

торлар қосымша білім беру саласындағы қызмет көрсету тәсілдерін жетілдіру әдістерін сипаттаған.

**Негізгі сөздер:** қосымша білім беру, қосымша білім беруді жетілдіру, Семей қ. Мемлекеттік медициналық университеті.

### SUMMARY

U.S. DZHAMEDINOVA, K.Zh. BAYLDINOVA

*Semey State Medical University, Kazakhstan*

**IMPROVING THE APPROACHES IN PROVIDING THE SERVICES ON ADDITIONAL EDUCATION AT SEMEY STATE MEDICAL UNIVERSITY**

The article contains the information about improving the approaches in providing the additional education at Semey State Medical University.

This manuscript deals with a comprehensive analysis of the main activities in the provision of additional education at Semey State Medical University. The topic on increasing the effectiveness of the additional education is touched on by the example of Semey State Medical University. The authors describe methods to improve the ways of providing services in the field of additional education.

**Key words:** additional education, improving additional education, Semey State Medical University.

## ФАРМАЦИЯ

УДК 615.454

Г.П. КУХТЕНКО, А.С. КУХТЕНКО, Э.Н. КАПСАЛЯМОВА, Р.Б. АЮПОВА, З.Б. САКИПОВА

*Национальный фармацевтический университет, кафедра промышленной фармации, г. Харьков, Украина, Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, г. Алматы*

## РЕОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ МЯГКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Исследованы реологические свойства мягких лекарственных средств, изготовленных на разных основах-носителях. Для каждой мягкой лекарственной формы установлены пределы текучести, исследовано изменение структурной вязкости в зависимости от скорости сдвига, определены площади петель гистерезиса, значение которых характеризует механическую устойчивость структурированных систем, установлена степень тиксотропии.

**Ключевые слова:** реологические свойства, мягкие лекарственные средства, структурная вязкость, скорость сдвига, напряжение сдвига, тиксотропия.

Государственная фармакопея Украины определяет мягкие лекарственные средства (МЛС) как мягкие лекарственные формы (МЛФ) со специфическими реологическими свойствами при установленной температуре: неньютоновским типом течения, определенной структурной вязкостью, псевдопластическими (или пластическими) и тиксотропными свойствами [2]. На практике эти свойства определяются с помощью реовискосзиметров, основанных на поэтапном разрушении структуры МЛФ с помощью внутреннего коаксиального цилиндра (с возрастающим градиентом скорости сдвига ( $D\dot{\gamma}$ ,  $s^{-1}$ )) с последующим восстановлением (градиент скорости сдвига уменьшается с тем же интервалом). При этом в системе возникает определенное сопротивление внешней силе разрушения, так называемое напряжения сдвига ( $\tau$ , Па). Кривая зависимости напряжения сдвига от градиента скорости сдвига называется кривой течения системы, а площадь, заключенная между восходящей и нисходящей кривой, называется петлей гистерезиса [1].

Всесторонние реологические исследования необходимы для:

- разработки оптимального состава МЛС (оценки влияния вспомогательных веществ на пластично-вязкие свойства систем);
- разработки технологии производства (поведение при перемешивании, диспергировании, дегазации);
- транспортировки и упаковки (поведение при перекачке, наполнении в тубы);
- оценки потребительских свойств (выдавливание из тубы, стабильность, растекаемость, мягкость и нежность

ощущения на коже, предопределение произвольного вытекания из тубы);

– оценки стабильности системы (устойчивость при длительном хранении, устойчивость к транспортировке).

Нами была поставлена цель – исследовать реологические свойства мягких лекарственных средств, изготовленных на различных основах-носителях.

### Материал и методы

Объектами исследования были мягкие лекарственные средства, выпускаемые химико-фармацевтическим заводом «Красна Звезда» (г. Харьков), отличающиеся дисперсионной средой (основой-носителем):

1. Мазь Левомеколь (серия 17.05.13), изготовленная на гидрофильной основе (полиэтиленоксиды 1500, 400);
2. Мазь Эспол (серия 10.09.13), изготовленная на гидрофобной основе (вазелин, ланолин);
3. Линимент Синтомицина (серия 22.04.13), изготовленный на эмульсионной основе.

4. Гель Троксерутин (серия 05.09.13) изготовлен с использованием карбомера (карбопол 934Р).

Реологические (структурно-механические) свойства образцов определяли с помощью ротационного вискозиметра «Rheolab QC» (Anton Paar, Австрия) с коаксиальными цилиндрами C-CC27/SS. Изучение реологических параметров осуществляли при температуре  $20 \pm 0,5^\circ C$ . Термостатирование образцов осуществляли с помощью термостата MLM U15 с.

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

которым оснащен прибор, устанавливались условия опыта: градиент скорости сдвига внутреннего цилиндра ( $0,1$  до  $350 \text{ c}^{-1}$ ), количество точек опыта на кривой течения образца ( $35$ ) и продолжительность измерения на каждой точке кривой ( $1 \text{ c}$ ).

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

### Результаты и обсуждение

Результаты исследований МЛС, отображенные на рисунке 1, позволяют оценить следующие показатели. Мазь Левомеколь и мазь Эспол относятся к структурированным системам, имеющим предел текучести, который выражается напряжением сдвига  $70,8 \text{ Па}$  и  $144 \text{ Па}$ , соответственно. Данное напряжение сдвига характеризует сопротивление структуры внешнему разрушающему усилию (скорости сдвига), до достижения которого система ведет себя как твердое тело. На практике данные значения позволяют нам охарактеризовать процесс экструзии (выдавливании МЛС из тубы), который для исследуемых образцов несколько затруднительный при  $20^\circ\text{C}$ , т.е. необходимо приложить некое усилие.

Линимент Синтомицина обнаруживает незначительный предел текучести ( $6,05 \text{ Па}$ ), для течения линимента

достаточно незначительного усилия, приводящего структурированную систему к течению. Имея такой предел текучести, данная система характеризуется псевдопластическим типом течения. Это позволяет утверждать, что линимент обладает высокой экструзионной способностью, а на поверхности кожи выдавленная из тубы лента синтомицина способна расплываться.

Гель Троксерутин имеет предел текучести  $14,8 \text{ Па}$  и относится к системам с псевдопластическим типом течения. Гель легко поддается экструзии из тубы [4, 5].

В период разрушения структурированных систем (восходящая кривая) при помощи нарастающей скорости вращения внутреннего цилиндра происходит разжижение системы (уменьшение их вязкости), которое никогда не доходит до конца, т.к. некоторая доля связей обратимо восстанавливается даже при больших скоростях. Нисходящая кривая отражает способность системы к восстановлению при постепенном уменьшении скорости сдвига. Площадь, заключенная между восходящей и нисходящей кривой, называется петлей гистерезиса. По площади петли гистерезиса можно судить о механической устойчивости структурированных систем: чем она меньше, тем более механически устойчива система. Площадь петли гистерезиса для мази Левомеколь составляет  $110322 \text{ Па}/\text{c}$ , для мази Эспол –  $93713 \text{ Па}/\text{c}$ , для линимента Син-

томицина –  $4721 \text{ Па}/\text{c}$ , для геля Троксерутин –  $115 \text{ Па}/\text{c}$ . Таким образом, из исследуемых МЛС наибольшей механической устойчивостью обладает гель Троксерутин. Данные исследования позволяют прогнозировать поведение МЛС после их приготовления в промышленных условиях на стадии фасовки в тубы, где они поддаются некому механическому воздействию при транспортировании и дозировании на высокопроизводительных тубонаполнительных аппаратах [1].

На рисунке 2 представлены графики зависимости структурной вязкости от градиента скорости сдвига. Как видно из данных таблицы 1 и рисунка 2, разные системы в разной степени способны к восстановлению первоначальной структуры. Так мазь Левомеколь, мазь Эспол и линимент Синтомицина восстанавливают структурную вязкость на  $11,9\%$ ,  $20,8\%$  и  $64,9\%$ , соответственно, при скорости сдвига  $0,01 \text{ c}^{-1}$ . Гель Троксерутин восстанавливает структурную вязкость на  $100\%$  при действии всех заданных скоростей сдвига, т.е. восходящая и нисходящая кривые течения накладываются друг на друга. Это явление характерно для всех гелей и является их особенностью. Гель Троксерутин ведет себя как эластичный (упругий) материал с обратной деформацией после снятия напряжения сдвига [3].

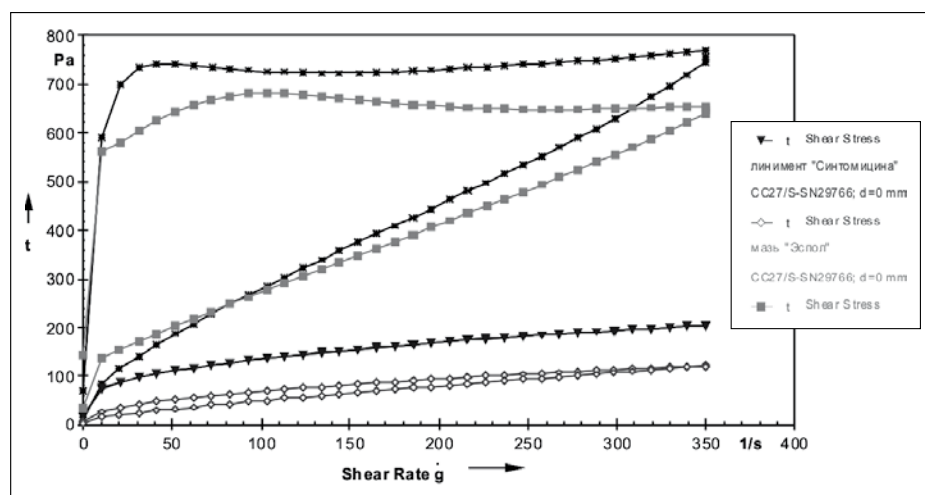


Рисунок 1 – Реограммы течения исследуемых мягких лекарственных средств при  $20^\circ\text{C}$

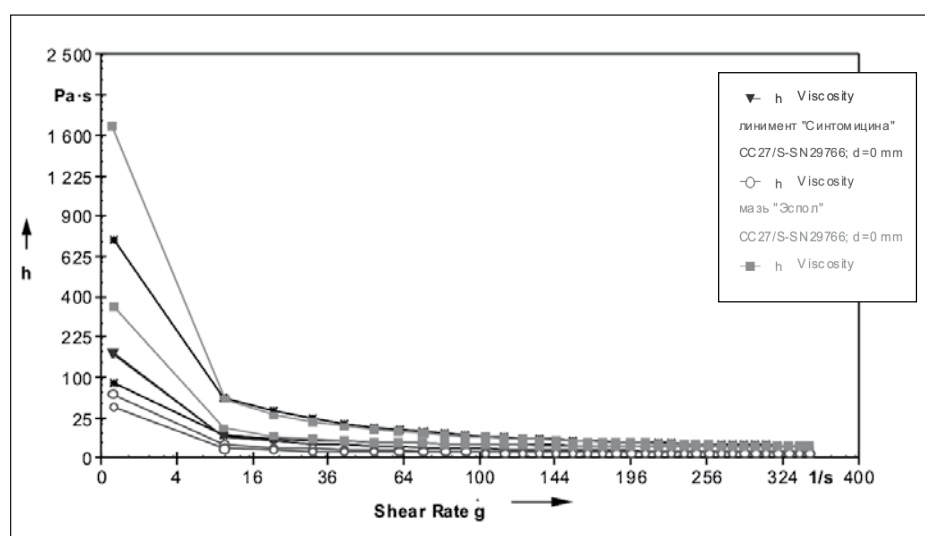


Рисунок 2 – Графики зависимости структурной вязкости исследуемых мягких лекарственных средств при  $20^\circ\text{C}$  в зависимости от градиента скорости сдвига

Таблица 1 – Значения структурной вязкости исследуемых мягких лекарственных средств при 20°C в зависимости от градиента скорости сдвига

Название образцов	Структурная вязкость (Па·с) мягких лекарственных средств (в прямом и обратном порядке) в зависимости от градиента скорости сдвига Dr с-1:							
	0,01	41,2	92,7	144	196	247	299	350
Мазь Левомеколь	732 / 87,1	17,9 / 3,99	7,85 / 2,87	5,01 / 2,48	3,73 / 2,27	3,0 / 2,16	2,52 / 2,11	2,2 / 2,13
Мазь Эспол	1690 / 352	15,1 / 4,52	7,34 / 2,82	4,66 / 2,32	3,35 / 2,07	2,63 / 1,93	2,18 / 1,86	1,87 / 1,83
Линимент Синтомицина	62,8 / 40,8	1,15 / 0,694	0,723 / 0,512	0,564 / 0,438	0,474 / 0,4	0,418 / 0,374	0,379 / 0,356	0,351 / 0,346
Гель Троксерутин	166 / 170	2,53 / 2,55	1,42 / 1,42	1,05 / 1,05	0,858 / 0,856	0,737 / 0,734	0,649 / 0,648	0,584 / 0,584

Для характеристики пластично-вязких свойств МЛФ используется и степень тиксотропии. Тиксотропией называется способность структурированной системы разжижаться под действием постоянного механического воздействия и увеличивать вязкость в состоянии покоя. Реовискозиметр Reolab QS позволяет определять степень тиксотропии МЛФ. Условно эксперимент можно разбить на 3 этапа. Задаются условия, определяющие начальную вязкость (скорость сдвига 1 с<sup>-1</sup>, количество точек измерения – 5, время измерения каждой точки – 5 с) после чего происходит разрушение с постоянной скоростью (скорость сдвига 100 с<sup>-1</sup>, количество точек измерения – 100, время измерения каждой точки – 0,5 с), а затем определяют собственно тиксотропию (скорость сдвига 1 с<sup>-1</sup>, количество точек измерения – 500, время измерения каждой точки – 0,5 с). Результаты исследования представлены на рисунке 3.

Как видно из рисунка 3, мазь Левомеколь, имея начальную вязкость 240 Па·с, разрушается до значения вязкости 3,4 Па·с (100-я секунда эксперимента) и до конца эксперимента (350-я секунда эксперимента) восстанавливает её до 74,2 Па·с. Линимент Синтомицина в условиях проведения эксперимента характеризуется следующим значением вязкости: 3,5 Па·с – 0,3 Па·с – 2,3 Па·с. Гель Троксерутин подтверждает наличие вязкоупругих свойств и на 100% восстанавливает структурную вязкость (40,2 Па·с). Другим образом ведет себя мазь Эспол, в условиях измерения начальной вязкости мазь уже поддается разрушению, понижая структурную вязкость с 188 Па·с до 116 Па·с, при разрушении происходит дальнейшее понижение вязкости до 3,6 Па·с. В период восстановления наблюдается резкое увеличение вязкости структуры до 155,2 Па·с, но при этом до конца эксперимента она падает до 85 Па·с. Это говорит о том, что основа, состоящая из вазелина и ланолина, на которой приготовлена мазь Эспол, восстанавливается сразу после снятия разрушающего усилия, но при этом система легко подвергается разрушению. Данная структурированная система и системы с подобными тиксотропными свойствами являются наиболее технологичными.

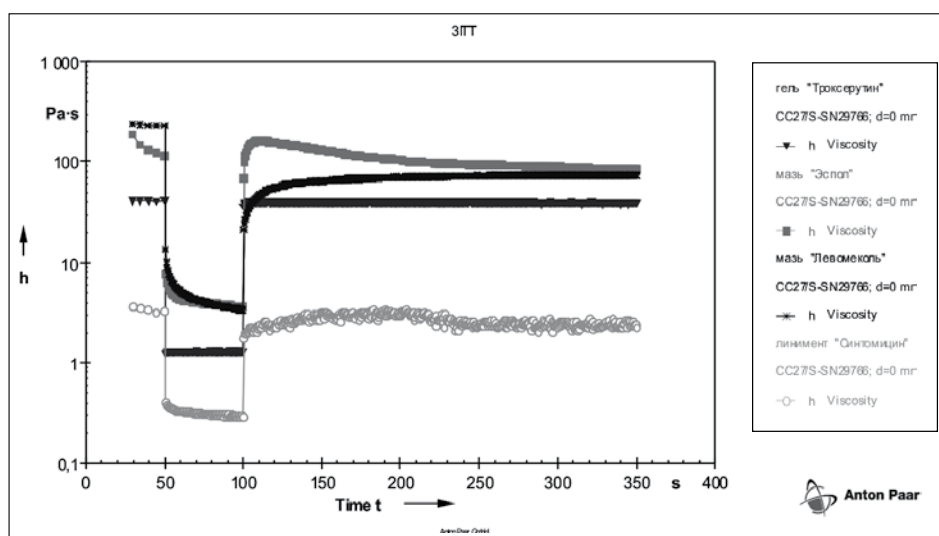


Рисунок 3 – Графики зависимости структурной вязкости исследуемых мягких лекарственных средств, при 20°C в зависимости от градиента скорости сдвига в условиях «разрушение-восстановление»

**Выводы**

Исследованы реологические свойства мягких лекарственных средств, изготовленных на разных основах-носителях. Для каждого лекарственного средства были установлены пределы текучести, проанализированы их пластические и тиксотропные свойства. Кратко доказана необходимость проведения реологических исследований на стадии разработки лекарственных средств с целью прогнозирования и гарантирования качества потребительских характеристик МЛФ, а также установлена её связь с технологией производства.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

- 1 Аркуша А.А. Исследование структурно-механических свойств мазей с целью определения оптимума концентраций: дисс. ... к. фарм. н.: 15.00.01 / Аркуша Анатолий Алексеевич. – Х., 1982. – 184 с.
- 2 Государственная фармакопея Украины. – 1-е изд. / Гос. пр-е «Научно-экспертный фармакопейный центр». – Х.: ООО «РИРЕГ», 2001. – 556 с.; доп. 1. – 2004. – 494 с.
- 3 Вспомогательные вещества в технологии лекарств: влияние на технологические, потребительские, экономические характеристики и терапевтическую эффективность: уч. пособ. для студ. высш. фармац. уч. завед. / Д.И. Дмитриевский, В.Д. Рыбачук, В.И. Хоменко и др.; под ред. И.М. Перцев. – Х.: Золотые страницы, 2010. – 600 с.
- 4 Кухтенко Г.П. Разработка состава и технологии крема с метилпреднизолона ацепонатом: дис. ... канд. фармац. наук: 15.00.01 / Г. П. Кухтенко – Х., 2013. – 159 с.

5 Фармацевтические и биологические аспекты мазей: моног. / под. ред. проф. И.М. Перцев – Х.: Изд-во НФаУ: Золотые страницы, 2003. – 288 с.

**Т Ұ Ж Ы Р Ы М**

**Г.П. КУХТЕНКО, А.С. КУХТЕНКО, Э.Н. КАПСАЛЯМОВА, Р.Б. АЮПОВА, З.Б. САКИПОВА**  
 Ұлттық фармацевтика университеті, Харьков қ., Украина,

*С.Ж. Асфендияров атындағы қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы қ.*

**RHEOLOGICAL STUDIES OF SEMISOLID MEDICINES**

Жұмсақ дәрілік заттардың құрамын әзірлеу сатысында реологиялық зерттеулердің орны ерекше, себебі көмекші заттар мен олардың концентрацияларының тұтқырлы- пластикалық қасиеттеріне әсерін анықтауға мүмкіндік береді.

**Материалдар мен әдістер:** Өртүрлі құрылымдық тасымалдаушы белсенді заттар негізінде жасалған «Левомеколь» мазі, «Эспол» мазі, «Синтомицин» линименті, «Троксерутин» гелі зерттелді. Жүйенің реологиялық қасиеттерін (құрылымдық-механикалық) реовискозиметрі «Rheolab QC» (Anton Paar, Австрия) қондырғысы арқылы 20 °С температурада зерттелді.

**Талдаулармен нәтижелер:** Зерттеліп отырған жұмсақ дәрілік түрдің механикалық құрылымы анықталып, нәтижесінде жылжу жылдамдығының орын ауыстыруына байланысты құрылымдық тұтқырлығының, гистерезистің петлясының көлемінің өзгеруіне алып келеді, механикалық құрылымдық жүйесінің тұрақтылығын сипаттайды және тиксотропты жағдайы белгіленген. Өр жұмсақ дәрілік формасының ағу шегі, гистерезис петлясының ауданы анықталды. Графикалық және кестедегі мәліметтер арқылы жүйенің құрылымдық тұтқырлықтың, жылжу жылдамдығына тәуелділігі анықталды, тікелей (жылжу жылдамдығы артады), және кері жүрісінде (жылжу жылдамдығы баяулайды).

**Қорытынды:** Жасалған зерттеулер жұмсақ дәрілік заттарды әзірлеу сатыларында тұрақтылықтарын болжау мақсатында экструзионды және тұтынушылық қабілеттерін, тұтқырлы – пластикалық қасиеттерін бағалалауға мүмкіндік береді.

**Негізгі сөздер:** реологиялық қасиеттері, жұмсақ дәрілік қалып, құрылымдық тұтқырлық, жылжу жылдамдығы, механикалық құрылымдық, тиксотропия.

**RESUME**

**G. P. KUKHTENKO, A.S. KUKHTENKO, E.N. KAPSALYMOVA, R.B. AYUPOVA, Z.B.SAKIPOVA**  
 National university of Pharmacy, Industrial Pharmacy department, Kharkiv c., Ukraine,

*Kazakh National Medical University n.a. S.D. Asfendiyarov, Almaty c.*

**RHEOLOGICAL STUDIES OF SEMISOLID MEDICINES**

Rheological study of semi-solid dosage forms are required during the design composition, that allows to estimate the influence of excipients and their concentration on the visco-plastic properties, as well as to determine the technological parameters of the production process.

**Material and methods.** The objects of the rheological properties study of of semi-solid dosage forms were used ointment “Levomekol”, ointment “Espoli”, liniment “Chloromycetin”, gel “Troxerutin” made on various suitable vehicles of active substances. Rheological properties (structural and mechanical) were studied by using rheoviscosimeter «Rheolab QC» (Anton Paar, Austria) at 20°C.

**Results and discussion.** The results of the data were plotted transverse strain versus shear rate, which allows us to estimate the visco – plastic properties of semi-solid dosage forms, the type of flow and thixotropic properties that shows the mechanical stability of structured systems. For each semi-solid dosage form was determined liquid limit, defined the square of the hysteretic loops. From tabular and graphical data presents the variation of plastic viscosity on the shear rate in the forward (shear rate increases) and reverse way (shear rate decreases).

**Conclusions.** The studies assist to assess the visco-plastic properties of semi-solid dosage forms in the development phase for prediction their stability, extrusion capacity and consumer properties.

**Key words:** rheological properties, semisolid medicines, structural viscosity, shear rate, shear stress, thixotropy.

УДК 615.014.22:615.454.1:615.282

**IU.V. SHMYROVA, R.B. AYUPOVA, M.K. KAMANOVA, Z.B. SAKIPOVA**

*National University of Pharmacy, Industrial pharmacy department, Kharkiv c., Ukraine, Kazakh National Medical University n.a. S.D. Asfendiyarov, Almaty c., Kazakstan*

**COMPOSITION AND FORMULATION DEVELOPMENT OF ANTIFUNGAL SEMISOLID DOSAGE FORM**

*The aim of our work was elaboration of antifungal gel with Tee tree oil as an active ingredient. The obtained rheological properties give validation for using concentration as 1% of carbomer as a basis. Propylene glycol as a non aqueous solution due to its osmotic activity and penetrative properties had been chosen. Osmotic activity and pH correlate with requirements for medical application dermatological semi-solid medicine for treatment micosis. Technology for gel's manufacture had been proposed.*

**Key words:** semisolid dosage form, technology, antifungal activity, rheological properties, carbomer.

**Introduction**

Nowadays, ointments are not only well-tried forms of non-prescription drugs but they also present a dominating group of prescription drugs. Pharmaceutical preparations for conditions treatment such as rashes, skin irritation, stings, fungal infections etc. are normally supplied in the form of cream or ointment, as this provides the effective means of delivering the active ingredient directly to the required area. Dissemination of fungal infections is one of the problems for society at the moment. Their treat-

ment and prevention is an important goal of medicine [1, 2].

It is known that the quality of semi-solid preparations depends on numerous factors such as: chemical properties of the used components, order of their addition and even the applied technique of production [3, 4].

The aim of this research paper was to check the possibility of obtaining an effective form of a topical drug through the usage of tea tree oil as a modern active ingredient along with quantitative change of auxiliary substances.