

УДК 615.014.2:615.454.1:615.262.1

<https://doi.org/10.24959/sphhcj.21.223>

Г. М. Мельник, Т. Г. Ярних, М. В. Буряк

Національний фармацевтичний університет
Міністерства охорони здоров'я України, м. Харків

СТРУКТУРНО-МЕХАНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ГЕЛЮ З КИСЛОТОЮ ГІАЛУРОНОВОЮ ТА ДЕКАМЕТОКСИНОМ

За даними вітчизняної та іноземної літератури, пацієнти хірургічного профілю з інфікованими ранами та гнійно-запальними ускладненнями становлять велику частину хворих. Для лікування хронічних ран та пролежнів разом із пригніченням росту мікроорганізмів препарат має забезпечувати оптимальні умови для зростання грануляції, чинити репаративну і протизапальну дію. Також одним з основних сучасних принципів лікування ран є патогенетична спрямованість відповідно до фази ранового процесу. Тому однією з актуальних проблем сучасної фармації залишається розробка лікарських засобів із комплексною фармакологічною активністю для лікування інфікованих ран та пролежнів.

Мета: експериментальне обґрунтування технологічного режиму виготовлення гелю з декаметоксином та кислотою гіалуроною.

Матеріали та методи: гель готували за температури 15-25 °С таким чином: гелеву основу готували за загальноприйнятною технологією, оскільки вказаний полімер попередньо був нейтралізований аміаком; до розрахованої кількості води додавали порціями відважений Aristoflex AVC (фірма «Clariant Surfactants», Швейцарія) і перемішували мішалкою зі швидкістю 60-70 об/хв (повільно, для запобігання утворення бульбашок повітря) до утворення гелю, потім поступово додавали відважений гліцерин і попередньо приготовані водні розчини активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ). Дослідження пластично-в'язко-пружних властивостей розробленого гелю проводили на віскозиметрі BROOKFIELD DV-II+PRO.

Результати дослідження. У ході аналізу отриманої залежності в'язкості від швидкості зсуву було встановлено, що для реологічної поведінки досліджуваного гелю характерне оборотне зменшення в'язкості при збільшенні швидкості зсуву, тобто спостерігається псевдопластична течія, властива коагуляційно-тиксотропним структурам, від впливу зростаючого механічного навантаження на які руйнуються структурні асоціати. Висхідна та низхідна криві утворюють «петлі гістерезису», що свідчить про тиксотропність досліджуваних систем, здатних до відновлення після руйнування. Тобто можна вважати, що отриманий гель володіє стабільними пластичними властивостями, легкий у нанесенні і розподілі по поверхні. Установлено, що значення механічної стабільності (МС) гелю складає 1,1, а його основи – 1,2, що, зі свого боку, підтверджує тиксотропні властивості, які дозволяють забезпечити відновлення структур після напруги, яка виникає в технологічному процесі м'яких лікарських форм.

Висновки. Дослідження залежності структурної в'язкості від градієнта швидкості зсуву для розробленого гелю та гелевої основи за різних значень температури (20, 34 °С) показало, що в'язкість композицій зменшується зі зростанням градієнта швидкості зсуву, що забезпечує необхідні параметри технологічного процесу (точність та легкість дозування) і споживчі характеристики (оптимальне намазування).

Ключові слова: декаметоксин; кислота гіалуронова; Aristoflex AVC; технологія; розробка; технологічні аспекти.

G. M. MELNYK, T. G. YARNYKH, M. V. BURYAK

National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv

THE STRUCTURAL-MECHANICAL STUDIES OF THE GEL WITH HYALURONIC ACID AND DECAMETOXIN

According to domestic and foreign literature, patients with the surgical profile with infected wounds and purulent-inflammatory complications make up the majority of patients. For the treatment of chronic wounds and bedsores together with the inhibition of the growth of microorganisms, a drug must provide the optimal conditions for the growth of granulation, and have the reparative and anti-inflammatory effect. One of the main modern principles of wound healing is the pathogenetic orientation according to the phase of the wound process. Therefore, one of the current problems of modern pharmacy is the development of drugs for the treatment of infected wounds and bedsores with the complex pharmacological activity.

Aim. To experimentally substantiate the technological mode for production of an extemporaneous gel with decamethoxine and hyaluronic acid.

Materials and methods. The gel was prepared at a temperature of 15-25 °C. The gel base was prepared according to the conventional technology. Due to the fact that the polymer was already pre-neutralized with ammonia, Aristoflex AVC ("Clariant Surfactants", Switzerland) weighed in portions was added in the calculated amount of water and stirred at a slow speed of the agitator of 60-70 rpm (to prevent air bubbles) to form a gel, then gradually added the weighed glycerol, and aqueous solutions of active pharmaceutical

ingredients (API) previously prepared. The plastically viscoelastic properties of the gel developed were studied on a BROOKFIELD DV-II + PRO viscometer.

Results. During the analysis of the dependence of viscosity on the shear rate obtained it was found that the rheological behavior of the gel studied was characterized by an inverse decrease in viscosity with increasing the shear rate, i.e. there was a pseudo-plastic type of flow characteristic of coagulation-thixotropic structures, under the influence of an increasing mechanical load on which the structural associates were destroyed. The ascending and descending curves formed "hysteresis loops", indicating the thixotropy of the systems capable of recovery after destruction. Thus, we can assume that the resulting gel has stable plastic properties, easy to apply and distribute on the surface. It was found that the value of the mechanical stability (MS) of the gel was 1.1, and its base – 1.2. It, in turn, confirms the thixotropic properties that allow restoring the structures after stress, which occurs in the technological process of soft dosage forms.

Conclusions. The study of the dependence of the structural viscosity on the shear rate gradient for the gel developed and the gel base at different temperature values (20, 34 °C) has demonstrated that the viscosity of the compositions decreases with increasing the shear rate gradient, providing the necessary process parameters (accuracy and ease of dosing) and such consumer characteristics as the optimal spreading when using the drug. It has been found that the MS value of the gel confirms its thixotropic properties, which allow restoration of the structures after the applied stresses that occur during the technological process.

Key words: decamethoxine; hyaluronic acid; Aristoflex AVC; technology; development; technological aspect.

Г. Н. Мельник, Т. Г. Ярних, М. В. Буряк

Национальный фармацевтический университет

Министерства здравоохранения Украины, г. Харьков

СТРУКТУРНО-МЕХАНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ГЕЛЯ С КИСЛОТОЙ ГИАЛУРОНОВОЙ И ДЕКАМЕТОКСИНОМ

По данным отечественной и зарубежной литературы, пациенты хирургического профиля с инфицированными ранами и гнойно-воспалительными осложнениями составляют большую часть больных. Для лечения хронических ран и пролежней вместе с угнетением роста микроорганизмов препарат должен обеспечивать оптимальные условия для роста грануляции, оказывать репаративное и противовоспалительное действие. Также одним из основных современных принципов лечения ран является патогенетическая направленность в соответствии с фазой раневого процесса. Поэтому одной из актуальных проблем современной фармации остается разработка лекарственных средств с комплексной фармакологической активностью для лечения инфицированных ран и пролежней.

Цель: экспериментальное обоснование технологического режима изготовления екстемпорального геля с декаметоксином и кислотой гиалуроновой.

Материалы и методы: гель готовили при температуре 15-25 °C следующим образом: гелевую основу готовили по общепринятой технологии, поскольку указанный полимер предварительно был нейтрализован аммиаком; в расчетное количество воды добавляли порциями взвешенный Aristoflex AVC (фирма «Clariant Surfactants», Швейцария) и перемешивали мешалкой со скоростью 60-70 об/мин (медленно, для предотвращения образования пузырьков воздуха) до образования геля, затем постепенно добавляли отвешенный глицерин и предварительно приготовленные водные растворы активных фармацевтических ингредиентов (АФИ). Исследование пластически-вязко-упругих свойств разработанного геля проводили на вискозиметре BROOKFIELD DV-II + PRO.

Результаты исследования. В ходе анализа полученной зависимости вязкости от скорости сдвига было установлено, что для реологического поведения исследуемого геля характерно обратное уменьшение вязкости при увеличении скорости сдвига, то есть наблюдается псевдопластический тип течения, свойственный коагуляционно-тиксотропным структурам, при воздействии растущей механической нагрузки на которые, происходит разрушение структурных ассоциатов. Восходящая и нисходящая кривые образуют «петли гистерезиса», что свидетельствует о тиксотропности исследуемых систем, способных к восстановлению после разрушения. Таким образом, можно считать, что полученный гель обладает стабильными пластическими свойствами, легкий в нанесении и распределении по поверхности. Исследования показали, что значение механической стабильности (МС) геля составляет 1,1, а его основы – 1,2, что, в свою очередь, подтверждает тиксотропные свойства, которые позволяют обеспечить восстановление структур после напряжения, возникающего в технологическом процессе мягких лекарственных форм.

Выводы. Исследование зависимости структурной вязкости от градиента скорости сдвига для разработанного геля и гелевой основы при различных значениях температуры (20, 34 °C) показало, что вязкость композиций уменьшается с ростом градиента скорости сдвига, обеспечивает необходимые параметры технологического процесса (точность и легкость дозирования) и потребительские характеристики (оптимальное намазывание).

Ключевые слова: декаметоксин; кислота гиалуроновая; Aristoflex AVC; технология; разработка; технологические аспекты.

Постанова проблеми. За даними вітчизняної та зарубіжної літератури, пацієнти хірургічного профілю з гнійно-запальними захворюваннями складають 35–45 %, післяопераційні гнійні ускладнення виникають у 24–30 % випадків [1, 2]. На частку інфекцій хірургічної рани припадає до 15 % усієї кількості внутрішньолікарняних інфекцій.

Широка розповсюдженість інфікованих ран пояснює велику кількість існуючих методів і засобів лікування ран, але жоден з них не задовольняє хірургів повністю. Великий інтерес до цієї проблеми пояснюється постійною мутацією патогенних штамів, зміною антибактеріальної чутливості патогенів до існуючих лікарських засобів (ЛЗ), що призводить до погіршення ефективності фармакотерапії ранового процесу [1, 3].

Для швидкого загоєння ран доцільно використовувати ЛЗ у формі мазей, кремів та гелів. Вибір форми ЛЗ залежить від фази ранового процесу. Як основа для препаратів, що застосовуються у терапії інфікованих ран, все більшу увагу привертають гелі. Вони рівномірно розподіляються на поверхні рани, не перешкоджають вивільненню і виявляють охолоджувальну дію при нанесенні на шкіру. Також гідрогелі, висихаючи, здатні утворювати еластичну плівку, яка виконує захисну функцію щодо дії зовнішніх чинників.

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Virішенням питання щодо класифікації, терапії, а також упровадження та дослідження ЛЗ для лікування інфікованих ран та пролежнів присвячена велика кількість сучасних публікацій [1-9].

Останнім часом відбулись зміни в підходах до лікування інфікованих ран. Окрім антибіотиків, стали широко використовуватися антисептики [4].

Особливу увагу сьогодні в терапії інфікованих ран привертає катіонний антисептик – декаметоксин. Антимікробний ефект декаметоксину виявляється інактивацією екзотоксину, деструкцією білків, джгутиків, які розташовані на поверхні мікробної клітини. Блокується функція клітинної стінки і пригнічується життєдіяльність ділянок клітини, які відповідають за синтез білка і клітинний розподіл. Це забезпечує значний лікувальний ефект без пошкодження мікробної

клітини [4, 5]. Декаметоксин має виражену бактерицидну дію відносно стафілококів, стрептококів, дифтерійної і синьогнійної паличок, капсульних бактерій і фунгіцидну дію щодо дріжджів, дріжджоподібних грибів, збудників епідермофітії, трихофітії, мікроспорії, еритразми, деяких видів плісневих грибів (аспергіли); антипротозойну дію відносно трихомонад, лямблій.

Також значну увагу в терапії ран привертає використання кислоти гіалуронової. Фізіологічні та хімічні властивості гіалуронової кислоти допомагають створити фізіологічне мікросередовище та оптимальні умови для загоєння ран. Гіалуронова кислота і молекули води утворюють дисперсійний матрикс, що заповнює дефекти тканин, створює природний екзоскелет для клітин, що беруть участь у загоєнні ран, стимулює активність гранулоцитів і макрофагів, посилює проліферацію фібробластів і ангиогенез [6].

Виділення не вирішених раніше частин загальної проблеми. Також одним з основних сучасних принципів лікування ран є патогенетична спрямованість відповідно до фази ранового процесу. Важливо підтримувати вологе середовище в рані для мітозу, прискорення росту фібробластів, формування фібронектину, синтезу судинного фактора, дозрівання грануляційної тканини. Крім того, вологе середовище забезпечує високу активність ранових протеаз, попереджує висихання нервових закінчень (зменшення больового синдрому) [1, 8, 9], що приводить до зменшення запальної реакції та вираженого рубцювання.

Одним з актуальних питань сучасної фармації на сьогодні залишається розробка ЛЗ для лікування інфікованих ран та пролежнів, що відповідатимуть усім сучасним вимогам та критеріям у терапії вказаної патології.

Формулювання цілей статті. Метою роботи стало експериментальне обґрунтування технологічного режиму виготовлення екстемпорального гелю з декаметоксином та кислотою гіалуроною.

Викладення основного матеріалу дослідження. Оптиміальний склад гелю був визначений на підставі попередньо проведених власних експериментальних досліджень. Для виготовлення вказаного гелю

як гелеутворювач було обрано Aristoflex AVC (фірма «Clariant Surfactants», Швейцарія) [10]. Концентрацію гелеутворювача підбирали на підставі вивчення фізико-хімічних і структурно-механічних властивостей. У результаті проведених досліджень установлено, що оптимальною концентрацією є 1 % Aristoflex AVC. Як АФІ запропонованого ЛЗ нами було використано гіалуронову кислоту та декаметоксин. Враховуючи фізико-хімічні властивості, а саме розчинність, їх уводили до складу гелю у вигляді водних розчинів, як розчинник була обрана вода очищена. Для забезпечення вологоутримувальної дії препарату та регуляції осмотичного тиску до складу гелю введено 10 % гліцерину.

Для виготовлення гелю використовували стандартне обладнання, необхідне у виробництві м'яких лікарських форм, технологічний процес складається з класичної схеми: стадія допоміжних робіт; стадія основного технологічного процесу; стадія упаковки, маркування (рис. 1).

Приготування гелю здійснювали за температури 15-25 °С таким чином: гелеву основу готували за загальноприйнятою технологією, оскільки вказаний полімер попередньо був нейтралізований аміаком; до розрахованої кількості води додавали порціями відважений Aristoflex AVC і перемішували мішалкою зі швидкістю 60-70 об/хв

(повільно, для запобігання утворення бульбашок повітря) до утворення гелю, потім поступово додавали відважений гліцерин.

Окремо одержували водний розчин декаметоксину та гіалуронової кислоти, який уводили до гелевої основи, перемішуючи, до отримання однорідної гелеподібної консистенції відповідно до технології.

Структурно-механічні дослідження. Реологічні дослідження препарату й основи здійснювали на віскозиметрі BROOKFIELD DV-II + PRO (США) із системою коаксимальних циліндрів. Вимірювали такі параметри: структурна в'язкість η (мПа·с), напруга зсуву (Па, Н/м²), швидкість зсуву $D\gamma$ або $\dot{\gamma}$ (с⁻¹). Методика визначення структурної в'язкості полягала в такому: наважку зразка поміщали до камери й опускали туди шпindelю SC4-21. Після цього надавали шпindelю руху, починаючи з малих швидкостей деформації, і фіксували показники віскозиметра [11-13]. Дослідження структурно-механічних властивостей розробленого гелю проводили за температури 20 °С, що відповідає передбачуваній температурі проведення технологічного процесу приготування гелю, та 34 °С – прогнозована температура застосування гелю.

Визначення механічної стабільності. Значення механічної стабільності (МС), що визначається як співвідношення межі міцності структури до її руйнування (τ^1) і величини

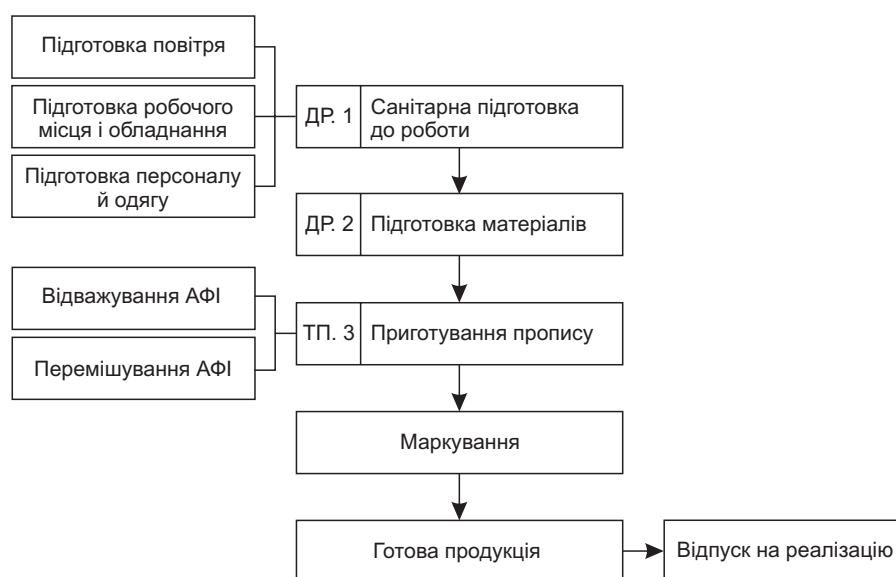


Рис. 1. Схема технологічного процесу екстемпорального гелю з декаметоксином та кислотою гіалуроною

Таблиця 1

РЕОЛОГІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ГЕЛЕВОЇ ОСНОВИ ТА ГЕЛЮ

Швидкість зсуву (Dr), с ⁻¹	Температурний режим							
	(20,0 ± 1,0) °C				(34,0 ± 1,0) °C			
	гелева основа		гель		гелева основа		гель	
	τ, Па	η, мПа · с	τ, Па	η, мПа · с	τ, Па	η, мПа · с	τ, Па	η, мПа · с
18,6	168	9178	228	11847	56	3060	65	3247
32,5	209	6700	261	7400	70	2200	74,5	2465
37,2	218	5300	265	6580	73	1765	75,7	1880
46,5	230	4578	277	5989	76,6	1532	78,9	1700
55,8	240	3889	287	5199	80	1320	81,5	1490
74,4	245	3175	295	4010	81,7	1048	84,3	1142
93,0	248	2300	300	3300	82,5	810	85,7	940
74,4	229	2990	280	3900	76,3	995	80	1115
55,8	210	3989	264	4800	70	1330	75,4	1370
46,5	197	475	245	5600	70	1600	78,3	1710
37,2	180	6198	227	6989	58,8	1989	65,7	2078
32,5	170	6284	212	7086	56,5	2058	62,2	2142
18,6	134	9178	201	12245	44	3102	56	3448

межі міцності структури після руйнування (τ^2), обчислювали за формулою: $MC = \tau_1 / \tau_2$.

У розробці гелю нами були враховані основні технологічні вимоги до вказаної лікарської форми. Як відомо, характеристикою якості гелів є їх здатність утримуватися на поверхні. Крім того, структурно-механічні властивості гелів впливають на швидкість дифузії АФІ з гелевої основи і, відповідно, на терапевтичний ефект. Від реологічних властивостей залежать також легкість нанесення і розподілу гелів, процеси заповнення туб і екструзії з них.

Вивчення реологічних параметрів досліджуваного гелю проводили за наведеною методикою за температур 20 і 34 °C (табл. 1).

У ході аналізу отриманої залежності в'язкості від швидкості зсуву було встановлено, що для реологічної поведінки досліджуваного гелю характерне оборотне зменшення в'язкості зі збільшенням швидкості зсуву, тобто спостерігається псевдопластична течія, властива коагуляційно-тиксотропним структурам, під впливом зростаючого механічного навантаження на які відбувається руйнування структурних асоціатів. При цьому градієнт зниження в'язкості за малих швидкостей деформації більше, ніж за високих.

Дані таблиці також свідчать про те, що підвищення температури від 20 до 34 °C призводить до зміни реологічних характеристик напруження зсуву й ефективної в'язкості.

Для оцінки тиксотропних властивостей досліджуваного гелю будували реограми плинну в координатах «швидкість зсуву – напруження зсуву». Реограми плинну гелевої основи та гелю з декаметоксином і кислотою гіалуроновою за температури (20,0 ± 1,0) °C наведені на рис. 2.

Побудовані криві плинну свідчать, що він починається не миттєво, а лише після деякої прикладеної напруги, необхідної для розриву елементів структури. Реограма на графіку показує залежність нелінійного характеру. Дотичне напруження плавно зростає зі збільшенням швидкості деформації до певних величин. Із рис. 2 видно, що висхідна та низхідна криві утворюють «петлі гістерезису», що свідчить про тиксотропність досліджуваних систем, здатних до відновлення після руйнування.

Отже, можна вважати, що отриманий гель володіє стабільними пластичними властивостями, легкий у нанесенні і розподілі по поверхні. Тиксотропні властивості композиції дозволяють забезпечувати повне відновлення структури після докладених зусиль, що виникають у ході технологічного процесу виготовлення м'яких лікарських форм.

На підставі проведених структурно-механічних (реологічних) досліджень і отриманих у їх ході даних були розраховані значення MC досліджуваного гелю. MC показує

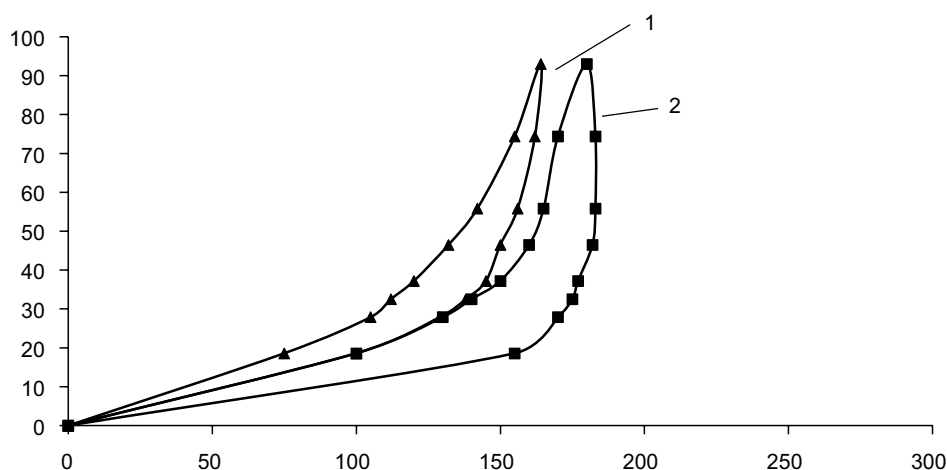


Рис. 2 Реограми плинугелевої основи – 1, гелю з декаметоксином та кислотою гіалуроновою – 2 за температури $(20,0 \pm 1,0) \text{ }^\circ\text{C}$

Таблиця 2

ЗНАЧЕННЯ МЕХАНІЧНОЇ СТАБІЛЬНОСТІ ДОСЛІДЖУВАНОГО ГЕЛЮ

Показник	Гель з декаметоксином та кислотою гіалуроновою	Гелева основа
МС	1,1	1,2

ступінь руйнування структури системи в процесі необоротних деформацій, досліджується за методикою Г. В. Михайлової і розраховується як відношення межі міцності структури незруйнованої системи до величини межі міцності структури зруйнованої системи. Результати дослідження, наведені в табл. 2, свідчать про те, що механічна стабільність досліджуваного гелю та його основи-носія входить у діапазон від 1 до 2, що свідчить про їх стабільність.

Отримані дані дозволяють зробити висновки про повну оборотність деформації після зняття напруги, що сприяє забезпеченню стабільності реологічних показників гелю в процесі виробництва і тривалого зберігання. Незначна різниця у значеннях МС гелю та його основи свідчить про відсутність

взаємодії між АФІ і носієм у досліджуваній композиції.

Отже, розроблений гель для терапії інфікованих ран є тиксотропною пластичною системою, здатною легко наноситися на уражене місце та забезпечувати стабільність у процесі технологічних операцій.

Висновки. Дослідження залежності структурної в'язкості від градієнта швидкості зсуву для розробленого гелю та гелевої основи за різних значень температури ($20, 34 \text{ }^\circ\text{C}$) показало, що в'язкість композицій зменшується зі зростанням градієнта швидкості зсуву, що забезпечує необхідні параметри технологічного процесу (точність та легкість дозування) і споживчі характеристики (оптимальне намазування). Установлено, що значення МС гелю складає 1,1, а його основи – 1,2, що теж підтверджує їх тиксотропні властивості, які дозволяють забезпечувати відновлення структур після прикладеної напруги, що виникає у ході технологічного процесу.

Перспективи подальших досліджень полягають у дослідженні стабільності у процесі зберігання.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Перелік використаних джерел інформації

1. Безруков С. Г., Григорьева Т. С. Результаты ЛДФ-мониторинга у пациентов после хирургического лечения атером лица. *Таврический медико-биологический вестник*. 2012. Т. 15, № 4 (60). С. 43–46.
2. К вопросу о выборе раневых покрытий в лечении гнойных ран / Ю. С. Винник и др. *Фундаментальные исследования*. 2015. № 1, ч. 5. С. 1061–1064.
3. Клиническая хирургия. Национальное руководство: в 3 т. / В. С. Савельев и др. Москва : Гэотар-Медиа, 2008. Т. 1. 858 с.

4. Мохова О. С., Остроушко А. П. К вопросу регионарного лечения гнойных ран. *Научное обозрение. Медицинские науки*. 2016. № 5. С. 72–74.
5. Мохова О. С. Современные методы лечения гнойных ран. *Журнал анатомии и гистопатологии*. 2013. Т. 2, № 4. С. 15–21.
6. Паршикова С. А., Паршиков В. В., Потехина Ю. П. Прогнозирование послеоперационных осложнений при лечении обширных укушенных ран лица у детей с помощью инфракрасной термографии. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2012. Т. 5, № 2. С. 340–346. DOI: <https://doi.org/10.18499/2070-478X-2012-5-2-340-346>.
7. Хирургическое лечение ран : современные подходы / Ю. М. Бейзеров и др. *Хирургия. Восточная Европа*. 2012. № 3 (3). С. 286–287.
8. A real-life clinical evaluation of a next-generation antimicrobial dressing on acute and chronic wounds / M. Walker et al. *Journal of Wound Care*. 2015. Vol. 24, № 1. P. 11–22. DOI: <https://doi.org/10.12968/jowc.2015.24.1.11>.
9. You H. J., Han S. K. Cell therapy for wound healing. *Journal of Korean medical science*. 2014. Vol. 29, Iss. 3. P. 311–319. DOI: <https://doi.org/10.3346/jkms.2014.29.3.311>.
10. Regulatory Product Information. Aristoflex AVC. CH-4132. Muttenz 1. Switzerland. 2021. 5 p.
11. Баранова І. І. Розробка та вивчення гелевих систем на основі комплексного сополімеру «Aristoflex AVC». *Фармацевтичний журнал*. 2009. № 5. С. 112–116.
12. Nanoemulsion-Loaded Hydrogels for Topical Administration of Pentyl Gallate / R. G. Kelmann et al. *AAPS PharmSciTech*. 2018. Vol. 19, Iss. 6. P. 2672–2678. DOI: <https://doi.org/10.1208/s12249-018-1099-8>.
13. Tadros T. F. Rheology of dispersions: principles and applications. *John Wiley & Sons*. 2011. 216 p.

References

1. Bezrukov, S. H., Hryhoreva, T. S. (2012). *Tavrycheskyi medyko-byolohych. vestn.*, 4 (60), 43–46.
2. Vinnik, Yu. S., Markelova, N. M., Shishatskaia, E. I. et al. (2015). *Fundamentalnye issledovaniia*, 1 (5), 1061–1064.
3. Savelev, V. S. et al. (2008). *Klinicheskaia hirurhiia. Natsionalnoe rukovodstvo. (Vols. 1-3. Vol. 1)*. Moscow: Geotar-Media, 858.
4. Mokhova, O. S., Ostroushko, A. P. (2016). *Nauchnoe obozrenie. Meditsinskie nauki*, 5, 72–74.
5. Mokhova, O. S. (2013). *Zhurnal anatomii i histopatologii*, 2 (4), 15–21.
6. Parshikova, S. A., Parshikov, V. V., Potekhina, Yu. P. (2012). *Vestnik eksperiment. i klin. hirurhii*, 5 (2), 340–346. doi: <https://doi.org/10.18499/2070-478X-2012-5-2-340-346>.
7. Beizerov, Yu. M., Loban, E. K., Strunovich, A. A., Shiriaev, A. V., Infarovich, S. A. (2012). *Hirurhiia. Vostochnaia Evropa*, 3 (3), 286–287.
8. Walker, M., Metcalf, D., Parsons, D. (2015). A real-life clinical evaluation of a next-generation antimicrobial dressing on acute and chronic wounds. *J. Wound Care*, 24 (1), 11–22. doi: <https://doi.org/10.12968/jowc.2015.24.1.11>.
9. You, H. J., Han, S. K. (2014). Cell therapy for wound healing. *J. Korean Med. Sci.*, 29 (3), 311–319. doi: <https://doi.org/10.3346/jkms.2014.29.3.311>.
10. *Regulatory Product Information. Aristoflex AVC. CH-4132. Muttenz 1*. (2021). Switzerland, 5.
11. Baranova, I. I. (2009). *Farmatsevtichnyi zhurnal*, 5, 112–116.
12. Kelmann, R. G., Colombo, M., Nunes, R. J., Simões, C. M. O., Koester, L. S. (2018). Nanoemulsion-Loaded Hydrogels for Topical Administration of Pentyl Gallate. *AAPS PharmSciTech.*, 19 (6), 2672–2678. doi: <https://doi.org/10.1208/s12249-018-1099-8>.
13. Tadros, T. F. (2011). *Rheology of dispersions: principles and applications*. John Wiley & Sons, 345.

Відомості про авторів:

Мельник Г. М., докторант кафедри технології ліків, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: tl@nuph.edu.ua

Ярних Т. Г., докторка фармацевтичних наук, професорка, завідувачка кафедри технології ліків, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України (<http://orcid.org/0000-0001-8496-1578>). E-mail: tl@nuph.edu.ua

Буряк М. В., кандидатка фармацевтичних наук, доцентка кафедри технології ліків, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України (<https://orcid.org/0000-0002-6671-9662>). E-mail: marinaburjak@gmail.com

Information about authors:

Melnyk G. M., postdoctoral student, of the Drug Technology Department, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: tl@nuph.edu.ua

Yarnykh T. G., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor, head of the Drug Technology Department, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine (<http://orcid.org/0000-0001-8496-1578>). E-mail: tl@nuph.edu.ua

Buryak M. V., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), associate professor of the Drug Technology Department, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine (<https://orcid.org/0000-0002-6671-9662>). E-mail: marinaburjak@gmail.com

Сведения об авторах:

Мельник Г. Н., докторант кафедры технологии лекарств, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины. E-mail: tl@nuph.edu.ua

Ярных Т. Г., доктор фармацевтических наук, профессор, заведующая кафедрой технологии лекарств, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины (<http://orcid.org/0000-0001-8496-1578>). E-mail: tl@nuph.edu.ua

Буряк М. В., кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры технологии лекарств, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины (<https://orcid.org/0000-0002-6671-9662>). E-mail: marinaburjak@gmail.com

Надійшла до редакції 16.03.2021 р.