

С. С. Зуйкіна, Г. П. Кухтенко, Л. І. Вишневіська

Національний фармацевтичний університет, Україна

РЕОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ З РОЗРОБКИ СКЛАДУ БІГЕЛЮ ДЛЯ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ МАСТОПАТІЇ

Метою роботи став вибір гелеутворювача для органогелю як складової бігелю та обґрунтування співвідношення органо- та гідрофільної фази у складі бігелю для застосування в комплексній схемі лікування мастопатії.

Результати. Об'єктами дослідження стали модельні зразки бігелю з різним відсотковим співвідношенням гідро- та олеогелю (органогелю) та гелю, до складу якого жирну олію насіння петрушки посівної вводили шляхом емульгування ПЕГ-40 гідрогенізованою рициновою олією. Дослідження реологічної поведінки зразків (структурно-механічні властивості) здійснювали за допомогою реометра Rheolab QC фірми Anton Paar (Австрія) з використанням системи коаксіальних циліндрів С-С27/SS. Прилад відповідає вимогам стандарту ISO 3219. За допомогою програмного забезпечення визначали точку (межу) плину, розраховували площу петлі гістерезису. На підставі отриманих результатів розраховували величини коефіцієнтів динамічного розрідження системи та показники механічної стабільності (МС). Зразок, який був виготовлений без використання органогелю у складі, має низькі структурно-механічні показники, тип плину системи наближається до ньютонівського типу, що свідчить про його непридатність до використання. Профіль зміни ефективної в'язкості від концентрації органогелю має однакову залежність, проте застосування композиції Spen 60 і жирної олії насіння петрушки посівної (15 : 85) забезпечує вищу структурну в'язкість і загалом вищі структурно-механічні показники.

Висновки. Здійснено порівняльну оцінку реологічних властивостей модельних зразків бігелю для лікування мастопатії з різним вмістом гідрофільної фракції та органофаз і гелю, виготовленого за класичною технологією емульгування жирної олії насіння петрушки посівної ПЕГ-40 гідрогенізованою рициновою олією. Визначено гелеутворювач для фракції органогелю – Spen 60. Обґрунтовано оптимальне співвідношення гідро- та органофаз у складі бігелю, що склало 65/35 та 70/30 % відповідно.

Ключові слова: реологічні дослідження; бігель; мастопатія

S. S. ZUIKINA, H. P. KUKHTENKO, L. I. VYSHNEVSKA

National University of Pharmacy, Ukraine

RHEOLOGICAL RESEARCHES ON THE DEVELOPMENT OF THE BIGELS COMPOSITION FOR COMPLEX MASTOPATHY THERAPY

Aim. To find gel for organogel as a component of the bigel and substantiate the ratio of organo and hydrophilic phase in the composition of the bigel for the complex treatment of mastopathy.

Results. Studies of rheological behavior of the samples (structural-mechanical properties) have been carried out using a rheometer Rheolab QC by Anton Paar (Austria) using a coaxial cylinder system C-CC27/SS. The device meets the requirements of the standard ISO 3219. On the basis of the obtained results, the values of the dynamic dilution coefficients of the system have been calculated. Mechanical stability (MS) parameters have been calculated for a more complete characterization of the test specimens. The sample made without the use of organogel in the composition has low structural and mechanical parameters, the type of flow of the system approaches the Newtonian type, which indicates its unfitness for use. The profile of changes in the effective viscosity on the concentration of organogel has the same dependence, however, the use of the composition Spen 60 and fatty oil of seeds of parsley seeds (15 : 85) provides a higher structural viscosity and generally higher structural and mechanical properties.

Conclusions. A comparative assessment of the rheological properties of bigel model samples for mastopathy treatment with different contents of hydrophilic fractions and organophases of a gel made by the classical technology of emulsifying of parsley seed oil PEG-40 hydrogenated with castor oil. The gel-forming agent for the organogel fraction was determined – Spen 60. The optimal ratio of hydro- and organophases in the composition of the bigel, which was 65/35 and 70/30 %, respectively, was substantiated.

Key words: rheological studies; bigel; mastopathy

С. С. Зуйкина, Г. П. Кухтенко, Л. И. Вишневская

Национальный фармацевтический университет, Украина

РЕОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПО РАЗРАБОТКЕ СОСТАВА БИГЕЛЯ ДЛЯ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ МАСТОПАТИИ

Целью работы стал выбор гелеобразователя для органогеля как составляющей бигеля и обоснование соотношения органо- и гидрофильной фазы в составе бигеля для применения в комплексной схеме лечения мастопатии.

Результаты. Объектами исследования стали модельные образцы бигеля с различным процентным соотношением гидро- и олеогеля (органогеля) и гель, в состав которого жирное масло семян петрушки посевной вводили путем эмульгирования ПЭГ-40 гидрогенизированным касторовым маслом. Исследование реологических показателей образцов (структурно-механические свойства) осуществляли с помощью реометра Rheolab QC фирмы Anton Paar (Австрия) с использованием системы коаксиальных цилиндров С-СС27/SS. Прибор соответствует требованиям стандарта ISO 3219. С помощью программного обеспечения определяли точку (границу) течения, рассчитывали площадь петли гистерезиса. На основании полученных результатов рассчитывали величины коэффициентов динамического разрежения системы и показатели механической стабильности (МС). Образец, изготовленный без использования органогеля в составе, имеет низкие структурно-механические показатели, тип течения системы приближается к ньютоновскому типу, что свидетельствует о его непригодности к использованию. Профиль изменения эффективной вязкости от концентрации органогеля имеет одинаковую зависимость, однако применение композиции Spen 60 и жирного масла семян петрушки посевной (15 : 85) обеспечивает более высокую структурную вязкость и более высокие структурно-механические показатели.

Выводы. Осуществлена сравнительная оценка реологических свойств модельных образцов бигеля для лечения мастопатии с различным содержанием гидрофильной фракции и органофазы и геля, изготовленного по классической технологии эмульгирования жирного масла семян петрушки ПЭГ-40 гидрогенизированным касторовым маслом. Определен гелеобразователь для фракции органогеля – Spen 60. Обосновано оптимальное соотношение гидро- и органофаз в составе бигеля, что составило 65/35 и 70/30 % соответственно.

Ключевые слова: реологические исследования; бигель; мастопатия

ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

З огляду на багатогранність механізмів розвитку мастопатії та загрозу наслідків ефективним підходом до лікування різних її форм є комплексна терапія.

Розробка інноваційних комплексних вітчизняних препаратів, що гарантують усунення патогенетичних проявів мастопатії, унеможливають появу злоякісних новоутворень у тканинах молочної залози, є важливим завданням сучасної фармації та медицини з огляду на збереження якості життя жінки, її здоров'я, репродуктивної функції та поліпшення демографічної ситуації в країні.

Зважаючи на наявність у складі жирної олії петрушки посівної фітоестрогенів та беручи до уваги гормонозалежну природу мастопатії, вважали за необхідне визначити оптимальний шлях її введення до складу бигелю.

АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ

Спираючись на результати маркетингових та фармакотехнологічних досліджень, запропоновано методологічний підхід, що дозволяє на основі алгоритмічного принципу розробити лінійку комбінованих оригінальних лікарських

препаратів з вираженою специфічною активністю для тривалого застосування в схемі комплексної терапії мастопатії.

Запропоновано склад та технологію гідрогелю як складової бигелю та досліджені критичні параметри процесу виробництва [1].

ВИДІЛЕННЯ НЕ ВИРІШЕНИХ РАНІШЕ ЧАСТИН ЗАГАЛЬНОЇ ПРОБЛЕМИ

При розробці бигелю для застосування в схемі комплексної терапії мастопатії необхідно розробити склад органо- (олеогелю) як складової бигелю. Для реалізації цієї мети постала необхідність обґрунтування оптимального гелеутворювача органогелю та дослідження співвідношення гідрофільної фракції та фракції органогелю, що забезпечить оптимальні фармакологічні, біофармацевтичні, реологічні та споживчі характеристики препарату, що розробляється.

ФОРМУЛЮВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ

Метою роботи став вибір гелеутворювача для органогелю як складової бигелю та обґрунтування співвідношення органо- та гідрофільної фази у складі бигелю для застосування в комплексній схемі лікування мастопатії.

ВИКЛАДЕННЯ ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ ДОСЛІДЖЕННЯ

Бігелі являють собою інноваційні двофазні структуровані системи, отримані шляхом змішування гідрогелю та олео-(органогелю). При їх створенні нівелюються недоліки обох типів гелів: обмежена здатність до подолання ліпофільних бар'єрів шкіри гідрофобними речовинами, низька механічна стабільність, притаманна гідрогелям, незручність для пацієнтів при застосуванні органогелей, зважаючи на липкість та жирні залишки [2-5].

Об'єктами дослідження стали модельні зразки бігелю з різним відсотковим співвідношенням гідро- та олеогелю (органогелю) та гель, до складу якого жирну олію насіння петрушки посівної вводили шляхом емульгування ПЕГ-40 гідрогенізованою рициновою олією (табл. 1).

Дослідження реологічної поведінки зразків (структурно-механічні властивості) здійснювали за допомогою реометра Rheolab QC фірми Anton Paar (Австрія) з використанням системи коаксіальних циліндрів C-CC27/SS. Прилад відповідає вимогам стандарту ISO 3219. Реометр Rheolab QC оснащений програмним забезпеченням RheoPlus, яке дозволяє встановлювати необхідні умови виконання експерименту (діапазон швидкості зсуву, кількість точок виміру і тривалість виміру однієї точки, температуру). Вимірювання реологічної кривої проводили в три етапи:

а) лінійне збільшення градієнта швидкості зсуву від $0,1 \text{ s}^{-1}$ до 100 s^{-1} з 30 точками виміру і тривалістю виміру точки 1 s;

б) постійний зсув при швидкості зсуву 100 s^{-1} , одна точка виміру тривалістю 1 s;

в) лінійний спад градієнта швидкості зсуву від 100 s^{-1} до $0,1 \text{ s}^{-1}$ з 30 точками виміру і тривалістю виміру точки 1 s.

Діапазон градієнта швидкості зсуву $0,1-100 \text{ s}^{-1}$ відповідає діапазону швидкості $0,075-75 \text{ об/хв}$.

Температура дослідження реологічних властивостей зразків становила $25 \pm 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$, кожен зразок термостатували упродовж 20 хв.

За допомогою програмного забезпечення визначали точку (межу) плинину, використовуючи математичну модель Кассона ($y^{1/p} = a + b \cdot x^{1/p}$, $p = 2$), а також розраховували площу петлі гістерезису.

Коефіцієнт динамічного розрідження (плину) визначали при швидкостях зсуву $3,45$ і $10,4 \text{ s}^{-1}$, що відповідають швидкості зсуву долоні при розподілі м'якої лікарської форми по поверхні і в'язкості системи при швидкостях зсуву $27,7$ і 100 s^{-1} , які відповідають швидкостям при технологічній обробці в процесі її виготовлення. На підставі отриманих результатів розраховували величини коефіцієнтів динамічного розрідження системи.

Таблиця 1

СКЛАДИ МОДЕЛЬНИХ ЗРАЗКІВ

Компоненти	Склад зразка, % / номер зразка						
	0-0	0	1	2	3	4	5
Калію йодид				1			
Магнію сульфат				5			
Індометацин				4			
Етанол 96 %				4			
Шишок хмелю екстракт рідкий (1 : 2)				5			
ГЕЦ				2			
Вода очищена				До 100			
Ряд А							
Органогель: Spen 60 : жирна олія насіння петрушки посівної (15 : 85)	-	10	20	25	30	35	40
Ряд С							
Органогель: аеросил : жирна олія насіння петрушки посівної (6 : 94)	-	10	20	25	30	35	40
Ряд В							
Жирна олія насіння петрушки посівної	10						-
ПЕГ-40 гідрогенізована рицинова олія	10						-
Калію йодид					1		
Магнію сульфат					5		
Індометацин					4		
Етанол 96 %					4		
Шишок хмелю екстракт рідкий (1 : 2)					5		
ГЕЦ					2		
Вода очищена					До 100		

Для більш повної характеристики досліджуваних зразків були розраховані показники механічної стабільності (МС). Значення МС визначається як відношення величини напруги зсуву до руйнування (τ_1) до величини напруги зсуву після руйнування (τ_2) при швидкості зсуву $3,45 \text{ s}^{-1}$.

Основним питанням при розробці складу м'якої лікарської форми є визначення в'язкопластичних властивостей, таких як структурна в'язкість, межа плинину, тиксотропність та інші. Основною метою таких досліджень є забезпечення відмінних споживчих властивостей розроблюваного засобу та отримання стабільної структури як у процесі виробництва, так і під час зберігання. Під час реологічних досліджень зразки піддаються механічному руйнуванню за допомогою внутрішнього циліндра із наростаючою швидкістю, цей процес імітує той, який відбувається під час намазування на поверхню

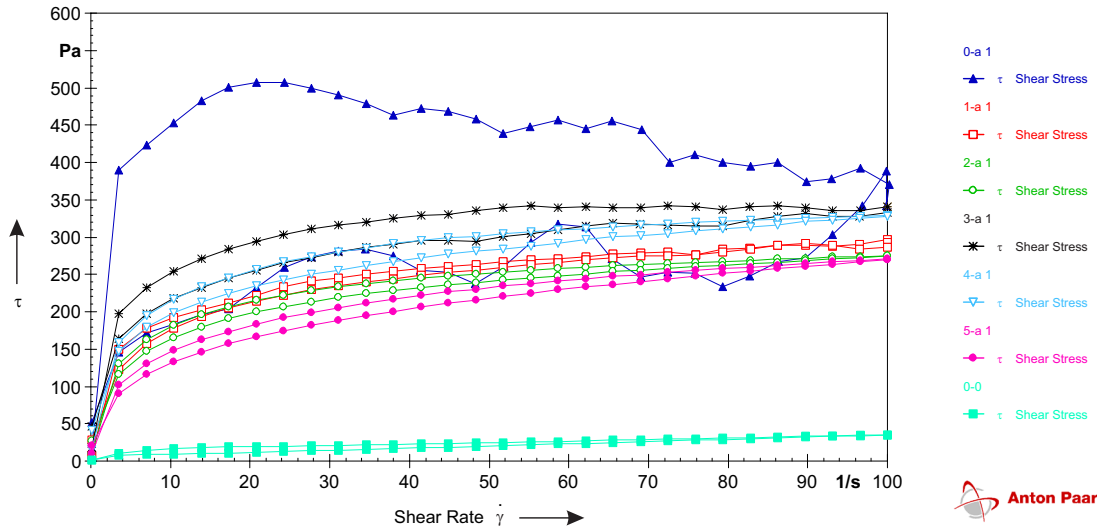


Рис. 1 Залежність напруги зсуву (τ , Pa) від градієнта швидкості зсуву ($\dot{\gamma}$, s^{-1}) модельних зразків ряду А, В

шкіри при використанні або ж при технологічних процесах виготовлення (перемішуванні, транспортуванні, дозуванні). Таким чином, ідеальним зразком є такий, що легко транспортується, дозується, екструдується з туби, легко наноситься та розподіляється на поверхні шкіри [6].

Головним показником консистентних властивостей є тип плинину, який має бути відмінним від ньютонівського типу плинину, тобто бути неньютонівським. У свою чергу, неньютонівський тип плинину може бути псевдопластичним або пластичним. На проміжку пластичної течії в'язкість постійна та не залежить від швидкості деформації. В'язкість прямо пропорційна нарузі зсуву і зворотно пропорційна градієнту швидкості зсуву, тобто при будь-якому значенні величини

напруги зсуву в'язкість залишається постійною ($\eta = \tau / \dot{\gamma}$ [Pa·s]) [7, 8].

На рис. 1 та 3 наведені реограми плинину досліджуваних зразків, з яких видно, що усі зразки мають псевдопластичний тип плинину. Для початку плинину зразків необхідно прикласти деяку рушійну величину, при цьому структури зразків по-різному піддаються руйнуванню, що виражається у величині напруги зсуву (табл. 1). Зразки з більш вираженими пружними властивостями мають більше значення межі плинину, як видно з даних табл. 2, зразки ряду С мають вищий показник межі плинину у порівнянні зі зразками ряду А.

Про псевдопластичний тип плинину свідчить і поступове зменшення структурної в'язкості зразків (рис. 2, 4) від наростаючої швидкості руйнування системи, тобто в'язкість не є прямо

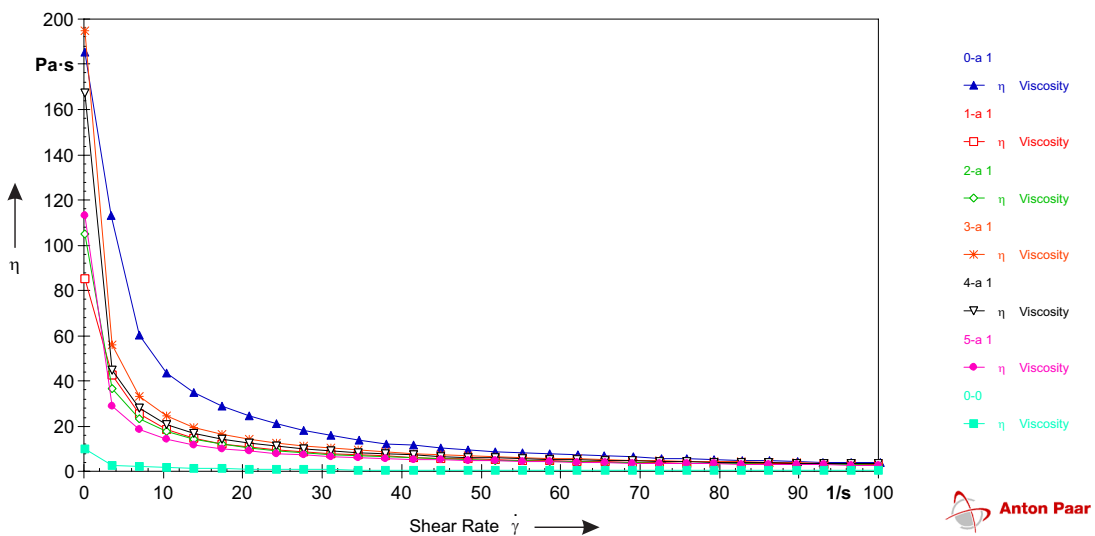


Рис. 2 Залежність структурної в'язкості (η , Pa·s) від градієнта швидкості зсуву ($\dot{\gamma}$, s^{-1}) модельних зразків ряду А, В

**ЗНАЧЕННЯ НАПРУГИ ЗСУВУ ТА СТРУКТУРНОЇ В'ЯЗКОСТІ МОДЕЛЬНИХ ЗРАЗКІВ
У ПОРЯДКУ ЗБІЛЬШЕННЯ / ЗМЕНШЕННЯ ГРАДІЄНТА ШВИДКОСТІ ЗСУВУ**

Градієнт швидкості зсуву (γ, s^{-1})	0-0	0-A	1-A	2-A	3-A	4-A	5-A
	Наруга зсуву (τ, Pa) при збільшенні / зменшенні градієнта швидкості зсуву (γ, s^{-1})						
0,1	0,953/1,16	17,1/52	8,01/28,7	9,92/26,7	18,6/46,6	15,8/41,1	10,8/21,1
3,45	9,81/7,31	390/145	150/123	130/116	198/164	159/147	101/90,5
7,03	14,7/8,54	423/172	178/157	162/147	233/198	194/179	130/116
10,4	17,4/9,24	453/183	192/178	182/166	255/218	217/199	148/133
27,7	20,1/13,7	499/274	241/229	228/213	311/272	274/250	199/182
100	35,4/35,1	370/388	296/286	275/274	341/333	329/328	271/269
Структурна в'язкість ($\eta, Pa \cdot s$) при збільшенні / зменшенні градієнта швидкості зсуву (γ, s^{-1})							
0,1	9,75/11,6	185/499	85,3/278	105/261	195/452	167/402	113/209
3,45	2,77/2,07	113/41,1	42,5/34,8	36,8/32,7	55,9/46,3	44,9/41,4	28,7/25,5
7,03	2,11/1,22	60,2/24,6	25,4/22,5	23,2/21	33,2/28,3	27,8/25,6	18,6/16,5
10,4	1,67/0,886	43,4/17,6	18,4/17,1	17,5/15,9	24,4/20,9	20,8/19	14,2/12,7
27,7	0,727/0,494	18/9,91	8,7/8,28	8,25/7,71	11,3/9,85	9,91/9,03	7,19/6,59
100	0,354/0,351	3,69/3,89	2,96/2,86	2,75/2,74	3,41/3,33	3,29/3,28	2,71/2,69
		0-C	1-C	2-C	3-C	4-C	5-C
Наруга зсуву (τ, Pa) при збільшенні / зменшенні градієнта швидкості зсуву (γ, s^{-1})							
0,1		22,3/67,9	9,26/26,3	30,2/50,1	28,4/51,6	36,7/67,8	44,9/57,1
3,45		386/221	149/124	264/176	340/176	344/212	298/176
7,03		448/275	191/163	314/217	385/215	392/255	346/215
10,4		482/303	215/188	342/240	415/239	419/282	379/238
27,7		580/337	279/253	395/298	490/303	490/334	417/299
100		519/517	341/331	378/371	475/469	508/504	386/383
Структурна в'язкість ($\eta, Pa \cdot s$) при збільшенні / зменшенні градієнта швидкості зсуву (γ, s^{-1})							
0,1		233/639	97,2/256	310/488	294/498	381/27	467/561
3,45		111/62,5	42,4/34,9	75/49,8	96,9/49,8	97,4/36,6	84,5/49,8
7,03		63,7/39,4	27,3/23,3	44,9/31,1	54,8/30,8	55,9/59,8	49,3/30,7
10,4		46,2/29,1	20,6/18	32,8/23	39,7/22,9	40,1/656	36,3/22,8
27,7		20,9/12,2	10,1/9,16	14,3/10,8	17,7/10,9	17,7/12,1	15,1/10,8
100		5,19/5,17	3,41/3,31	3,78/3,71	4,74/4,7	5,08/5,04	3,87/3,84

пропорційною напрузі зсуву і зворотно пропорційною градієнту швидкості зсуву.

Наявність тиксотропних властивостей структурованих систем є гарантією відновлення частково зруйнованої структури у стані спокою. Особливою значення наявності тиксотропії набуває для характеристики поведінки гелю у процесі промислового виробництва та є гарантією якості. Про тиксотропію системи свідчить низхідна крива, яка характеризує його поведінку у зворотному напрямку, тобто швидкості зсуву від $100 s^{-1}$ до $0,1 s^{-1}$ і розташована вона нижче висхідної кривої. У тому випадку, якщо низхідна крива розташована вище висхідної, то в такому випадку це свідчить про реопексивні властивості. З даних табл. 2 видно, що усі зразки при швидкості зсуву $0,1 s^{-1}$ виявляють реопексивні властивості. Величина площі петлі гістерезису засвідчує про швидку або повільну тиксотропію.

Показник динамічного розрідження K_{d1} розраховують у проміжку швидкостей зсуву, які умовно відповідають швидкостям розподілення зразка по поверхні шкіри. Показник динамічного розрідження K_{d2} відповідає швидкостям технологічного процесу виробництва. Як видно із табл. 3, значення показника K_{d2} є вищими, ніж K_{d1} , так як структура руйнується у більшій мірі при високих швидкостях зсуву, що є логічним.

Зразок ряду В 0-0, який був виготовлений без використання органогелю у складі, має низькі структурно-механічні показники, тип плинності системи наближається до ньютонівського типу, що свідчить про його непридатність до використання.

На рис. 5 наведено залежність структурної в'язкості досліджуваних зразків від концентрації органогелю. Як видно, профіль зміни ефективної в'язкості від концентрації органогелю

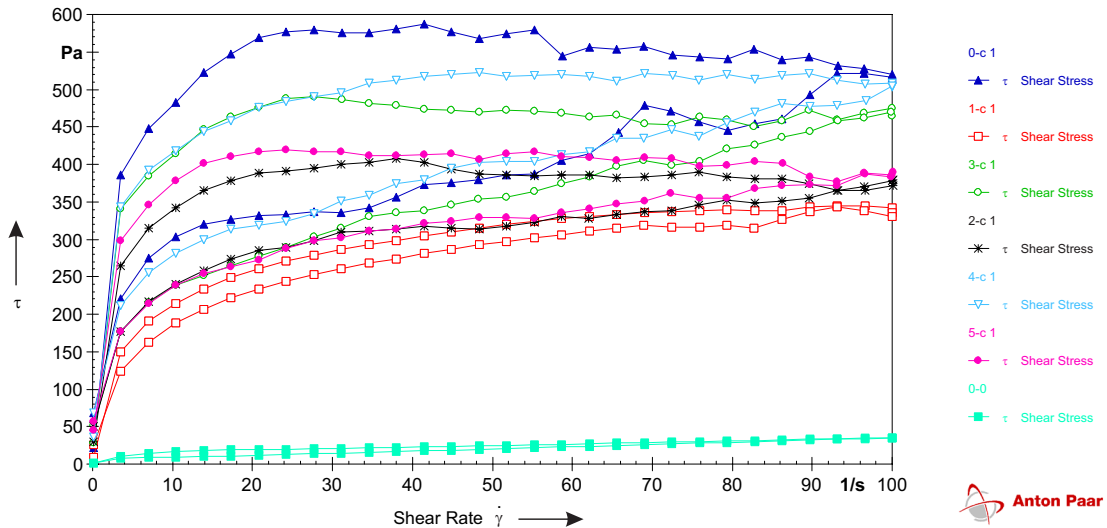


Рис. 3 Залежність напруги зсуву (τ , Pa) від градієнта швидкості зсуву ($\dot{\gamma}$, s^{-1}) модельних зразків ряду C, B

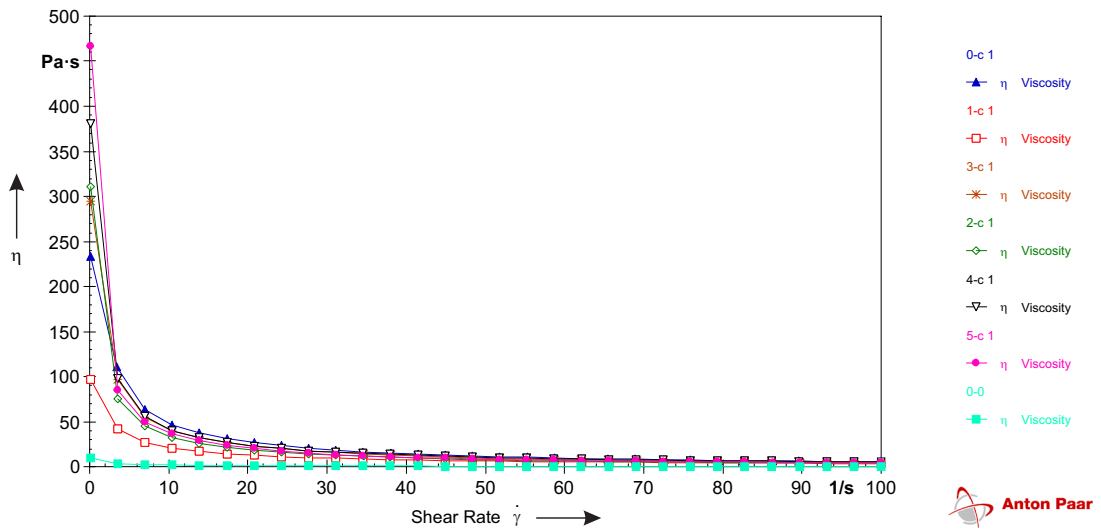


Рис. 4 Залежність структурної в'язкості (η , Pa·s) від градієнта швидкості зсуву ($\dot{\gamma}$, s^{-1}) модельних зразків ряду C, B

Таблиця 3

СТРУКТУРНО-МЕХАНІЧНІ ПОКАЗНИКИ МОДЕЛЬНИХ ЗРАЗКІВ

Показники	Номер зразка / значення розрахованого показника							
	0-0	0-A	1-A	2-A	3-A	4-A	5-A	
Площа петлі гістерезису, Pa/s	410,5	14774,4	699,5	972,6	2768,6	1528,7	1125,4	
Межа плинучості за Кассоном τ_0 , Pa	1,23	46,3	18,8	23,2	46,9	38,2	21,6	
Коефіцієнт динамічного розрідження K_{d1} , %	39,71	61,59	56,71	52,44	56,71	53,67	50,52	
Коефіцієнт динамічного розрідження K_{d2} , %	51,30	79,15	65,98	66,66	69,82	66,8	62,31	
Механічна стабільність МС при $\dot{\gamma} 3,4s^{-1}$	1,34	2,68	1,22	1,12	1,21	1,08	1,12	
		0-C	1-C	2-C	3-C	4-C	5-C	
Площа петлі гістерезису, Pa/s		14774,4	1997,9	6392,2	10623,3	10185,7	7994,6	
Межа плинучості за Кассоном τ_0 , Pa		56,4	20,1	71,1	62,9	83,3	93,4	
Коефіцієнт динамічного розрідження K_{d1} , %		58,38	51,42	56,27	59,03	58,83	57,04	
Коефіцієнт динамічного розрідження K_{d2} , %		51,42	66,24	73,57	73,11	71,30	74,37	
Механічна стабільність МС при $\dot{\gamma} 3,4s^{-1}$		1,75	1,20	1,50	1,93	1,62	1,69	

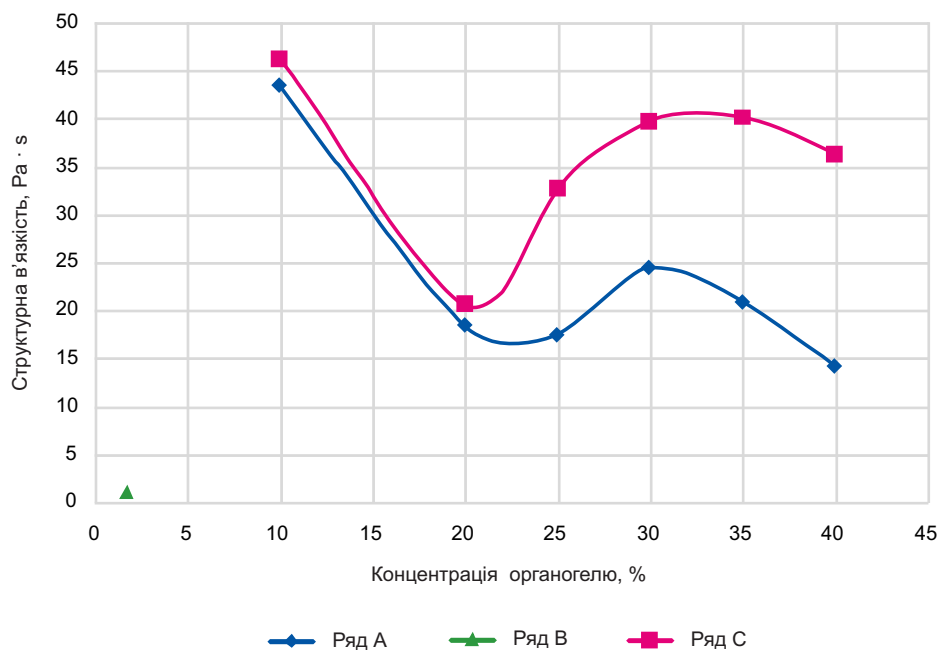


Рис. 5 Залежність структурної вязкості модельних зразків (η , Pa·s) від концентрації органогелю та гелеутворювача (γ 100 s⁻¹)

з аеросилом та Spen 60 в якості гелеутворювачів має однакову залежність, проте застосування композиції Spen 60 і жирної олії насіння петрушки посівної (15 : 85) забезпечує вищу структурну в'язкість і загалом вищі структурно-механічні показники.

Отже, за результатами комплексної оцінки реологічних властивостей досліджуваних експериментальних зразків перспективними для подальших досліджень з розробки складу є зразки 3-С та 4-С.

ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Здійснено порівняльну оцінку реологічних властивостей модельних зразків бігелю для ліку-

вання мастопатії з різним вмістом гідрофільної фракції та органофазі і гелю, виготовленого за класичною технологією емульгування жирної олії насіння петрушки ПЕГ-40 гідрогенізованою рициновою олією. Визначено гелеутворювач для фракції органогелю Spen 60. Визначено перспективні зразки для подальших досліджень зі співвідношенням гідро- та органофазі у складі бігелю 65/35 та 70/30 % відповідно.

Перспективи подальших досліджень полягають у виборі оптимального складу бігелю для комплексної терапії мастопатії, його стандартизації, у дослідженні стабільності та проведенні біологічних досліджень згідно з розробленим алгоритмом.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Зуйкіна, С. С. Методологія розробки комбінованих лікарських препаратів на основі лікарської рослинної сировини для лікування мастопатії / С. С. Зуйкіна, Л. І. Вишневіська // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – № 1 (61). – 2020. – С. 6–13. <http://dx.doi.org/10.24959/uekj.20.10>
2. Key characteristics and modelling of bigels systems: A review / A. Shakeel, U. Farooq, T. Iqbal et al. // Materials Sci. and Engineering. – 2019. – Vol. 97. – P. 932–953. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2018.12.075>
3. Carbopol hydrogel/sorbitan monostearate-almond oil based organogel biphasic formulations: Preparation and characterization of the bigels / V. Y. Andonova, P. T. Peneva, E. G. Apostolova et al. // Tropical J. of Pharmac. Res. – 2017. – Vol. 16 (7). – P. 1455. <https://doi.org/10.4314/tjpr.v16i7.1>
4. Hybrid gels: Influence of oleogel/hydrogelratio on rheological and textural properties / A. J. Martins, P. Silva, F. Maciel et al. // Food Res. International. – 2019. – Vol. 116. – P. 1298–1305. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2018.10.019>
5. Development of Bigels Based on Stearic Acid-Rice Bran Oil Oleogels and Tamarind Gum Hydrogels for Controlled Delivery Applications / S. R. Paul, D. Qureshi, Y. Yogalakshmi et al. // J. of Surfactants and Detergents. – 2018. – Vol. 21 (1), 17–29. <https://doi.org/10.1002/jsde.12022>

6. Influence of Excipients on the Structural and Mechanical Properties of Semisolid Dosage Forms / H. Kukhtenko, I. GladukhIe, O. Kukhtenko, D. Soldatov // *Asian J. of Pharmaceutics*. – 2017. – Vol. 11 (3). – P. 575–578.
7. Давтян, Л. Л. Реологічні дослідження як основа технологічного процесу у разі створення нового лікарського засобу / Л. Л. Давтян, В. А. Ващук, Ю. П. Поліщук // *Фармац. журн.* – 2013. – № 4. – С. 52–58.
8. Жамали, Карим. Изучение структурно-механических свойств мазей с аминексилом / Карим Жамали, В. В. Гладышев, А. П. Лисянская // *Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики*. – 2018. – Т. 11, № 3(28). – С. 270–275. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2018.3.144592>

REFERENCES

1. Zuiikina, S., & Vyshnevskaya, L. (2020). Methodology of the development of combined drugs based on medicinal plant materials for mastopathy treatment. *Management, Economy And Quality Assurance In Pharmacy*, 1(61), 06–13. <http://dx.doi.org/10.24959/uekj.20.10>
2. Shakeel, A., Farooq, U., Iqbal, T., Yasin, S., Lupi, F. R., & Gabriele, D. (2019). Key characteristics and modelling of bigels systems: A review. *Materials Science and Engineering: C*, 97, 932–953. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2018.12.075>
3. Andonova, V. Y., Peneva, P. T., Apostolova, E. G., Dimcheva, T. D., Peychev, Z. L., & Kassarova, M. I. (2017). Carbopol hydrogel/sorbitan monostearate-almond oil based organogel biphasic formulations: Preparation and characterization of the bigels. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 16(7), 1455. <https://doi.org/10.4314/tjpr.v16i7.1>
4. Martins, A. J., Silva, P., Maciel, F., Pastrana, L. M., Cunha, R. L., Cerqueira, M. A., & Vicente, A. A. (2019). Hybrid gels: Influence of oleogel/hydrogel ratio on rheological and textural properties. *Food Research International*, 116, 1298–1305. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2018.10.019>
5. Paul, S. R., Qureshi, D., Yogalakshmi, Y., Nayak, S. K., Singh, V. K., Syed, I., ... Pal, K. (2018). Development of Bigels Based on Stearic Acid-Rice Bran Oil Oleogels and Tamarind Gum Hydrogels for Controlled Delivery Applications. *Journal of Surfactants and Detergents*, 21(1), 17–29. <https://doi.org/10.1002/jsde.12022>
6. Kukhtenko, H., GladukhIe, Ye. V., Kukhtenko, O., Soldatov, D. (2017). Influence of Excipients on the Structural and Mechanical Properties of Semisolid Dosage Forms. *Asian Journal of Pharmaceutics*, 11(3), 575–578.
7. Davtian, L. L., Vashchuk, V. A., Polishchuk, Yu. P. (2013). Reolohichni doslidzhennia yak osnova tekhnolohichnoho protsesu u razi stvorennia novoho likarskoho zasobu. *Farmatsevychnyi zhurnal*, 4, 52–58.
8. Karym, Z., Hladyshch, V., & Lysianska, A. (2018). Vychennia strukturno-mekhanichnykh vlastyvostei mazel z amineksylom. *Aktualni pytannia farmatsevychnoi ta medychnoi nauky ta praktyky*, 3. <http://dx.doi.org/10.14739/2409-2932.2018.3.144592>

Адреса для листування:

61168, м. Харків, вул. Валентинівська, 4.

E-mail: zujkin.svetlana@gmail.com.

Національний фармацевтичний університет

Зуйкіна С. С. (ORCID – <http://orcid.org/0000-0002-7546-6062>)

Кухтенко Г. П. (ORCID – <http://orcid.org/0000-0002-7914-8053>)

Вишневіська Л. І. (ORCID – <http://orcid.org/0000-0002-6887-3591>)

Надійшла до редакції 10.03.2020 р.