

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**ПУРТОВ ОЛЕКСІЙ ВІКТОРОВИЧ**

УДК 615.014.2:001.891:615.451.3:615.281

**ФАРМАЦЕВТИЧНА РОЗРОБКА ТА ДОСЛІДЖЕННЯ  
РІДКИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ З БЕНЗАЛКОНІО ХЛОРИДОМ**

15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та  
судова фармація

**АВТОРЕФЕРАТ**

дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата фармацевтичних наук

Харків – 2017

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Державному підприємстві «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції» (ДП «ДНЦЛЗ») Державної служби України з лікарських засобів та контролю за наркотиками, м. Харків.

**Науковий керівник:** доктор фармацевтичних наук, професор  
**ЛЯПУНОВ МИКОЛА ОЛЕКСАНДРОВИЧ**,  
ДНУ «Науково-технологічний комплекс  
«Інститут монокристалів» НАН України», м. Харків,  
науковий консультант.

**Офіційні опоненти:** доктор фармацевтичних наук, професор  
**ДАВТЯН ЛЕНА ЛЕВОНІВНА**,  
Національна медична академія післядипломної освіти  
імені П. Л. Шупика, м. Київ,  
завідувач кафедри фармацевтичної технології і  
біофармації,

кандидат фармацевтичних наук, доцент  
**ПОЛОВА ЖАННА МИКОЛАЇВНА**,  
Національний медичний університет  
імені О. О. Богомольця, м. Київ,  
доцент кафедри аптечної та промислової технології  
ліків.

Захист відбудеться «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2017 р. о \_\_\_\_\_ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.605.02 при Національному фармацевтичному університеті за адресою: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національного фармацевтичного університету (61168, м. Харків, вул. Валентинівська, 4).

Автореферат розісланий «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2017 р.

Учений секретар  
спеціалізованої вченої ради,  
доктор фармацевтичних наук, професор

О. В. Посилкіна

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** Профілактика і лікування інфекційних ускладнень – актуальна проблема в різних сферах сучасної хірургії. Незважаючи на постійне поповнення асортименту антибіотиків, частота післяопераційних гнійних ускладнень немає тенденції до істотного зниження. При цьому є дві основні клінічні ситуації: лікування хворих з розвинутими гнійно-запальними процесами та профілактика і лікування *інфекції, пов'язаної з наданням медичної допомоги* (ІПМД).

Профілактика ІПМД і терапія гнійних процесів стають скрутними внаслідок особливостей сучасної інфекції: різноманітного видового складу, інфікування мікробними асоціаціями і госпітальними штамми з полірезистентністю до антибіотиків, епідемічним розповсюдженням метицилін-резистентних штамів золотистого стафілококу (MRSA), мінливістю госпітальних штамів мікроорганізмів, інфікуванням ран грибами *Candida albicans*, ІПМД через вірус імунодефіциту людини (ВІЛ) тощо.

Важливою проблемою охорони здоров'я є також профілактика *інфекцій, що передаються статевим шляхом* (ІПСШ), на які щороку у світі хворіють близько 500 млн людей. У 2014 р. в Україні зареєстровано на 100 тис. населення 10,2 випадків захворювань сифілісом; 17,2 – гонореєю, 65,0 – хламідіозом, 88,6 – мікоплазмозом, 160,5 – трихомонозом, 44,8 – ВІЛ, але офіційна статистика відображає лише 30-40 % реальної кількості випадків.

Епідеміологічна ситуація, пов'язана з ІПМД та ІПСШ, потребує пошуку і впровадження в медичну практику нових *профілактичних заходів*, зокрема, лікарських препаратів з антисептиками місцевої дії, до яких не розвивається резистентність мікрофлори, і які мають широкий спектр антимікробної дії відносно бактерій, грибів, найпростіших і вірусів. Серед різних груп антисептиків інтерес представляють катіонні поверхнево-активні речовини (ПАР). Тому дослідження фізико-хімічних і біофармацевтичних властивостей таких антисептиків та розробка на їх основі лікарських препаратів у формі розчинів для місцевого застосування, що можуть бути ефективними для профілактики і лікування ІПМД та ІПСШ, є актуальними і перспективними.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами.** Дисертація виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт (НДР) Державного підприємства «Державний науковий центр лікарських засобів» («Біофармацевтичні дослідження в області розробки експериментально-теоретичних основ створення нових лікарських препаратів в оптимальних лікарських формах і контроль їхньої якості»), № державної реєстрації 0198U00864 (1998-2012 рр.), перереєстрована «Розробка складу та технології препарату на основі бензалконію хлориду (БХ) для лікування та профілактики захворювань, що передаються статевим шляхом», № державної реєстрації 0112U005502, і «Розробка складу та технології антисептичного препарату на основі бензалконію хлориду для використання у хірургії», № державної реєстрації 0112U005503 (2012-2017 рр.).

**Мета і завдання дослідження.** Мета роботи – комплексне дослідження фізико-хімічних і біофармацевтичних властивостей катіонних антисептиків та фармацевтична розробка рідких лікарських засобів з БХ для місцевого застосування з метою профілактики і лікування ІПМД й ІПСШ.

Для досягнення цієї мети були поставлені такі завдання:

- проаналізувати та узагальнити дані літератури щодо ІПМД й ІПСШ та застосування для їх профілактики й лікування антисептиків, зокрема, розчинів БХ; обґрунтувати вибір напрямів досліджень;

- вивчити вплив концентрації катіонних антисептиків на поверхневий натяг їх водних розчинів і критичну концентрацію міцелоутворення (ККМ) та вплив деяких допоміжних речовин: динатрію едетату (ДНЕ), феноксіетанолу (ФЕ), натрію хлориду, натрію гідроксиду, етанолу – на ККМ і поверхнево-активні властивості катіонних ПАР; визначити густину, реологічні і піноутворюючі властивості розчинів БХ;

- дослідити можливі механізми взаємодії БХ з ФЕ та ДНЕ, що впливають на ККМ та поверхнево-активні властивості БХ у водних розчинах;

- узагальнити результати вивчення впливу фармацевтичних факторів: концентрації БХ, рН і складу допоміжних речовин – на антимікробну дію розчинів в досліджах *in vitro*, а також концентрації БХ і шляху введення на подразнювальну дію розчинів при їх аплікаціях на шкіру і слизові оболонки уретри та піхви експериментальних тварин в досліджах *in vivo*;

- здійснити фармацевтичну розробку двох препаратів, що містять БХ, у формі розчинів для місцевого застосування з метою профілактики та лікування ІПМД й ІПСШ, зокрема, експериментально обґрунтувати склади двох препаратів, дослідити фізико-хімічні властивості та узагальнити результати дослідження біологічних властивостей розроблених препаратів порівняно з деякими препаратами-аналогами, науково обґрунтувати вибір первинних пакувальних матеріалів, розробити виробничий процес, визначити мікробіологічні характеристики;

- стандартизувати показники якості препаратів, розробити методики аналізу та провести їх валідацію; розробити документацію з контролю якості, реєстраційні документи і технологічні промислові регламенти (ТПР) виробництва.

*Об'єкт дослідження* – експериментальне обґрунтування складу та технології нових готових лікарських засобів із використанням фізико-хімічних, біофармацевтичних, мікробіологічних та інших методів дослідження, а також наукове обґрунтування розроблення науково-технічної документації на лікарські засоби.

*Предмет дослідження* – вивчення фізико-хімічних і біофармацевтичних властивостей катіонних антисептиків і розробка рідких лікарських засобів з БХ для профілактики і лікування ІПМД й ІПСШ.

**Методи дослідження.** В роботі були застосовані визнані методи досліджень фізичної і колоїдної хімії, мікробіології та токсикології, а також методи досліджень, які описані в Європейській Фармакопеї (ЄФ) та Державній

Фармакопеї України (ДФУ), що забезпечило достовірність отриманих результатів та висновків. Статистичну обробку результатів експериментів проводили за ДФУ.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Розширені наукові поняття щодо впливу допоміжних речовин ДНЕ та ФЕ на поверхнево-активні, колоїдно-міцелярні, піноутворюючі та антимікробні (антибактеріальні та антифунгальні) властивості розчинів БХ. Вперше методом спінових зондів показані можливі механізми взаємодії ФЕ і ДНЕ з міцелами БХ. Проведено розробку та дослідження нових лікарських препаратів ВІРОТЕК ІНТИМ розчин для зовнішнього застосування 0,02 % та ВІРОТЕК КЛІНІК розчин для зовнішнього застосування 0,05 %. Отримано патент України на винахід № 98322 «Антисептичний засіб на основі бензалконію хлориду». Розроблено аналітичні методики для аналізу препаратів методом рідинної хроматографії, що дозволяє визначати одночасно БХ і ФЕ. Проведено валідацію аналітичних методик, результати якої доводять їх коректність.

**Практичне значення отриманих результатів.** На препарати ВІРОТЕК ІНТИМ розчин для зовнішнього застосування 0,02 % та ВІРОТЕК КЛІНІК розчин для зовнішнього застосування 0,05 % розроблено реєстраційну документацію. Наказом МОЗ України від 25.06.09 № 447 зареєстровано розроблені препарати (реєстраційні посвідчення № UA/9773/01/01 та № UA/9773/01/02 відповідно), затверджено інструкції для медичного застосування і документацію з контролю якості. Розроблено технологічні промислові регламенти (ТПР) виробництва лікарських препаратів, які впроваджені у промислове виробництво на фармацевтичній фабриці Комунального підприємства «Луганська обласна «Фармація».

Результати наукових досліджень впроваджено у навчальний процес: кафедри аптечної та промислової технології ліків Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця (акт впровадження від 10.11.2016 р.), кафедри клінічної біохімії, судово-медичної токсикології та фармації ХМАПО (акт впровадження від 14.12.2016 р.), кафедри заводської технології ліків Національного фармацевтичного університету (акт впровадження від 20.04.2016 р.), кафедри загальної фармації та безпеки ліків Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації (акт впровадження від 16.03.2016 р.); кафедри фармацевтичної технології та біофармації Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (акт впровадження від 18.01.2017 р.) та фізико-хімічної лабораторії відділу контролю якості ТОВ «Валартін Фарма» (акт впровадження від 17.12.2015 р.).

**Особистий внесок здобувача.** Безпосередньо автором здійснено інформаційно-патентний пошук і аналіз даних наукової літератури за темою дисертації. Встановлено вплив таких допоміжних речовин, як ДНЕ, ФЕ, натрію хлорид, натрію гідроксид та етанол на ККМ, поверхнево-активні, реологічні та піноутворюючі властивості розчинів БХ і показано механізми взаємодії ФЕ і ДНЕ з міцелами БХ. Узагальнено результати дослідження впливу таких фармацевтичних факторів, як концентрація БХ, рН і склад допоміжних речовин на антимікробну дію розчинів в дослідах *in vitro*, а також впливу концентрації

БХ і шляху введення розчинів на їх подразнювальну дію при аплікаціях на шкіру і слизові оболонки уретри та піхви експериментальних тварин в дослідях *in vivo*. Проведено фармацевтичну розробку 2-х препаратів з БХ у формі розчинів для зовнішнього застосування для профілактики і лікування ІПМД й ІПСШ. Стандартизовано показники якості препаратів, розроблено методики аналізів препаратів, документацію з контролю якості, реєстраційні документи і технологічні промислові регламенти.

Наукові роботи опубліковані у співавторстві з Ляпуновим М.О., Назаровою О.С., Вербовою Ю.М., Жемеровою К.Г., Дунай О.В., Мельниковою О.М., Нікітіною Н.С., Деєвою Т.В., Штанюк Є.А., Мінухіним В.В., Безуглою О.П., Мамакіним Д.Ю., Кирилюком І.А., Ляпуновим О.М. Співавторами наукових праць є науковий керівник та науковці, спільно з якими проведені дослідження та інформаційний пошук. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, дисертанту належить фактичний матеріал і основний творчий доробок. Постановка мети та завдань, обговорення результатів проведені разом з науковим керівником.

Співавторами наукових праць дисертанта захищені дисертації: Назарова О.С. «Обґрунтування і стандартизація складу та технології комбінованих препаратів на гелевій основі протизапальної та венотонічної дії», Харків, 2005; Жемерова К.Г. «Розробка та стандартизація мікробіологічних методик контролю якості і обґрунтування складу комбінованого крему антимікробної дії», Харків, 2006; Дунай О.В. «Дослідження деяких антимікробних консервантів з метою стандартизації складів м'яких лікарських засобів на гідрофобних основах», Харків, 2008; Штанюк Є. А. «Мікробіологічне обґрунтування використання мазі з діоксидином та полікомпонентної мазі з левофлоксацином для лікування ранових інфекцій», Харків, 2016; Мінухін В.В. «Мікробіологічне обґрунтування розробки препаратів для профілактики і лікування синьогнійної інфекції», Харків, 1997; Безугла О.П. «Разработка и исследование препаратов для местного лечения ран в фазе регенерации», Харків, 1996.

**Апробація результатів дисертації.** Матеріали дисертації викладено та обговорено на VII Національному з'їзді фармацевтів України (Харків, 2010), I Міжнародному конгресі «Раны и раневые инфекции» (Москва, 2012), на VIII Національному з'їзді фармацевтів України (Харків, 2016).

**Публікації.** За матеріалами даної дисертації опубліковано 11 наукових праць: 7 статей (з них 5 – у фахових наукових виданнях, рекомендованих МОН України, та 1 – у фаховому науковому закордонному виданні, 1 стаття у інших виданнях), 1 патент України на винахід, 3 тези доповідей.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація викладена на 239 сторінках машинопису, складається зі вступу, 5 розділів, висновків, списку використаних джерел, додатків. Обсяг основної частини дисертації – 162 сторінки. Робота містить 34 таблиці і 42 рисунки. Список використаних джерел містить 199 найменувань (42 – латиницею, 157 – кирилицею).

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У вступі обґрунтовано вибір теми, визначено об'єкт і предмет, а також мету і завдання досліджень, наведено методи досліджень, наукову новизну і практичну значимість отриманих результатів. Зазначено особистий внесок здобувача, назви та дати проведення наукових форумів, де відбулася апробація матеріалів дисертації, структура та обсяг дисертації, а також зв'язок роботи з науковою тематикою.

У першому розділі наведені, проаналізовані та узагальнені дані літератури й офіційної статистики, що стосуються гнійних ускладнень в хірургії та у венерології. Показано, що епідеміологічна ситуація, пов'язана з ІПМД та ІПСШ, вимагає поширення *профілактичних заходів*, зокрема, розробки і впровадження в медичну практику *нових лікарських препаратів з антисептиками* місцевої дії, до яких не розвивається резистентність мікрофлори, і які мають широкий спектр антимікробної дії відносно бактерій, грибів, найпростіших і вірусів. Наведено дані літератури, які свідчать, що значущими для сучасної медицини є *катіонні антисептики*, до яких відноситься БХ, що поєднує поверхнево-активні властивості з ефективною антисептичною дією.

У другому розділі «Об'єкти, матеріали та методи досліджень» обґрунтовано загальну методологію досліджень та етапи фармацевтичної розробки препаратів. Наведено характеристику об'єктів досліджень: катіонних антисептиків (БХ, мірамістину гідрохлориду, декаметоксину дихлориду), їх розчинів та деяких допоміжних речовин (ФЕ, ДНЕ, натрію гідроксиду, натрію хлориду, етанолу (96 %), води очищеної), а також розроблюваних препаратів і препаратів-аналогів: Хлоргексидин розчин 0,05 %, Мірамістин розчин 0,01 % і Декасан розчин 0,02 %. У розділі представлений комплекс методів досліджень, що застосовувався під час розробки препаратів.

У третьому розділі «Фізико-хімічні дослідження розчинів бензалконію хлориду» наведені результати досліджень фізико-хімічних властивостей розчинів катіонних антисептиків (БХ, мірамістину гідрохлориду, декаметоксину дихлориду, хлоргексидину біглюконату), зокрема, ізотерми поверхневого натягу залежно від їх концентрації (С) у водних розчинах; за ізотермами визначені ККМ ПАР (рис. 1).

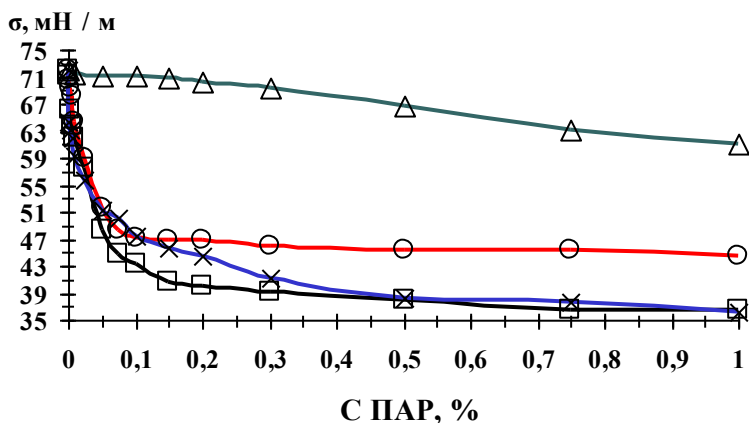


Рис. 1 Ізотерми поверхневого натягу водних розчинів:  
 □ – БХ  
 ○ – мірамістину гідрохлориду  
 Δ – хлоргексидину біглюконату  
 × – декаметоксину дихлориду

Як видно з ізотерми на рис. 1, хлоргексидину біглюконат не створює міцел і майже не виявляє поверхневої активності. БХ, мірамістину гідрохлорид і декаметоксину дихлорид мають значну перевагу перед хлоргексидину біглюконатом за поверхневою активністю. На їх ізотермах можна виділити декілька областей. Спочатку з підвищенням концентрації ПАР величини  $\sigma$  різко зменшуються, що свідчить про адсорбцію поверхнево-активних катіонів на межі розподілу фаз рідина/повітря, потім величини  $\sigma$  зменшуються повільніше; далі на графіку спостерігається залом, що відповідає ККМ, що складає в водних розчинах БХ  $\sim 0,15\%$ , мірамістину  $\sim 0,10\%$ , декаметоксину  $\sim 0,50\%$ . Після ККМ процес міцелоутворення завершується, з підвищенням вмісту БХ величини  $\sigma$  зменшуються незначно і в основному зростає кількість міцел. При низьких концентраціях, менших за ККМ ( $0,05\%$  і нижче), поверхневий натяг водних розчинів досліджуваних катіонних ПАР є високим, що може негативно вплинути на функціональні властивості рідких препаратів для зовнішнього застосування, зокрема, на змочування біологічних об'єктів. Досліджено вплив деяких допоміжних речовин на поверхневий натяг водних розчинів і ККМ БХ (рис. 2).

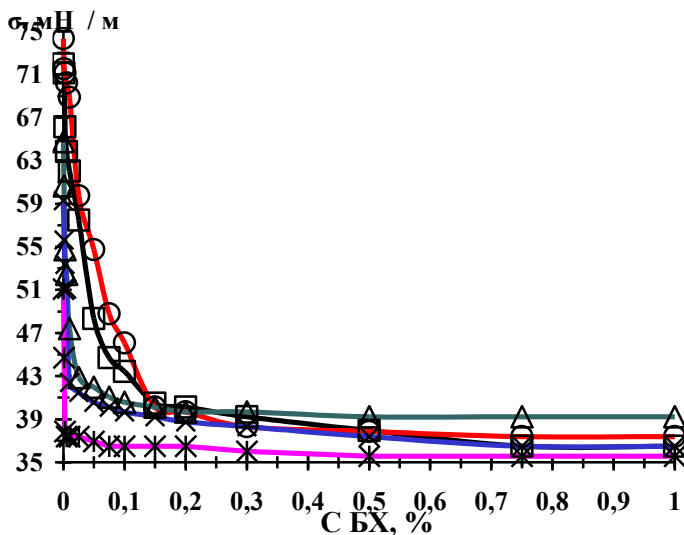


Рис. 2 Ізотерми поверхневого натягу водних розчинів БХ із різним складом допоміжних речовин:

- – БХ
- – БХ з натрію гідроксидом до рН = 7,0
- △ – БХ з 0,5 % ДНЕ
- × – БХ з 0,5 % ФЕ
- ж – БХ з 0,5 % ДНЕ, 0,5 % ФЕ та натрію гідроксидом до рН = 7,0

Показано, що натрію гідроксид майже не впливає на величину ізотерми та ККМ БХ, а натрію хлорид, ДНЕ і ФЕ знижують ККМ БХ до  $0,025\%$ ,  $0,025\%$  та  $0,01\%$  відповідно. Цей ефект найбільш виражений для розчинів, що містять разом ДНЕ і ФЕ з натрію гідроксидом (до рН = 7,0); ККМ БХ знижується до  $0,0025\%$ , а поверхневий натяг  $0,0025\%$  розчину – на  $28\text{ мН/м}$  (табл. 1). Тобто, ці допоміжні речовини істотно посилюють поверхневу активність БХ при його низьких концентраціях, що важливо для розробки препаратів антисептичної дії (рис. 2). Показано, що ККМ інших катіонних ПАР і відповідно поверхневий натяг їх водних розчинів при низьких концентраціях також знижуються під впливом натрію хлориду, ДНЕ, ФЕ, суміші ДНЕ і ФЕ.

Досліджено поверхнево-активні властивості водних розчинів БХ, а також деяких препаратів з катіонними антисептиками у формі водних розчинів: поверхневий натяг ( $\sigma$ ), міжфазний натяг з вазеліновим маслом ( $\gamma$ ), роботу



когезії ( $W_k$ ), роботу адгезії ( $W_a$ ), коефіцієнти розтікання ( $\phi$ ) та крайові кути змочування ( $\theta$ ) гідрофобної поверхні вазелінового масла (табл. 1).

Таблиця 1

### Поверхнево-активні властивості водних розчинів катіонних антисептиків

Розчин	Поверхнево-активні властивості, мН/м					$\theta, ^\circ$
	$\sigma$	$\gamma$	$W_k$	$W_a$	$\phi$	
Вода очищена	71,96	62,61	143,92	43,24	– 100,68	113,52
БХ 0,02 %	59,14	22,47	118,28	70,56	–47,72	78,87
БХ 0,05 %	48,34	14,15	96,68	68,08	–28,60	65,90
БХ 0,10 %	43,41	10,80	86,82	66,50	–20,32	57,87
БХ 0,02 % + 0,5 % ФЕ і 0,5 % ДНЕ	37,39	8,92	74,78	62,36	–12,42	48,10
БХ 0,05 % + 0,5 % ФЕ і 0,5 % ДНЕ	36,94	8,63	73,88	62,20	–11,68	46,86
Мірамістину гідрохлорид 0,01 %	64,44	28,89	128,88	69,44	–59,44	85,55
Декасан 0,02 %	41,66	15,49	83,32	60,06	–23,26	63,79
Хлоргексидину біглюконат 0,05 %	71,14	33,99	142,28	71,04	–71,24	90,08

Як видно з табл. 1, під впливом 0,5 % ФЕ і 0,5 % ДНЕ здатність 0,02 % і 0,05 % розчинів БХ до змочування та розтікання підвищується більш суттєво, ніж при підвищенні вмісту БХ до 0,10 %. Розчини БХ, що містять ці допоміжні речовини, за поверхнево-активними властивостями перевершують існуючі препарати-аналоги.

Методом спінових зондів досліджено механізм взаємодії ДНЕ і ФЕ з БХ у водних розчинах. В експерименті використовували спіновий зонд ТЕМПО, що моделює молекулу ФЕ. Спектри електронного парамагнітного резонансу (ЕПР) зонда ТЕМПО у воді і водних розчинах БХ до ККМ і після ККМ є триплетами, що свідчать про його швидке ізотропне обертання у рідкому середовищі (рис. 3А).

Часи кореляції обертальної дифузії ( $\tau_c$ ) і відповідно мікрров'язкість локального оточення зонда ТЕМПО з підвищенням вмісту БХ до ККМ включно знаходяться на одному рівні ( $\tau_{+1} \cdot 10^{11} \approx 0,82$  с,  $\tau_{-1} \cdot 10^{11} \approx 0,37$  с), при цьому ізотропна константа ( $A_N$ ) приблизно дорівнює 17,3 мТл. За параметрами спектрів ЕПР при концентраціях БХ до ККМ зонд ТЕМПО локалізований у воді. При зростанні вмісту БХ вище за ККМ величина  $A_N$  не змінюється, а величини  $\tau_c$  зонда ТЕМПО при вмісті БХ 1,0 % складають:  $\tau_{+1} \cdot 10^{11} = 10,0$  с і  $\tau_{-1} \cdot 10^{11} = 4,4$  с, тобто збільшуються більше ніж на порядок. Це обумовлено сольобілізацією зонда ТЕМПО міцелами БХ, при якій нітроксильний радикал зонда знаходиться у воді ( $A_N \approx 17,3$  мТл), а піперидинове кільце – в ядрах міцел. Чим більше сольобілізується зонд ТЕМПО з підвищенням вмісту БХ від ККМ до 1,0 %, тим більші величини  $\tau_c$  (рис. 4). При концентрації БХ біля 2 % зонд ТЕМПО повністю сольобілізований міцелами, і  $\tau_c$  перестають зростати з підвищенням вмісту БХ ( $\tau_{+1} \cdot 10^{11} = 14,9$  с, а  $\tau_{-1} \cdot 10^{11} = 6,6$  с).

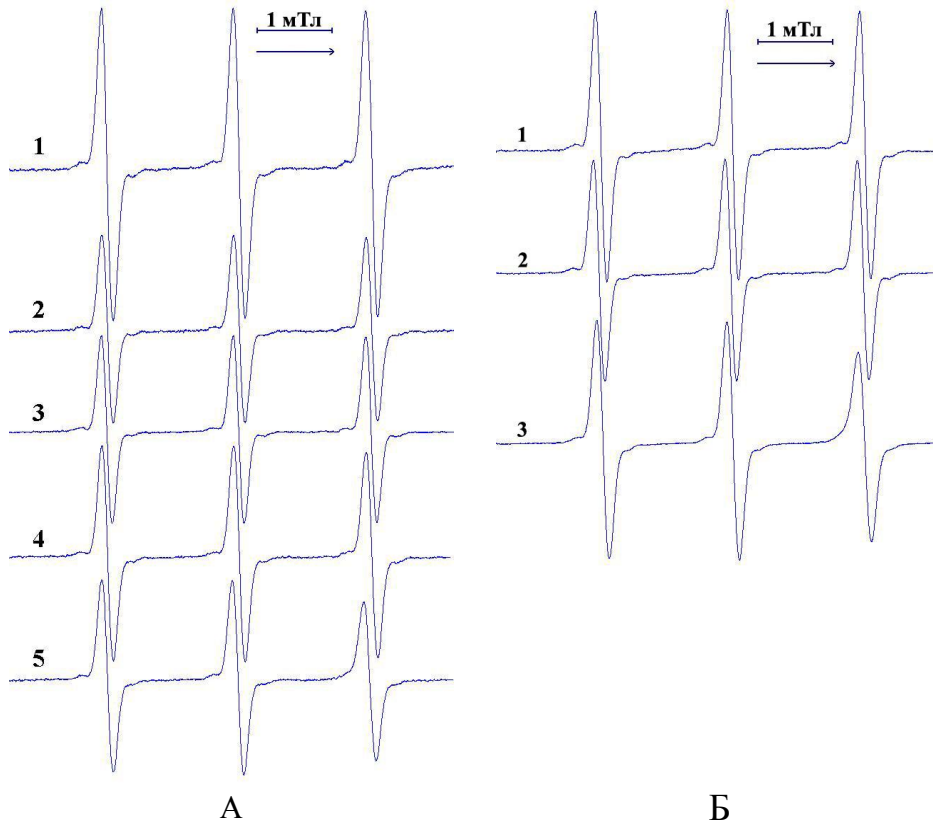


Рис. 3 Спектри ЕПР спінового зонда ТЕМПО у воді та водних розчинах, що містять різні концентрації БХ, ДНЕ і БХ разом з ДНЕ:

А: 1 – вода  
2 – 0,01 % БХ  
3 – 0,10 % БХ  
4 – 0,30 % БХ  
5 – 1,0 % БХ

Б: 1 – 0,5 % ДНЕ  
2 – 0,025 % БХ і 0,5 % ДНЕ  
3 – 0,5 % ДНЕ  
4 – 1,0 % БХ і 0,5 % ДНЕ

При підвищенні вмісту БХ після ККМ у присутності 0,5 % ДНЕ форма спектрів ЕПР не змінюється (рис. 3Б) і величини  $\tau_c$  збільшуються також тим більше, чим вища концентрація БХ, але ДНЕ сприяє більшим величинам  $\tau_c$  зонда ТЕМПО в мицелах БХ (рис. 4).

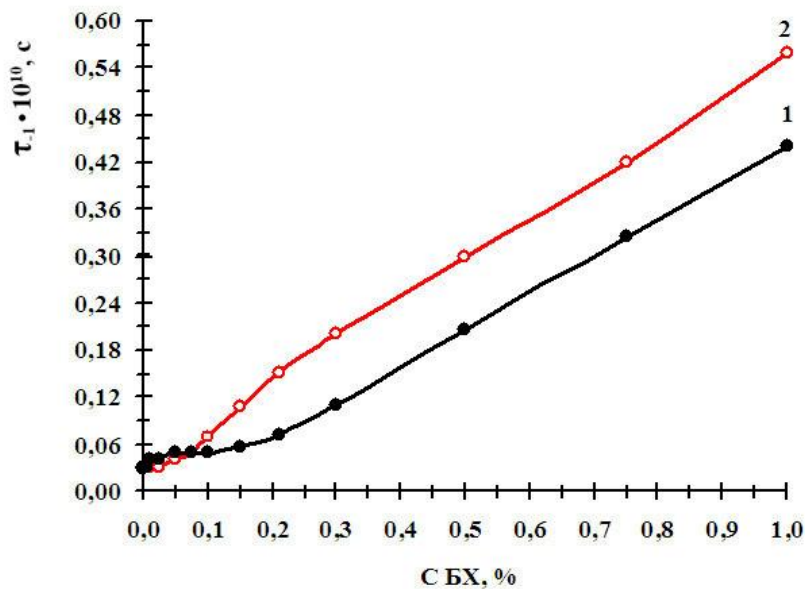


Рис. 4 Залежність часу кореляції обертальної дифузії ( $\tau_1$ ) зонда ТЕМПО в водних розчинах від концентрації БХ:  
1 – водні розчини БХ  
2 – водні розчини БХ, що містять 0,5 % ДНЕ

При вмісті БХ 1,0 % і ДНЕ 0,5 %  $\tau_{+1} \cdot 10^{11} = 13,1$  с, а  $\tau_{-1} \cdot 10^{11} = 5,6$  с, тобто в присутності 0,5 % ДНЕ  $\tau_{+1}$  і  $\tau_{-1}$  збільшуються відповідно на 31,0 % і 27,3 %, що обумовлено підвищенням щільності упаковки алкільних ланцюгів в мицелах БХ.

Можна припустити, що у водних розчинах відбувається взаємодія між іонізованими карбоксильними групами ДНЕ та катіонами БХ, яка робить ці катіони більш гідрофобними. Внаслідок цього підвищується щільність упаковки алкільних ланцюгів в міцелах БХ, зменшується ККМ і посилюється поверхнева активність БХ.

Досліджено вплив етанолу на поверхневий натяг розчинів катіонних ПАР. Показано, що при певних концентраціях етанолу катіонні ПАР перестають впливати на поверхневий натяг розчинів, який визначається лише вмістом етанолу, і, напевно, не утворюють міцел. Зазначені явища відбуваються при більш високій концентрації етанолу, якщо до розчину катіонного ПАР додають 0,5 % ДНЕ і 0,5 % ФЕ (рис. 5).

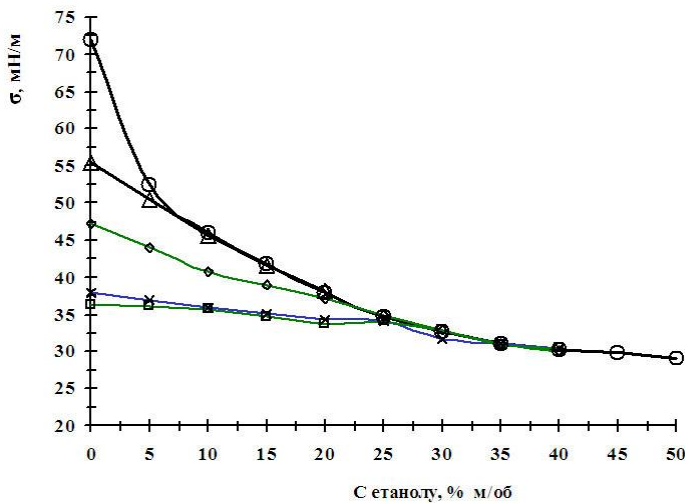


Рис. 5 Залежність поверхневого натягу (при температурі 25 °С) розчинів від концентрації (С) етанолу:

○ – бінарні системи вода – етанол  
 △ – системи вода – етанол, що містять 0,5 % ДНЕ і 0,5 % ФЕ  
 ◇ – системи вода – етанол, що містять 0,10 % мірамістину  
 × – системи вода – етанол, що містять 0,10 % мірамістину, 0,5 % ДНЕ, 0,5 % ФЕ  
 □ – системи вода – етанол, що містять 0,05 % БХ, 0,5 % ДНЕ, 0,5 % ФЕ

Встановлено, що температура від 25 °С до 45 °С практично не впливає на ККМ і поверхневий натяг водних розчинів БХ. ККМ БХ залишається на рівні 0,15 %.

При температурі 25 °С 0,02 % і 0,05 % розчини БХ за типом течії відносяться до ньютонівських рідин і є рідинами з низькою в'язкістю (табл. 2). Кінематична в'язкість розчинів зростає з вмістом БХ по різному, що, напевно, залежить від накопиченням катіонів БХ у розчині, процесів адсорбції та утворення міцел. Додавання 0,5 % ДНЕ і 0,5 % ФЕ дещо підвищує кінематичну в'язкість розчинів БХ. БХ майже не впливає на густину розчинів (табл. 2). При проходженні пухирців повітря крізь розчини БХ утворюються пухкі піни, що швидко руйнуються (табл. 3).

Таблиця 2

**Кінематична в'язкість ( $\nu$ ), динамічна в'язкість ( $\eta$ ) та густина ( $\rho$ ) рідин**

Рідина	$\nu$ , $10^{-6}$ м <sup>2</sup> /с	$\eta$ , мПа•с	$\rho$ , кг/м <sup>3</sup>
Вода очищена (Гороновский И.Т. и др., 1987)	0,89635	0,8937	997,04
Водний розчин БХ 0,02 %	0,92550	0,9226	996,90
Водний розчин БХ 0,05 %	0,92650	0,9238	997,10
Водний розчин БХ 0,02 % + 0,5 % ФЕ і 0,5 % ДНЕ	0,94800	0,9464	998,30
Водний розчин БХ 0,05 % + 0,5 % ФЕ і 0,5 % ДНЕ	0,94850	0,9475	998,90

**Властивості пін, що утворюються з розчинів БХ**

Рідина	V, см <sup>3</sup>	$\tau_{50\%}$	$\tau_{100\%}$
Водний розчин БХ 0,02 %	6,44	50 с	6 хв.
Водний розчин БХ 0,05 %	4,23	1 хв. 30 с	14 хв.
Водний розчин БХ 0,02 % + 0,5 % ФЕ і 0,5 % ДНЕ	4,11	1 хв. 15 с	15 хв.
Водний розчин БХ 0,05 % + 0,5 % ФЕ і 0,5 % ДНЕ	3,19	2 хв. 30 с	20 хв.

З підвищенням вмісту БХ об'єм піни (V) трохи зменшується (табл. 3), що пов'язано з утворенням пін з більш високим ступенем дисперсності. При цьому стабільність пін, яку характеризує час напіврозпаду ( $\tau_{50\%}$ ) і час повного розпаду ( $\tau_{100\%}$ ), збільшується (табл. 3), що, напевно, зумовлено більшим вмістом БХ у адсорбційних шарах на межі розчину з повітрям. Додавання ДНЕ і ФЕ до розчинів мало впливає на стабільність пін (табл. 3). Розчини БХ в концентраціях 0,02 % та 0,05 % не слід застосовувати як миючі засоби внаслідок слабкої здатності до утворення пін.

**У четвертому розділі «Біофармацевтичні дослідження розчинів бензалконію хлориду»** наведені результати досліджень антибактеріальної та антифунгальної активності розчинів БХ залежно від вмісту БХ і складу допоміжних речовин, а також подразнювальної дії – від вмісту БХ і шляху введення.

Методом бактерицидної кінетики встановлено, що посилення бактерицидної дії водних розчинів БХ щодо *P. aeruginosa* ATCC 9027 забезпечується за рахунок двох фармацевтичних факторів: достатньої концентрації БХ і присутності таких допоміжних речовин (ДР), як ДНЕ і ФЕ. Бактерицидна дія водних розчинів БХ на *P. aeruginosa* посилюється із збільшенням концентрації БХ від 0,01 % до 0,05 % і далі до 0,10 % залишається на постійному рівні. ДНЕ і ФЕ посилюють бактерицидну активність розчинів БХ відносно *P. aeruginosa*, що дозволяє знизити у декілька разів концентрацію БХ при тій самій ефективності бактерицидної дії. Більш значущим фактором для посилення бактерицидного ефекту розчинів БХ є ДНЕ (табл. 4).

Поєднання в розчині 0,02 % БХ і 0,5 % ДНЕ зменшує бактерицидну експозицію з 30 хв. до 30 с. Більш ефективно бактерицидна дія 0,01 % розчину БХ посилюється при сумісному використанні ДНЕ і ФЕ. Розчин мірамістину 0,01 % також виявив бактерицидну дію щодо *P. aeruginosa*, але за її ефективністю поступився розчину БХ 0,01 % з ДНЕ і ФЕ (табл. 4).

Розчин з концентрацією БХ 0,02 %, що містить 0,5 % ДНЕ і 0,5 % ФЕ, виявляє швидку бактерицидну дію (протягом 30 с) щодо грампозитивних бактерій (*S. aureus* ATCC 6538) і грамнегативних бактерій (*P. aeruginosa* ATCC 9027, *E. coli* ATCC 25922, *P. mirabilis* 73), а також дріжджоподібних грибів роду *Candida*, тобто має широкий спектр бактерицидної та фунгіцидної дії.

Кінетика бактерицидної дії розчинів відносно *P. aeruginosa* АТСС 9027

Склад розчину		КУО/мл при експозиції:					
БХ	ДР	Вихідне	30 с	5 хв.	10 хв.	15 хв.	30 хв.
0,01 %	–	$1,18 \cdot 10^7$	$4,25 \cdot 10^5$	$7,50 \cdot 10^3$	$1,88 \cdot 10^3$	$6,10 \cdot 10^2$	$2,40 \cdot 10^2$
0,02 %	–	$1,18 \cdot 10^7$	$5,90 \cdot 10^3$	10	10	10	НВ
0,05 %	–	$1,18 \cdot 10^7$	НВ*	НВ	НВ	НВ	НВ
0,10 %	–	$1,18 \cdot 10^7$	НВ	НВ	НВ	НВ	НВ
–	ДНЕ 0,5 %	$4,10 \cdot 10^6$	$6,40 \cdot 10^2$	$1,00 \cdot 10^2$	$1,40 \cdot 10^2$	$1,20 \cdot 10^2$	$1,60 \cdot 10^2$
–	ФЕ 0,5 %	$2,23 \cdot 10^7$	$2,68 \cdot 10^7$	$1,86 \cdot 10^7$	$1,14 \cdot 10^7$	$2,56 \cdot 10^7$	$3,12 \cdot 10^7$
0,01 %	ДНЕ 0,5 %	$1,18 \cdot 10^7$	$3,36 \cdot 10^3$	НВ	НВ	НВ	НВ
0,01 %	ФЕ 0,5 %	$1,18 \cdot 10^7$	$3,80 \cdot 10^2$	50	20	НВ	НВ
0,02 %	ДНЕ 0,5 %	$2,23 \cdot 10^7$	НВ	НВ	НВ	НВ	НВ
0,01 %	ДНЕ 0,5 %, ФЕ 0,5 %	$1,18 \cdot 10^7$	$3,00 \cdot 10^2$	НВ	НВ	НВ	НВ
0,02 %	ДНЕ 0,5 %, ФЕ 0,5 %	$2,23 \cdot 10^7$	НВ	НВ	НВ	НВ	НВ
0,05 %	ДНЕ 0,5 %, ФЕ 0,5 %	$2,23 \cdot 10^7$	НВ	НВ	НВ	НВ	НВ
Мірамістин 0,01 %		$3,70 \cdot 10^6$	$6,93 \cdot 10^4$	$5,00 \cdot 10^1$	НВ	НВ	НВ

Примітка. \* НВ – життєздатні клітини бактерій не виявлені (< 10 КУО/мл)

Антимікробна дія розчинів БХ, досліджена методом дифузії в густі живильні середовища, також зростає під впливом зазначених фармацевтичних факторів. Так, з підвищенням вмісту БХ збільшуються діаметри зон затримки росту мікроорганізмів (табл. 5). Але в цьому експерименті водні розчини БХ не призвели до затримки росту грамнегативних бактерій: *P. aeruginosa*, *P. mirabilis*, *E. cloacae* (табл. 5).

Розчини ДНЕ і ФЕ не затримують ріст мікроорганізмів (табл. 5), але під впливом ДНЕ зростає антимікробна дія розчинів БХ щодо грамнегативних бактерій. Достовірно більшими стають діаметри зон затримки росту *E. coli*, з'являються зони затримки росту *P. aeruginosa* і *P. mirabilis*, тобто поширюється спектр антибактеріальної дії БХ. Поєднання БХ з ДНЕ і ФЕ дає більше посилення антимікробної дії розчинів, ніж використання БХ тільки з ДНЕ, що особливо видно на прикладі *P. mirabilis* (табл. 5). Вплив ДНЕ і ФЕ на зони затримки росту розчинами БХ грампозитивних коків (*S. aureus*) і грибів (*C. albicans*) виявився меншим (табл. 5).

З ростом вмісту БХ діаметри зон затримки росту мікроорганізмів збільшуються, але використання БХ в концентрації понад 0,05 % разом з ДНЕ і ФЕ нераціонально, оскільки діаметри зон затримки росту всіх використаних штамів бактерій і грибів 0,05 % та 0,10 % розчинами БХ достовірно не відрізняються (табл. 5). Розчини БХ з 0,5 % ДНЕ і 0,5 % ФЕ мають ширший спектр антимікробної дії порівняно з препаратами *Декасан розчин 0,02 %* і

Мірамістин розчин 0,01 % (М-н 0,01 %), що не затримували ріст грамнегативних бактерій, зокрема, *P. aeruginosa* і *P. mirabilis* (табл. 5 і 6).

Таблиця 5

**Діаметри зон затримки росту тест-мікроорганізмів в дослідях *in vitro* розчинами БХ з різним складом**

Склад розчину		Діаметри зон затримки росту, мм				
БХ	ДР	<i>S. aureus</i> 1925	<i>E. coli</i> АТСС 25922	<i>P.</i> <i>aeruginosa</i> АТСС 9027	<i>P.</i> <i>mirabilis</i> 73	<i>C.</i> <i>albicans</i> АТСС 885-653
0,02 %	–	22,55±0,25	11,93±0,13	Зон немає	Зон немає	19,95±0,54
0,05 %	–	24,35±0,15	15,77±0,32	Зон немає	Зон немає	23,27±0,29
0,10 %	–	25,77±0,26	16,80±0,38	Зон немає	Зон немає	25,07±0,30
–	ДНЕ 0,5 %	Зон немає	Зон немає	Зон немає	Зон немає	Зон немає
–	ФЕ 0,5 %	Зон немає	Зон немає	Зон немає	Зон немає	Зон немає
0,02 %	ДНЕ 0,5 %	22,82±0,19	14,30±0,15	9,43±0,07	9,53±0,08	20,57±0,32
0,05 %	ДНЕ 0,5 %	25,53±0,28	16,40±0,20	10,23±0,02	10,62±0,09	24,32±0,59
0,10 %	ДНЕ 0,5 %	25,65±0,18	17,63±0,21	10,78±0,03	11,70±0,13	25,68±0,22
0,02 %	ДНЕ 0,5%, ФЕ 0,5%	<b>23,55±0,12</b>	<b>15,17±0,28</b>	<b>11,22±0,08</b>	<b>11,08±0,09</b>	<b>21,53±0,35</b>
0,05 %	ДНЕ 0,5%, ФЕ 0,5 %	<b>25,57±0,26</b>	<b>17,32±0,15</b>	<b>11,97±0,10</b>	<b>13,48±0,06</b>	<b>25,90±0,60</b>
0,10 %	ДНЕ 0,5%, ФЕ 0,5 %	25,70±0,14	17,40±0,21	11,70±0,11	13,40±0,29	25,82±0,32
Декасан 0,02 %		17,90±0,15	15,90±0,14	Зон немає	Зон немає	15,27±0,10

За спектром антимікробної дії розчини БХ з ДНЕ і ФЕ можна порівняти з препаратом *Хлоргексидин розчин 0,05 %* (ХГБ 0,05 %); за ефективністю дії щодо грампозитивних бактерій і грибів вони перевищують цей препарат, але трохи поступаються йому у разі грамнегативних бактерій (табл. 6).

За результатами досліджень методом дифузії в агар на численних штаммах бактерій і грибів підтверджено, що раціонально використовувати БХ у концентраціях 0,02 % і 0,05 % разом з 0,5 % ДНЕ і 0,5 % ФЕ (табл. 6). Ці розчини виявляють ефективну антибактеріальну дію щодо грампозитивних бактерій, деяких грамнегативних бактерій, а також ефективну антифунгальну дію щодо грибів роду *Candida* (табл. 6).

Підвищення вмісту ФЕ до 2 %, при якому ФЕ застосовують як антисептик, а також введення 0,9 % натрію хлориду або етанолу в концентраціях від 5 % до 30 % не впливає на зони затримки росту *P. aeruginosa* (табл. 7), тобто є недоцільним.

Таблиця 6

**Діаметри зон затримки росту бактерій та грибів в досліді *in vitro*  
0,02 % і 0,05 % розчинами БХ, що містять 0,5 % ДНЕ і 0,5 % ФЕ**

Тест-мікроорганізм	Діаметри зон затримки росту, мм			
	БХ 0,02 %	БХ 0,05 %	М-н 0,01 %	ХГБ 0,05 %
<i>S. aureus</i> ATCC 6538 P	19,42±0,07	21,30±0,04	11,72±0,07*	17,28±0,07*
<i>S. aureus</i> 1925	20,30±0,11	21,92±0,06	11,93±0,07*	17,82±0,05*
<i>S. aureus</i> 47	20,30±0,05	22,53±0,05	11,37±0,04*	17,90±0,06*
<i>S. saprophyticus</i> ATCC 15305	21,02±0,10	22,53±0,05	11,45±0,04*	17,83±0,09*
<i>S. epidermidis</i> MB	16,60±0,06	19,83±0,10	10,62±0,06*	19,87±0,12*
<i>S. faecalis</i> № 6783	13,78±0,05	16,50±0,08	10,17±0,06*	14,07±0,10*
<i>M. luteus</i> ATCC 9341	22,58±0,10	25,12±0,09	13,58±0,08*	20,43±0,04*
<i>B. cereus</i> ATCC 10702	16,93±0,08	19,28±0,05	9,58±0,05*	15,15±0,10*
<i>C. xerosis</i> 1911	21,45±0,13	24,63±0,08	11,68±0,11*	19,10±0,10*
<i>E. coli</i> ATCC 25922	16,07±0,08	16,65±0,06	Зон немає	17,47±0,17*
<i>P. vulgaris</i> HX 19 № 222	10,27±0,04	12,52±0,10	Зон немає	14,10±0,07*
<i>P. mirabilis</i> 73	11,23±0,06	13,55±0,04	Зон немає	14,53±0,12*
<i>E. cloacae</i> A-186	11,07±0,05	11,88±0,05	Зон немає	12,97±0,06*
<i>K. pneumoniae</i> K-7 NCTC 9127	22,22±0,08	22,72±0,07	Зон немає	20,88±0,08*
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 9027	11,33±0,04	12,08±0,06	Зон немає	13,38±0,07*
<i>P. aeruginosa</i> «Тесаков»	12,07±0,08	13,37±0,06	Зон немає	15,60±0,06*
<i>C. albicans</i> ATCC 885-653	15,90±0,06	18,15±0,06	10,28±0,07*	13,03±0,07*
<i>C. tropicalis</i> ВКПГ-547/У-1003	14,88±0,06	17,20±0,08	10,20±0,03*	12,75±0,11*
<i>C. parapsilosis</i> ВКПГу-488/10	17,80±0,09	21,57±0,08	11,03±0,08*	16,07±0,10*
<i>C. neoformans</i> ВКПГ-881/ВКМУ-753	36,80±0,12	44,67±0,10	18,02±0,05*	34,08±0,09*

Примітка. \* – P < 0,05 відносно досліджуваного розчину.

Таблиця 7

**Склад розчинів, що містять 0,05 % БХ, та діаметри зон затримки росту  
*Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 цими розчинами в досліді *in vitro***

Компоненти	Кількісний склад розчинів					
	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4	№ 5	№ 6
БХ	0,05 г	0,05 г	0,05 г	0,05 г	0,05 г	0,05 г
ДНЕ	0	0	0,50 г	0,50 г	0,50 г	0,50 г
ФЕ	0	0	0,50 г	2,00 г	0,50 г	0,50 г
Етанол (96 %)	0	0	0	5,00 г	10,0 г	30,0 г
NaOH	0	0	до pH 7,0			
Натрію хлорид	0	0,90 г	0	0	0	0
Вода	до 100,0 мл					
Тест-штам	D, мм					
<i>P. aeruginosa</i>	9,30±0,07	9,23±0,03	13,32±0,09	13,98±0,18	13,33±0,16	13,15±0,11

Подразнювальну дію при місцевому застосуванні розчинів БХ досліджено при відповідних шляхах введення залежно від такого фармацевтичного фактора, як вміст БХ (при наявності у розчині 0,5 % ФЕ і 0,5 % ДНЕ і при рН = 6,5). Показано, що вміст БХ є важливим фармацевтичним фактором щодо подразнювальної дії; на відміну від 0,10 % розчину БХ при одноразових аплікаціях на шкіру кроликів і експозиції 24 години 0,05 % розчин БХ не виявив подразнювальної дії. В дослідях на кроликах не виявили подразнювальної дії при одноразовому введенні у піхву та уретру 0,05 % і 0,02 % розчини БХ відповідно. В дослідях на щурах при тривалому застосуванні 0,05 % розчин БХ при нашкірних аплікаціях та введенні у піхву і 0,02 % розчин БХ при введенні в уретру самців і самок також не виявили подразнювальної дії.

**У п'ятому розділі «Фармацевтична розробка, стандартизація і дослідження властивостей препаратів бензалконію хлориду у формі розчинів»** обґрунтовано склад лікарських препаратів, наведено результати досліджень їх фізико-хімічних властивостей і узагальнення біологічних властивостей, результати досліджень щодо пакувальних матеріалів, розробки виробничого процесу, мікробіологічних характеристик, розробки та валідації аналітичних методик і стандартизації показників якості.

За результатами комплексних досліджень, наведених в розділах 3 і 4, розроблено склади препаратів з БХ – ВІРОТЕК ІНТИМ розчин для зовнішнього застосування 0,02 % і ВІРОТЕК КЛІНІК розчин для зовнішнього застосування 0,05 % (табл. 8).

Розроблено методики ідентифікації та кількісного визначення БХ і ФЕ в препаратах методом ВЕРХ. Методом ВЕРХ показано хімічну сумісність компонентів препаратів. За результатами валідаційних досліджень підтверджена коректність методик ідентифікації та кількісного визначення БХ і ФЕ в препаратах методом ВЕРХ. На препарати розроблено таку нормативну документацію, як методи контролю якості (МКЯ), де стандартизовано їх показники якості.

Таблиця 8

## Склад лікарських засобів

Компоненти	Кількість, г/100 г	
	ВІРОТЕК ІНТИМ	ВІРОТЕК КЛІНІК
Бензалконію хлорид (у перерахунку на 100 % безводну речовину)	0,020	0,050
Феноксіетанол (у перерахунку на 100 % речовину)	0,500	0,500
Динатрію едетат (трилон Б)	0,500	0,500
Натрію гідроксид	0,035 до рН (6,5±0,5)	0,035 до рН (6,5±0,5)
Вода очищена	до 100,000	до 100,000



Досліджено деякі фізико-хімічні властивості препаратів і узагальнено результати досліджень їх біологічних властивостей. За такими властивостями, як рН, густина, в'язкість, тип течії, осмоляльність, поверхневий натяг, крайові кути змочування та коефіцієнти розтікання, а також за такими біологічними властивостями, як ефективність і спектр антимікробної дії при відсутності подразнювальної дії на шкіру та слизові оболонки обидва препарати відповідають показанням до застосування.

За результатами досліджень сумісності, стабільності й функціональних властивостей для препаратів ВІРОТЕК ІНТИМ розчин 0,02 % і ВІРОТЕК КЛІНІК розчин 0,05 % обрані первинні пакувальні матеріали: поліетиленові флакони з крапельницею і поліетиленові флакони з насосом-дозатором й розпилювачем відповідно. Встановлено, що при зберіганні препаратів не відбувається сорбції БХ і ФЕ на пакувальних матеріалах, які не виділяють у препарати домішки (табл. 9, рис. 6).

Таблиця 9

### Результати аналізів препаратів після зберігання у флаконах з поліетилену

Препарат, серія	Термін зберігання, дата аналізу	Речовини, що аналізують	Вміст речовини, мг/г		
			Скло, 25 °С	Поліетилен	
				25 °С	40 °С
ВІРОТЕК ІНТИМ; с. 1А0508	Вихідний аналіз	БХ	0,21		
		ФЕ	4,98		
	Аналіз через 3 місяці	БХ	0,22	0,21	0,21
		ФЕ	5,05	5,06	4,97
ВІРОТЕК КЛІНІК; с. 1В0508	Вихідний аналіз	БХ	0,50		
		ФЕ	5,10		
	Аналіз через 3 місяці	БХ	0,51	0,51	0,51
		ФЕ	5,08	5,14	5,10

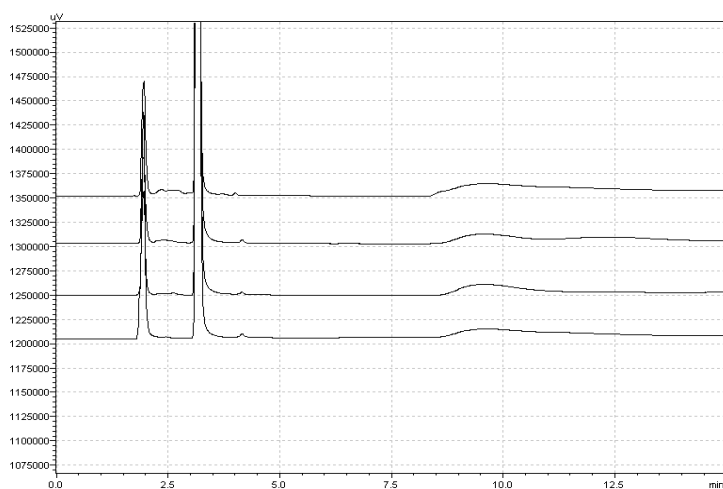


Рис. 6 Хроматограми препаратів після зберігання у поліетиленових флаконах при температурі (25±2) °С протягом 34 місяців (зверху вниз):

- ВІРОТЕК КЛІНІК після виготовлення
- ВІРОТЕК ІНТИМ після виготовлення
- ВІРОТЕК КЛІНІК після зберігання
- ВІРОТЕК ІНТИМ після зберігання

Встановлена задовільна однорідність дозування розчинів. Показано, що в аерозольному струмені препарату ВІРОТЕК КЛІНІК розчин 0,05 % відсутня респірабельна фракція часток з розмірами 10 мкм та менше (рис. 7).

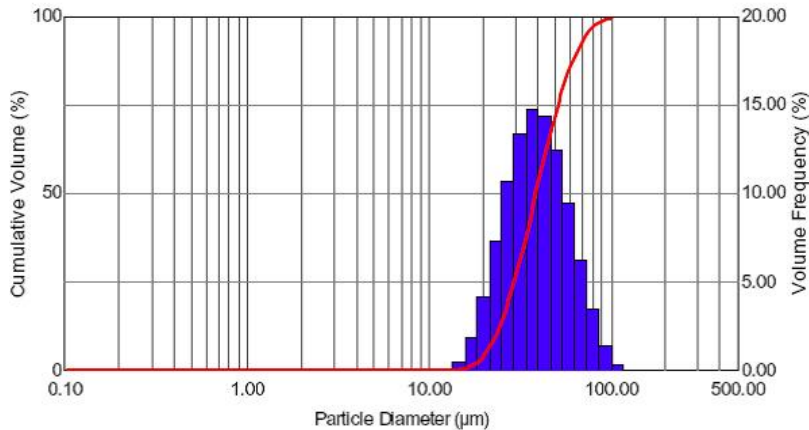


Рис. 7 Розподіл часток за розмірами в аерозольному струмені препарату VIROTEK КЛІНІК розчин 0,05 %

Обґрунтовано виробничі процеси для препаратів VIROTEK ІНТИМ розчин 0,02 % та VIROTEK КЛІНІК розчин 0,05 %, що відтворені в умовах промислового підприємства і складаються з таких стадій:

- Стадія 1. Приготування 10 % розчину натрію гідроксиду,
- Стадія 2. Приготування розчину нерозфасованого,
- Стадія 3. Фасування розчину у флакони,
- Стадія 4. Упаковка та маркування готової продукції.

За результатами визначення рН, вимивання домішок і кількісного визначення БХ та ФЕ в розчинах обрано придатний матеріал для фільтрації на стадії 2 – фільтр патронний фірми «Pall» Fluorodine® II Hydrophilic PVDF Filter Cartridges (AB\*DBL7PH4 (0,45) з фільтруючим матеріалом полівініліденфторидом (табл. 10).

Таблиця 10

**Результати аналізів препарату VIROTEK КЛІНІК розчин 0,05 % до фільтрування і після фільтрування крізь різні фільтри**

Фільтр	Порція фільтрату	Вміст речовин, мг/г	
		ФЕ	БХ
Норма за специфікацією		від 4,75 до 5,25	від 0,475 до 0,525
–	Перед фільтрацією	5,03	0,49
Durapore	Перші 10 мл	5,04	0,46 (–6,1 %)
	Останні 10 мл	5,11	0,46 (–6,1 %)
Pall	Перші 10 мл	5,17	0,40 (–18,4 %)
	Останні 10 мл	5,13	0,48 (–2,0 %)
Asypor	Перші 10 мл	5,04	0,36 (–26,5 %)
	Останні 10 мл	5,02	0,44 (–10,2 %)

Оскільки розроблені препарати є нестерильними лікарськими засобами, досліджено ефективність антимікробних консервантів і показано, що для обох препаратів вона відповідає вимогам критерію А ДФУ (5.1.3). що забезпечує відповідність їх мікробіологічної чистоти при зберіганні вимогам специфікації.

## ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

У дисертації на підставі даних літератури, результатів фізико-хімічних і біофармацевтичних досліджень наведено теоретичне узагальнення проблеми фармацевтичної розробки рідких лікарських засобів для місцевого застосування з катіонними антисептиками для профілактики і лікування ППДМ й ППСШ, що мають широкий спектр антимікробної дії, виражені поверхнево-активні властивості та є безпечними для пацієнтів і медичного персоналу. За сучасною методологією проведено фармацевтичну розробку і стандартизацію двох препаратів з БХ, які зареєстровані МОЗ України і впроваджені в промислове виробництво й медичну практику. Результати роботи можуть бути використані в різних областях медицини і при фармацевтичній розробці препаратів в інших лікарських формах.

1. На підставі аналізу джерел наукової літератури показано, що з огляду на актуальність профілактики та лікування ППДМ і ППСШ, а також на особливості сучасної інфекції та її епідеміологію необхідна розробка та впровадження в медичну практику розчинів для зовнішнього застосування з катіонними антисептиками. На прикладі БХ показані переваги цієї катіонної ПАР, а також її недоліки, пов'язані з обмеженим спектром антибактеріальної дії, слабкою поверхневою активністю при низьких концентраціях та подразнювальною дією при високому вмісті. Визначена необхідність створення препаратів з БХ без цих недоліків.

2. Досліджено вплив деяких допоміжних речовин на поверхнево-активні властивості та ККМ декількох катіонних антисептиків. Показано, що катіонні ПАР мають перевагу над хлоргексидину біглюконатом за поверхневою активністю, але втрачають її при концентраціях, нижчих за ККМ. Встановлено, що натрію хлорид, а також ДНЕ та ФЕ знижують ККМ катіонних ПАР і поверхневий натяг їх водних розчинів в області низьких концентрацій, значущих для препаратів антисептичної дії, а натрію гідроксид майже не впливає на ці показники. Під впливом ДНЕ і ФЕ здатність водних розчинів БХ до змочування та розтікання підвищується більш суттєво, ніж при підвищенні концентрації БХ. В розчинах етанолу, що мають здатність до змочування та розтікання, катіонні ПАР не утворюють міцел і не впливають на поверхневий натяг, який визначається вмістом етанолу.

3. Методом спінових зондів досліджено механізм впливу ФЕ і ДНЕ на поверхнево-активні та колоїдно-міцелярні властивості водних розчинів БХ. Показано, що ФЕ, напевно, частково сольобілізується міцелами БХ, а ДНЕ підвищує щільність упаковки алкільних ланцюгів у міцелах, можливо, завдяки утворення солі з катіоном бензалконію. Це посилює гідрофобні властивості катіонів і міцел БХ, що приводить до зниження ККМ і поверхневого натягу розчинів при малих концентраціях БХ.

4. Досліджено деякі фізико-хімічні властивості водних розчинів БХ, зокрема, тип течії, в'язкість, густину, здатність до утворення та стабілізації пін. Показано, що розчини БХ в малих концентраціях є ньютонівськими рідинами з низькою динамічною та кінематичною в'язкістю, яка підвищується з вмістом

БХ і залежить від накопиченням катіонів БХ у розчині, процесів адсорбції та утворення міцел. Додавання ДНЕ і ФЕ дещо підвищує кінематичну в'язкість розчинів БХ. Показано, що розчини БХ в концентраціях 0,02 % та 0,05 % мають слабку здатність до утворення піни.

5. Узагальнено результати вивчення впливу фармацевтичних факторів на біологічні властивості розчинів БХ. Показано, що ДНЕ і ФЕ в дослідях *in vitro* посилюють бактерицидну дію розчинів БХ відносно *P. aeruginosa*, що дозволяє знизити у декілька разів концентрацію БХ. Більш значущим фармацевтичним фактором для посилення бактерицидного ефекту є ДНЕ або його поєднання з ФЕ. Розчин з вмістом БХ 0,02 %, ДНЕ 0,5 % і ФЕ 0,5 % має широкий спектр бактерицидної та фунгіцидної дії, виявляючи швидку та ефективну бактерицидну дію відносно грампозитивних і грамнегативних бактерій а також дріжджоподібних грибів роду *Candida*.

6. За результатами досліджень методом дифузії в густі живильні середовища показано, що спектр антимікробної дії водних розчинів БХ поширюється відносно таких грамнегативних бактерій, як *P. aeruginosa*, *P. mirabilis*, *E. cloacae* за наявності в їх складі ДНЕ і ФЕ, а ефективність антимікробної дії в основному підсилюється зі збільшенням концентрації ДНЕ. Зміна рН розчинів БХ, включення у розчини БХ 0,9 % натрію хлориду та 10-30 % етанолу (96 %) практично не впливає на зони затримки росту бактерій, зокрема, *P. aeruginosa*.

7. За результатами досліджень в дослідях *in vivo* на експериментальних тваринах показано, що важливим фармацевтичним фактором щодо подразнювальної дії є концентрація БХ у водних розчинах. На відміну від 0,10 % розчину БХ при одноразових аплікаціях на шкіру кроликів і експозиції 24 години 0,05 % розчин БХ не виявив подразнювальної дії. В дослідях на кроликах не виявили подразнювальної дії при одноразовому введенні у піхву і уретру відповідно 0,05 % і 0,02 % розчини БХ. При тривалому експерименті в дослідях на щурах 0,05 % розчин БХ при нашкірних аплікаціях і введенні у піхву і 0,02 % розчин БХ при введенні в уретру самців і самок також не виявили подразнювальної дії.

8. За сучасною методологією здійснено фармацевтичну розробку двох препаратів з БХ ВІРОТЕК ІНТИМ розчин для зовнішнього застосування 0,02 % і ВІРОТЕК КЛІНІК розчин для зовнішнього застосування 0,05 %. Експериментально обґрунтовано склад препаратів, досліджені їх фізико-хімічні властивості та узагальнені біологічні властивості, що свідчать про переваги над препаратами-аналогами, науково обґрунтовано вибір первинних пакувальних матеріалів, розроблено виробничий процес, досліджено мікробіологічні характеристики препаратів, зокрема, ефективність антимікробних консервантів, що відповідає вимогам критерію А.

9. Стандартизовані показники якості зазначених препаратів і розроблені методики їх аналізу; узагальнено результати валідації методик ідентифікації і кількісного визначення БХ і ФЕ, що підтверджують їх коректність. На препарати складено реєстраційне дос'є, документація з контролю якості та ТІП

виробництва. Препарати зареєстровані МОЗ України і впроваджені в промислове виробництво й медичну практику, зокрема, для профілактики і лікування ІПСШ та ІПМД.

10. Наукова новизна досліджень підтверджена патентом України на винахід № 98322 від 10.05.2012. Результати дисертаційної роботи впроваджено у навчальний процес медичних та фармацевтичних закладів України.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

### Статті у фахових виданнях

1. Розробка та валідація методики кількісного визначення бензалконію хлориду і феноксіетанолу у препаратах «Віротек» / О. С. Назарова, О. В. Пуртов, М. О. Ляпунов, Ю. М. Вербова // *Фармаком.* – 2009. – № 3. – С. 33–40. *(Особистий внесок – участь в плануванні експерименту, узагальненні результатів, підготовці статті).*

2. Ляпунов, Н. А. Исследование поверхностно-активных и коллоидно-мицеллярных свойств бензалкония хлорида / Н. А. Ляпунов, А. В. Пуртов // *Фармаком.* – 2009. – № 4. – С. 54-59. *(Особистий внесок – участь в плануванні і проведенні експериментальних досліджень, обробці результатів та підготовці статті).*

3. Дослідження впливу деяких допоміжних речовин на антимікробну дію бензалконію хлориду / М. О. Ляпунов, К. Г. Жемерова, О. В. Пуртов, О. В. Дунай, О. М. Мельникова // *Фармаком.* – 2010. – № 1. – С. 47–55. *(Особистий внесок – участь в плануванні експерименту, виготовленні експериментальних зразків, узагальненні результатів та підготовці статті).*

4. Вплив деяких біофармацевтичних факторів на властивості водних розчинів бензалконію хлориду / М. О. Ляпунов, О. В. Пуртов, Н. С. Нікітіна, Т. В. Деева, О. В. Дунай // *Клінічна фармація.* – 2010. – Т. 14. – № 2. – С. 42–48. *(Особистий внесок – участь в плануванні і проведенні експерименту, виготовленні зразків розчинів, узагальненні результатів та підготовці статті).*

5. Ляпунов, М.О. Оптимізація властивостей розчинів катіонних антисептиків для зовнішнього застосування як лікарської форми / М. О. Ляпунов, О. В. Пуртов, О. В. Дунай // *Фармаком.* – 2012. – № 3. – С. 70–77. *(Особистий внесок – участь в плануванні експерименту, виготовленні експериментальних зразків, узагальненні результатів та підготовці статті).*

6. Ляпунов, Н.А. Поверхностно-активные, коллоидно-мицеллярные и антибактериальные свойства некоторых катионных антисептиков / Н. А. Ляпунов, А. В. Пуртов, Е. В. Дунай // *Фармація.* – 2013. – № 4. – С. 44–47. *(Особистий внесок – участь в плануванні і проведенні експерименту, узагальненні результатів та підготовці статті).*

### Патент

7. Пуртов О. В., Мамакін Д. Ю., Ляпунов М. О. Антисептичний засіб на основі бензалконію хлориду: пат. № 98322 України: МПК<sup>51</sup> А61К 9/08, А61К

31/14, А61L 2/16, А61L 2/18, А61Р 31/02, А61Р 17/02, А61Р 15/18. № а 2009 09056; заявл. 01.09.2009; опубл. 10.05.2012, Бюл. № 9. *(Особистий внесок – участь в патентно-інформаційному пошуку, плануванні експерименту, узагальненні результатів та оформленні заявки на винахід).*

#### **Наукові статті в інших виданнях**

8. Сучасні проблеми та перспективи профілактики і лікування інфекційних ранових ускладнень (Огляд літератури) / Є. А. Штанюк, В. В. Мінухін, М. О. Ляпунов, О. П. Безугла, О. В. Пуртов // *Експериментальна і клінічна медицина.* – 2015. – № 1 (66). – С. 68–73. *(Особистий внесок – участь в інформаційному пошуку та узагальненні даних літератури).*

#### **Тези доповідей**

9. Разработка препаратов бензалкония хлорида / Н. А. Ляпунов, А. В. Пуртов, Е. Г. Жемерова, Е. В. Дунай, Е. С. Назарова. *Фармація України. Погляд у майбутнє:* матеріали VII Національного з'їзду фармацевтів України, Харків, 15-17 вересня 2010 р. – Х., 2010. – Т. 1. – С. 511. *(Особистий внесок – участь у плануванні і проведенні експериментальних досліджень, обробці і узагальненні результатів та підготовці матеріалів).*

10. Разработка препаратов с катионными антисептиками / Н. А. Ляпунов, А. В. Пуртов, Е. П. Безуглая, Е. Г. Жемерова. *Раны и раневые инфекции:* Материалы I Международного конгресса, Москва 11-13 октября 2012 г. Москва, 2012. – С. 210-212. *(Особистий внесок – участь в проведенні експериментальних досліджень і узагальненні результатів стосовно розчинів з катионними антисептиками, а також підготовці тез доповіді).*

11. Исследование мицеллообразования и структуры мицелл в растворах бензалкония хлорида методом спиновых зондов / Н. А. Ляпунов, Е. П. Безуглая, А. В. Пуртов, А. Н. Ляпунов, И. А. Кирилюк. *Фармація XXI сторіччя: тенденції та перспективи:* матеріали VIII Національного з'їзду фармацевтів України, Харків, 13-16 вересня 2016 р. Харків, 2016. – Т. 1. – С. 385-386. *(Особистий внесок – участь в проведенні експериментальних досліджень з зондом ТЕМПО, узагальненні результатів та підготовці матеріалів).*

#### **АНОТАЦІЯ**

**Пуртов О.В. Фармацевтична розробка та дослідження рідких лікарських засобів з бензалконію хлоридом.** – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація. – Національний фармацевтичний університет, Харків, 2017.

Дисертаційна робота присвячена комплексним дослідженням фізико-хімічних і біофармацевтичних властивостей водних розчинів бензалконію хлориду (БХ) порівняно з деякими іншими катионними антисептиками, а також фармацевтичній розробці двох лікарських препаратів у формі розчинів з різним вмістом БХ.

Виявлено, що динатрію едетат (ДНЕ) і феноксіетанол (ФЕ) знижують критичні концентрації міцелоутворення катіонних поверхнево-активних речовин (ПАР), зокрема, БХ, що суттєво знижує поверхневий натяг при малих концентраціях ПАР в водних розчинах. Методом спінових зондів показано, що це, можливо, обумовлено частковою солюбілізацією ФЕ міцелами і утворенням солі ДНЕ з катіонами бензалконію, що посилює гідрофобні властивості цих катіонів і міцел.

Показано, що водні розчини БХ – ньютонівські рідини з низькою густиною і в'язкістю, яка залежить від вмісту БХ; мають слабку здатність до утворення піни.

В досліджах *in vitro* встановлено, що під впливом ДНЕ і ФЕ спектр антимікробної дії розчинів БХ розширюється, зокрема, щодо грамнегативних бактерій, а її ефективність зростає, що дозволяє застосовувати БХ в малих концентраціях і надає його розчинам переваги перед препаратами з іншими катіонними антисептиками. Зниження завдяки ДНЕ і ФЕ вмісту БХ в розчинах усуває їх подразнювальну дію при нашкірних аплікаціях, введенні в піхву і уретру експериментальних тварин.

За сучасною методологією проведено фармацевтичну розробку двох препаратів з БХ у формі розчинів для зовнішнього застосування. Розроблено методики аналізу, проведено їх валідацію та стандартизовано показники якості препаратів. Досліджено фізико-хімічні властивості препаратів і узагальнено їх біологічні властивості. Для препаратів обрано первинну упаковку, розроблено виробничий процес, досліджено мікробіологічні характеристики. На препарати складено реєстраційне досьє, вони зареєстровані МОЗ України і впроваджені в виробництво.

**Ключові слова:** бензалконію хлорид, катіонний антисептик, поверхневий натяг, антимікробна дія, подразнювальна дія, лікарський препарат, фармацевтична розробка.

## АННОТАЦІЯ

**Пуртов А.В. Фармацевтическая разработка и исследование жидких лекарственных средств с бензалкония хлоридом. – Рукопись.**

Диссертация на соискание учёной степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.01 – технология лекарств, организация фармацевтического дела и судебная фармация. – Национальный фармацевтический университет, Харьков, 2017.

Диссертационная работа посвящена комплексным исследованиям физико-химических и биофармацевтических свойств (влиянию фармацевтических факторов на эффективность антимикробного действия и раздражающее действие) водных растворов бензалкония хлорида (БХ) сравнительно с растворами некоторых других катионных антисептиков, а также фармацевтической разработке двух лекарственных препаратов в форме растворов с разным содержанием БХ, которые имеют широкий спектр антимикробного действия, выраженные поверхностно-активные свойства и

являются безопасными для пациентов и медицинского персонала.

По изотермам поверхностного натяжения установлено, что динатрия эдетат (ДНЭ) и феноксиэтанол (ФЭ) уменьшают критические концентрации мицеллообразования (ККМ) БХ и других катионных поверхностно-активных веществ (ПАВ), что существенно понижает поверхностное натяжение водных растворов при низких концентрациях катионных ПАВ. Исследованы поверхностно-активные свойства водных растворов БХ, а также некоторых препаратов с катионными антисептиками в форме водных растворов: поверхностное натяжение, межфазное натяжение на границе с вазелиновым маслом, работа когезии, работа адгезии, коэффициенты растекания и краевые углы смачивания гидрофобной поверхности вазелинового масла. Показано, что под влиянием 0,5 % ФЭ и 0,5 % ДНЭ способность 0,02 % и 0,05 % растворов БХ к смачиванию и растеканию повышается более существенно, чем при повышении содержания БХ до 0,10 %. Растворы БХ, содержащие эти вспомогательные вещества, более поверхностно активны, чем препараты-аналоги.

Методом спиновых зондов исследован механизм взаимодействия ДНЭ и ФЭ с БХ в водных растворах с использованием зонда ТЕМПО, моделирующего молекулу ФЭ. По параметрам спектров электронного парамагнитного резонанса установлено, что зонд ТЕМПО (как, видимо, и ФЭ) частично сольбилизируется мицеллами БХ, что уменьшает их гидрофильность. Под влиянием ДНЭ увеличивается плотность упаковки алкильных цепочек в мицеллах БХ. Можно предположить, что в водных растворах происходит взаимодействие между ионизированными карбоксильными группами ДНЭ и катионами БХ, которое делает эти катионы более гидрофобными. Вследствие этого уменьшается ККМ и поверхностное натяжение растворов БХ.

Показано, что при определённых концентрациях этанола катионные ПАВ, видимо, не образуют мицелл, поскольку перестают влиять на поверхностное натяжение растворов, которое определяется только содержанием этанола. Температура от 25 °С до 45 °С не влияет на ККМ и поверхностное натяжение водных растворов БХ.

Установлено, что водные 0,02 % и 0,05 % растворы БХ – ньютоновские жидкости с низкой плотностью и вязкостью, которая зависит от содержания БХ; эти растворы имеют слабую способность к образованию и стабилизации пены.

В опытах *in vitro* показано, что под влиянием ДНЭ и ФЭ усиливается бактерицидное действие БХ на *Pseudomonas aeruginosa*. Раствор, содержащий 0,02 % БХ, 0,5 % ДНЭ и 0,5 % ФЭ, оказывает быстрое бактерицидное действие на грамположительные и грамотрицательные бактерии, а также грибы рода *Candida*. По результатам исследований методом диффузии в плотные питательные среды спектр антимикробного действия растворов БХ в присутствии ДНЭ и ФЭ расширяется, а его эффективность возрастает особенно в отношении грамотрицательных бактерий, в частности, рода *Pseudomonas* и рода *Proteus*. Это позволяет применять БХ в низких концентрациях и обеспечивает его растворам преимущества по сравнению с препаратами в



форме растворов, которые содержат другие катионные антисептики. Снижение содержания БХ в растворах, благодаря наличию в них ДНЭ и ФЭ, устраняет раздражающее действие водных растворов БХ при накожных аппликациях, введении во влагалище и уретру экспериментальных животных.

Осуществлена фармацевтическая разработка двух препаратов с БХ в форме растворов для наружного применения. Разработаны методики анализа, проведена их валидация и стандартизованы показатели качества препаратов. Исследованы физико-химические свойства препаратов и обобщены их биологические свойства; выбрана первичная упаковка, разработан производственный процесс и исследованы микробиологические характеристики. На препараты составлено регистрационное досье, они зарегистрированы МЗ Украины и внедрены в производство.

**Ключевые слова:** бензалкония хлорид, катионный антисептик, поверхностное натяжение, антимикробное действие, раздражающее действие, лекарственный препарат, фармацевтическая разработка.

## SUMMARY

**Purtov O.V. Pharmaceutical development and investigation of liquid medicinal products with benzalconium chloride.** – The manuscript.

The thesis for Candidate's Degree in Pharmacy by specialty 15.00.01 – technology of drugs, organization of pharmaceutical business and forensic pharmacy. – National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2017.

The thesis concerns complex investigations of some physicochemical and biopharmaceutical properties of water solutions of benzalconium chloride (BC) in comparison to some other cationic antiseptics as well as pharmaceutical development of two medicinal products in the form of topical solutions which contain BC at different concentrations.

It has been established that disodium edetate (DSE) and phenoxyethanol (PE) reduce critical micelle concentrations of cationic surfactants (CS), in particular, benzalconium chloride, resulting to substantial decrease of surface tension at low concentrations of CS in aqueous solutions. By the spin label method it has been shown that this is probably due to partial solubilization of PE by micelles and due to the formation salt between DSE and benzalconium cations, resulting an enhancement of hydrophobic properties of these cations and the micelles.

It has been shown that BC solutions are Newtonian liquids with low density and viscosity, which depends on BC concentration; they have weak ability for foam forming.

It has been found by *in vitro* experiments that the spectrum of antimicrobial action of BC solutions expands, in particular regarding to gram-negative bacteria, and its efficiency enhances provided the influence of DSE and PE, which allows the use of BC in low concentrations and gives the advantages of BC solutions compared with medicinal products with other cationic antiseptics. Reducing the BC content in solutions (due to presence of DSE and PE) eliminates their irritating effect at skin

applications as well as vaginal and urethral administration to experimental animals.

According to the current methodology, the pharmaceutical development of two medicinal products with BC in the form of topical solutions has been carried out. The analytical procedures have been developed, their validation has been carried out and the quality attributes have been standardized. Physical and chemical properties of these products are studied as well as their biological properties are summarized. The primary packaging for these preparations has been chosen, the production process has been developed, the microbiological characteristics have been studied. The registration dossier for these drugs has been compiled, they are registered by the Ministry of Health of Ukraine and introduced into manufacture and medical practice.

**Key words:** benzalkonium chloride, cationic surfactant, surface tension, antimicrobial activity, irritating effect, medicinal product, pharmaceutical development.

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

БХ – бензалконію хлорид;  
ВЕРХ – високоефективна рідинна хроматографія;  
ВІЛ – вірус імунодефіциту людини;  
ДНЕ – динатрію едетат;  
ДР – допоміжна речовина;  
ДФУ – Державна Фармакопея України;  
ЕПР – електронний парамагнітний резонанс;  
ІПМД – інфекції, пов'язані з наданням медичної допомоги;  
ІПСШ – інфекції, що передаються статевим шляхом;  
ККМ – критична концентрація міцелоутворення ПАР;  
КУО – колонієутворююча одиниця;  
ПАР – поверхнево-активна речовина;  
ТПР – технологічний промисловий регламент;  
ФЕ – феноксіетанол;  
 $A_N$  – ізотропна константа спектра ЕПР;  
 $f$  – коефіцієнт розтікання;  
 $pH$  – показник концентрації іонів водню у водних розчинах;  
 $R_t$  – час утримування піку на хроматограмі;  
 $W_a$  – робота адгезії;  
 $W_k$  – робота когезії;  
 $\gamma$  – міжфазний натяг (на межі води чи водного розчину з вазеліновим маслом);  
 $\eta$  – динамічна в'язкість;  
 $\theta$  – крайовий кут змочування;  
 $\nu$  – кінематична в'язкість;  
 $\rho$  – густина;  
 $\sigma$  – поверхневий натяг (на межі рідини з повітрям);  
 $\tau_c, \tau_{+1}, \tau_{-1}$  – часи кореляції обертальної дифузії спінового зонда.