty mazel [Pharmaceutical and biological aspects of ointments]*. Kharkiv: publishing house NFU [in Ukrainian].

Gladyshev, V.V., Solodovnik, V.A., Lisianskaia, A.P., & Gladysheva, S.A. (2019). Study of intensity of the octopirox releasing from the ointment bases. *Polish Journal of Science*, 19(1), 25–29.

Kravchenko, V.G., Kravchenko, A.V., Emchenko, Ya.O., & Dudchenko, M.O. (2022). Lokalni antybalteriini zasoby v umovach antybiotykorezistentnosti mikrobiomu (analitichnyi ogliad problemy i perspektivy rozroblennia novykh mistsevykh antybakteriinykh (antyseptychnykh) zasobiv [Local antibacterial agents in conditions of antibiotic resistance of the microbiome (analytical review of the problem and prospects for the development of new local antibacterial (antiseptic) agents]. *Problemy ekologii i meditsyny – Problems of ecology and medicine*, 26(3–4) Doi: 10.31718/mep.2022.26.34.07. [in Ukrainian].

Kravchenko, V.G., & Kravchenko, A.V. (2018). Doslidzhennia mistsevo-podrazniuvanoi dii Tsudipolu u vygliadi vuchnykh krapel [Study of the local irritant effect of Tsidipol in the form of ear drops]. *Dermatologiya. Kosmetologiya. Seksopatologiya - Dermatovenerologiya. Cosmetology. Sexopathology*, 1-4, 78–80 [in Ukrainian].

Luts, V.V., Gladyshev, V.V., Lisianskaia, A.P., & Biriuk, I.A. (2018). Vyvchennia vplyvu osnov-nosiiv na vyvylnennia aktyvnykh farmatsevtichnykh ingredientiv iz kombinovanykh mazel antimykotychnoi dii [Study of the effect of carrier bases on the release of active pharmaceutical ingredients from combined antimycotic ointments]. *Aktualni pytannia farmatsevtichnoi i medychnoi nauky ta praktyki – Current issues of pharmaceutical and medical science and practice*, 11(1), 57–63 Doi: 10.14739/2409-2932.2018.1.123687. [in Ukrainian].

Groshovii, T.A., Martsenyuk, V.P., Kucherenko, L.I., & Vronskaia, L.P. (2008). *Matematichne planuvannia eksperimentu pru provedenni naukovykh doslidzen v farmatsii [The mathematical planning of experiment is during realization of scientific researches in pharmacy]*. Ternopil: publishing house TDMU [in Ukrainian].

Melnyk, G.M., Yarnykh, T.G., & Buriak, M.V. (2021). Strukturno-mekhayichni doslidzhennia geliu z kyslotoiu gialuronovoiu ta deka-metoksynov [Structural and mechanical studies of gel with hyaluronic acid and decamethoxin]. *Sotsialnaia farmatsiia v ohoroni zdoro-via – Social pharmacy in health care*, 7(2), 10–17 Doi: 10.24959/sphhcej.21.223 [in Ukrainian].

Melnyk, N., Vlasova, I., Skowronska, W., Bazylko, A., Piwowarski, J. P., & Granica, S. (2022). Current Knowledge on Interactions of Plant Materials Traditionally Used in Skin Diseases in Poland and Ukraine with Human Skin Microbiota. *Int. J. Mol. Sci.* , 23, 9644. Doi: 10.3390/ijms23179644

Spasov, A.A., Iezhitsa, I.N., Vassiliev, P.M., Ozerov, A.A., & Agarwal, R. (2022). General Principles of Molecular Chirality. *Progress in Drug Research*, 76. Doi.org/10.1007/978-981-19-2320-3_1

Solodovnik, V.A., Gladyshev, V.V., & Lisianskaia, A.P. (2019). Vyvchennia konsistentnykh vlastyvostei mazel z oktopiropksom [Study of consistent properties of ointments with octopirox]. *Aktualni pytannia farmatsevtichnoi i medychnoi nauky ta praktyki – Current issues of pharmaceutical and medical science and practice*, 12(1), 36–41. Doi: 10.14739/2409-2932.2019.1.158990 [in Ukrainian].

Tarassenko, V., Pidlisnyy, A., Koval, A., Solomennyy, A., Vaschuk, V., Davtian, L., Goncharenko, N., Sakhandia, I., & Naumova, M. (2020). Technological and Biopharmaceutical Aspects of Developing the Basics of Soft Medicinal Local Action. *Arch. Pharma Pract.*, 11(1), 92–99.

Стаття надійшла до редакції 14.09.2024.

Стаття прийнята до друку 16.10.2024.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Внесок авторів:

Гладішев В.В. – ідея, дизайн дослідження;

Скупий І.М. – збір та аналіз даних;

Лисянська Г.П. – коректування статті;

Дюдюн А.Д. – участь у написанні статті;

Гнітько І.В. – участь у написанні статті;

Соколовський С.І. – участь у написанні статті;

Гладішева С.А. – участь у написанні статті;

Клецніс У. – участь у написанні статті;

Сафронова Д.М. – участь у написанні статті.

Електронна адреса для листування з авторами:
gladishevyy@gmail.com