

УДК 615.2

ОБОСНОВАНИЕ РЕОЛОГИЧЕСКИХ ОПТИМУМОВ ПРИ РАЗРАБОТКЕ МЯГКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ НА ГИДРОФИЛЬНОЙ ОСНОВЕ. СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ГЕЛИ

М.Н. Анурова^{1*}, Е.О. Бахрушина¹, Г.Г. Барнолицкий¹, С.П. Кречетов²

Резюме. В статье представлены результаты изучения реологических характеристик стоматологических препаратов в форме гелей, зарегистрированных в Российской Федерации: Дентамет®, Камистад®, Калгель®, Метрогил Дента® и Холисал®. Обоснованы параметры реологических измерений, проводимых для стоматологических мягких лекарственных форм. На основании полученных результатов предложены оптимумы реологических характеристик, которые могут быть рекомендованы к использованию при разработке стоматологических гелей.

Ключевые слова: ротационная вискозиметрия, стоматологические гели, реологические оптимумы, вязкость, тиксотропия, кривые вязкости и течения.

JUSTIFICATION OF THE RHEOLOGICAL OPTIMUM IN THE DEVELOPMENT OF SEMISOLID FORMS. DENTAL GELS

M.N. Anurova^{1*}, E.O. Bakhrushina¹, G.G. Barnolitskiy¹, S.P. Krechetov²

Abstract. The article presents the results of studying the rheological characteristics of dental preparations in the form of gels registered in the Russian Federation: Dentamet®, Kamistad®, Calgel®, Metragyl-Denta® and Holisal®. The parameters of rheological measurements conducted for dental soft medicinal forms are substantiated. On the basis of the results obtained, optimum rheological characteristics are suggested, which can be recommended for use in the development of dental gels.

Keywords: rotary viscosimetry, dental gels, rheological optimum, viscosity, thixotropy, rheograms of flow and viscosity.

1 – ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

2 – Центр живых систем ФГАОУ ВО «Московский физико-технический институт (государственный университет)», 141701, Россия, Московская обл., г. Долгопрудный, Институтский пер., 9, стр. 7

1 – I.M. Sechenov First MSMU MOH Russia (Sechenovskij University), 8, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

2 – Moscow Institute of Physics and Technology (State University), 9/7, Institutskiy per., Dolgoprudny, Moscow region, 141701, Russia

* адресат для переписки:
E-mail: amn25@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

В стоматологической практике находят применение лекарственные препараты различных фармакотерапевтических групп – противовоспалительные, местноанестезирующие, анальгезирующие, вяжущие, а также антибиотики и другие антибактериальные средства [1]. В терапии заболеваний зубов, десен и слизистой оболочки полости рта применяются различные лекарственные формы: таблетки для рассасывания, пленки, растворы и спреи для местного применения, а также мягкие лекарственные формы на гидрофильных основах – гели.

Согласно приказу Минздрава РФ № 538н «Об утверждении Перечня наименований лекарственных форм лекарственных препаратов для медицинского применения» от 27 июля 2016 г. стоматологический гель – гель, предназначенный для трех и более путей введения: пе-

риодонтального нанесения на зубы, десны и слизистую оболочку полости рта.

В 2017 году доля стоматологических средств в лекарственной форме геля от общего числа препаратов, зарегистрированных на российском фармацевтическом рынке, составляет около 5% [1], что является четвертым по величине показателем после гелей для наружного применения, вагинальных и глазных гелей (рисунок 1).

За последние годы в отношении зарегистрированных в Российской Федерации препаратов в форме стоматологических гелей прослеживается тенденция к сокращению ассортимента почти в два раза. Так, по данным РЛС, в 2007 году доля гелей для применения в стоматологии составляла 11% от общего числа зарегистрированных гелей [1].

Стоматологические гели обладают некоторыми преимуществами по сравнению с дру-



Рисунок 1. Диаграмма соотношения зарегистрированных в Российской Федерации мягких лекарственных форм на гидрофильной основе, распределенных в зависимости от способа применения, по данным на 2017 год [1]

гими лекарственными формами для применения в ротовой полости. Являясь вязкопластичной лекарственной формой, гель при нанесении на поврежденный участок десны или слизистой оболочки создает защитную пленку, предотвращая механическое раздражение и обеспечивая локализованное действие лекарственных компонентов [2]. Стоматологические лекарственные средства предназначены для местного применения, однако жидкие стоматологические лекарственные формы из-за своей низкой вязкости не могут воздействовать локализованно на пораженный участок. Этого недостатка лишены гели для стоматологического применения, которые, кроме достаточной вязкости, должны обладать также высокой биоадгезией и окклюзионными свойствами, благодаря которым они хорошо распределяются и удерживаются на месте нанесения, не оказывая фармакологического действия на здоровые ткани. Применяя мягкие лекарственные формы в терапии стоматологических заболеваний, возможно добиться пролонгированного действия препарата, что в ряде случаев повысит эффективность лечения [3].

Таким образом, разработка гелей для применения в терапии заболеваний полости рта различной этиологии является перспективным направлением современной фармацевтической науки.

Наиболее важным критическим параметром стоматологических мягких лекарственных форм на гидрофильных основах, контролируемым на этапе разработки, является изучение реологических характеристик, к которым относят динамическую и пластическую вязкость, предел текучести, степень и наличие тиксотропного эффекта, характер типа течения [4].

Методология определения оптимумов реологических характеристик мягких лекарственных форм была предложена в 80-х годах XX века и изложена в работах А.А. Аркуши, И.М. Перцева и др. [5, 6]. В этих работах были приведены реологические оптимумы консистенции и намазывания, на сегодняшний день также учитываемые при разработке мягких лекарственных

форм на гидрофильной основе. В исследовании проводилось изучение мягких лекарственных форм только дерматологического применения, в качестве основ изучали небольшой ассортимент веществ, применяемых в то время (полиэтиленгликоли, бентониты, метилцеллюлозу и аэросил), которые сегодня ограничено используются в составах выпускаемых лекарственных препаратов. Ассортимент гидрофильных основ к настоящему времени существенно расширился, и основные гелеобразователи в зарегистрированных в России мягких лекарственных формах – это карбополы, производные целлюлозы (гидроксиэтилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза и гидроксипропилцеллюлоза), полоксамеры и др. [7].

Техническое оснащение для проведения реологических исследований, которое ранее включало ротационный вискозиметр Реотест-II (ГДР), в настоящее время представлено современными моделями вискозиметров [Anton Paar (Австрия), Lamy Rheology (Франция), Fungilab S.A. (Испания) и др.], позволяющими осуществлять изучение реологических характеристик в широком диапазоне скоростей сдвига с использованием измерительной геометрии, подобранной в зависимости от вязкопластичных свойств конкретной системы («цилиндр в цилиндре», «плита – плита», «конус – плита»), программное обеспечение которых позволяет проводить аппроксимацию реологических параметров измеряемых образцов по одной из реологических моделей (Кэссона, Бингама и др.). Таким образом, является необходимым проведение на современном уровне обоснований и определений реологических оптимумов мягких лекарственных форм на гидрофильных основах с учетом имеющейся в настоящее время номенклатуры вспомогательных веществ и аналитического оснащения технологических лабораторий.

Целью данной работы являлось определение и обоснование реологических оптимумов стоматологических гелей на основе изучения реологических характеристик образцов стоматологических лекарственных препаратов, представленных на фармацевтическом рынке.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На сегодняшний день на российском фармацевтическом рынке представлены 5 торговых названий препаратов в виде данной лекарственной формы: Дентамет® (Россия), Камистад® (Германия), Калгель® (Польша), Метрогил Дента® (Индия) и Холисал® (Польша).

В таблице 1 приведены составы изучаемых лекарственных препаратов [1]. В качестве гелеобразователей для изучаемых образцов используются гидроксиэтилцеллюлоза (ГЭЦ) в концентрации от 2,0% до 2,5% и карбомеры в концентрации от 1,25% до 1,5%. Также в качестве вспомогательных веществ в состав

Таблица 1.

Стоматологические гели, представленные на российском фармацевтическом рынке

Торговое наименование	Фирма-производитель	МНН/ФС*	Гелеобразователь	Вспомогательные вещества
Калгель®	«ГлаксоСмитКляйн Фармасьютикалз С.А.», Польша	Лидокаин / цетилпиридиния хлорид	Гидроксиэтилцеллюлоза (ГЭЦ) 2,5%	Сорбитола раствор 70% некристаллизующийся – 210,0 мг Ксилитол – 140,0 мг Этанол 96% – 93,6 мг Макрогола глицерилгидроксистеарат – 10,0 мг Лауромакрогол-600 – 3,3 мг Макрогол-300 – 3,3 мг Натрия сахаринат – 1,0 мг Левоментол – 0,6 мг Ароматизатор травяной 17.42.5490 – 4,8 мг Карамель E150 – 1,0 мг Натрия цитрат – 8,3 мг Лимонной кислоты моногидрат – 1,05 мг Вода – до 1000,0 мг
Холисал®	Фармзавод Ельфа А.О., Польша	Холина салицилат / цеталкония хлорид	Гидроксиэтилцеллюлоза (ГЭЦ) 2,0%	Метилпарагидроксibenzoат – 1,5 мг Пропилпарагидроксibenzoат – 0,8 мг Глицерол – 50,0 мг Аниса обыкновенного семян масло – 1,61 мг Этанол 96% – 390,0 мг Вода – до 1000,0 мг
Метрогил Дента®	«Юник Фармасьютикал Лабораториз», Индия (отделение фирмы «Дж. Б. Кемикалс энд Фармасьютикалс Лтд.»)	Метранидазол / хлоргексидин	Карбомер-980 1,5% Натрия гидроксид – 4,0мг	Пропиленгликоль – 50,0 мг Динатрия эдетат – 0,5 мг Натрия сахаринат – 1,0 мг Левоментол – 5,0 мг Вода – до 1000,0 мг
Дентамет®	ЗАО «Алтайвитамины», Россия	Метронидазол / хлоргексидин	Карбомер 1,25% Троламин (триэтаноламин термостабильный) – 0,47г	Левоментол – 0,25 г Глицерол – 5,0 г Пропиленгликоль – 5,0 г Натрия сахарината дигидрат – 0,25 г Вода очищенная – 86,28 г
Камистад®	«Штада Арцнаймиттель АГ», Германия	Лидокаин / экстракт цветков ромашки аптечной	Карбомер 1,5%	Бензалкония хлорид, 50% раствор – 2,0 мг Коришника камфорного масло – 1,0 мг Натрия сахаринат – 1,0 мг Трометамол – 28,1 мг Муравьиная кислота – 0,4 мг Этанол 96% – 8,2 мг Вода очищенная – 739,3 мг

Примечание: *ФС – фармацевтическая субстанция.

изучаемых лекарственных препаратов введены коррективы вкуса (растворы сахаров и полиолов, карамель), глицерол, макроголы, масла, оказывающие влияние на реологические свойства фармацевтических композиций.

Реологические характеристики образцов изучали методом ротационной вискозиметрии на коаксиальном вискозиметре Lamy Rheology RM 200 (Франция) с помощью измерительной системы «цилиндр в цилиндре» MS-DIN 33. Программное обеспечение – RHEOMATIK (ver. T, Lamy Rheology, Франция).

Критическими параметрами реологических исследований являются температурный режим, диапазон скоростей сдвига, а также выбор реологической

модели для аппроксимации результатов. В предыдущих работах, посвященных изучению структурно-механических свойств вязкопластичных тел, использовался диапазон скоростей сдвига $1,3\text{--}1310\text{ с}^{-1}$, что было обусловлено в первую очередь рабочим режимом ротационного вискозиметра Реотест-II (ГДР) [5]. Измерение гелевых структур при столь высоких скоростях сдвига приводит к их полной деструкции и позволяет наблюдать тиксотропный эффект, однако не позволяет оценить особенности реологического поведения конкретной системы. В работе [8] были определены величины диапазонов скоростей сдвига, соответствующие различным стадиям производства и применения гелей. Было показано, что диапазон скоростей сдвига от 0 до 300 с^{-1} является достаточ-

ным для моделирования условий получения гелей и розлива в упаковку.

Реологические характеристики лекарственных препаратов изучали в двух температурных режимах – 20 ± 1 °C и 37 ± 1 °C, соответствующих хранению и применению. Реологическое поведение при нанесении на слизистую оболочку полости рта является обязательным контролируемым параметром при изучении оральных лекарственных форм, так как вязкость и другие структурно-механические характеристики системы будут оказывать влияние на биоадгезивные свойства геля и, как следствие, влиять на терапевтическую эффективность препарата.

Аппроксимацию полученных результатов проводили с помощью уравнения Кэссона.

$$\sigma^{1/2} = \sigma_y^{1/2} + (\eta_p \dot{\gamma})^{1/2},$$

где σ_y – предел текучести; η_p – пластическая вязкость; $\dot{\gamma}$ – скорость сдвига.

Модель Кэссона относится к уравнениям с пределом текучести и может быть применена для оценки реологических свойств материалов, которые не текут при низких скоростях сдвига или имеют столь высокие значения вязкости, что при технологических приложениях ими можно пренебречь [4].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На рисунках 2 (А, Б) и 3 (А, Б) приведены кривые течения и вязкости изучаемых образцов при температурах 20 ± 1 °C и 37 ± 1 °C.

По кривым течения образцов можно судить о не-newтоновском типе течения гелей в заданном температурном диапазоне с выраженным пределом текучести, значимо не изменяющимся при повышении температуры. Таким образом, анализируемые образцы будут сохранять прочность гелевой структуры при нанесении в ротовой полости, что позволит им локализованно воздействовать на область воспаления.

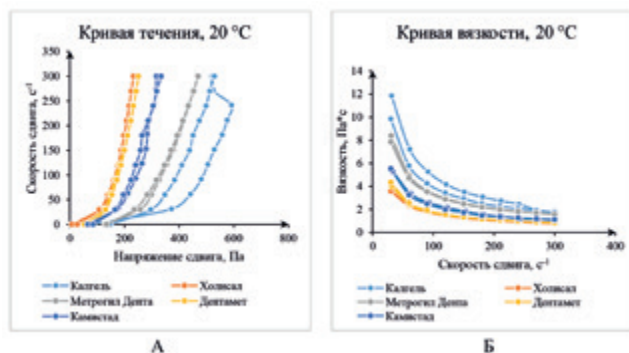


Рисунок 2. Кривые течения (А) и вязкости (Б) изучаемых образцов в диапазоне скоростей сдвига от 0 до 300 c^{-1} при температуре 20 °C

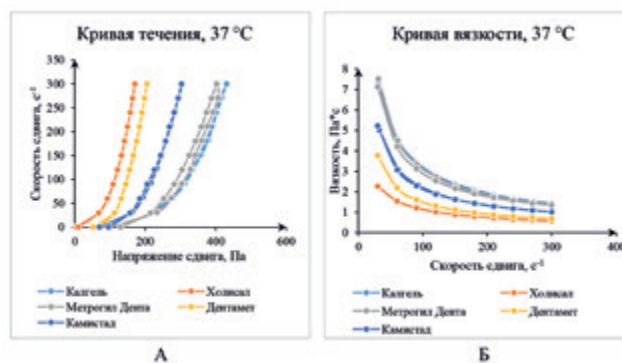


Рисунок 3. Кривые течения (А) и вязкости (Б) изучаемых образцов в диапазоне скоростей сдвига от 0 до 300 c^{-1} при температуре 37 °C

На рисунках 2Б и 3Б приведены кривые вязкости изучаемых образцов, построенные в координатах зависимости динамической вязкости от скорости сдвига после измерения в условиях циклических сдвиговых деформаций «большой сдвиг – малый сдвиг – большой сдвиг». Из приведенных данных видно, что все образцы тиксотропны, причем с повышением температуры измерений степень тиксотропии увеличивается. Об этом можно судить по фактической эквивалентности значений динамической вязкости изучаемых образцов гелей на восходящей и нисходящей цепи цикла.

При изучении полученных реограмм было также показано, что природа и концентрация гелеобразующего полимера не играет ведущей роли в определении характера реологических кривых. Так, стоматологические гели Калгель® и Холисал®, имеющие общий гелеобразователь – ГЭЦ в концентрации 2,0 и 2,5%, не имеют общей тенденции в реологическом поведении в эксперименте при прочих равных условиях. Намного большую сходность реологических кривых демонстрируют гели Холисал® и Дентамет®, в которых в качестве гелеобразователей используются ГЭЦ и карбомер соответственно.

Из кривых вязкости, построенных по данным измерений при температурах 20 °C и 37 °C (рисунки 2Б и 3Б), видно, что с повышением температуры измерения динамическая вязкость гелей на основе карбомеров Метрогил Дента®, Дентамет® и Камистад® значимо не изменяется, в то время как образцы на основе целлюлозы (Калгель® и Холисал®) становятся менее вязкими, сохраняя общий характер реологических кривых.

В отличие от изучаемых образцов промышленного производства определенные преимущества будут иметь термореверсивные составы для стоматологического применения. Менее вязкие при температуре хранения и экструзии из упаковки и более вязкие после нанесения на пораженный участок ротовой полости, они, скорее всего, будут обладать более высоки-

ми окклюзионными свойствами. Зависимое от температуры гелеобразование может быть достигнуто при применении полоксамеров (плюроники) в качестве моногелеобразователей или компонентов комбинированной основы. Такие препараты активно разрабатываются за рубежом [9, 10, 11].

В таблице 2 приведены реологические параметры изучаемых систем, рассчитанные по модели Кэссона. Значения пластической вязкости образцов находятся в диапазоне от 0,174 до 0,398 Па·с, величины пределов текучести – от 37,0 до 164,4 Па, причем наблюдается следующая зависимость: более вязкие лекарственные препараты обладают более высоким пределом текучести и, как следствие, большей прочностью структуры. Исключением является препарат Холисал®, обладающий низким пределом текучести (37,0 Па) при среднем значении пластической вязкости. Следует заметить, что предел текучести препарата Калгель® на том же гелеобразователе (ГЭЦ) в сходной концентрации (2,5%) выше в 4,5 раза. Это связано с наличием в составе Калгель® производных стеариновой кислоты, которые значительно повышают прочность структуры [5].

Таблица 2.

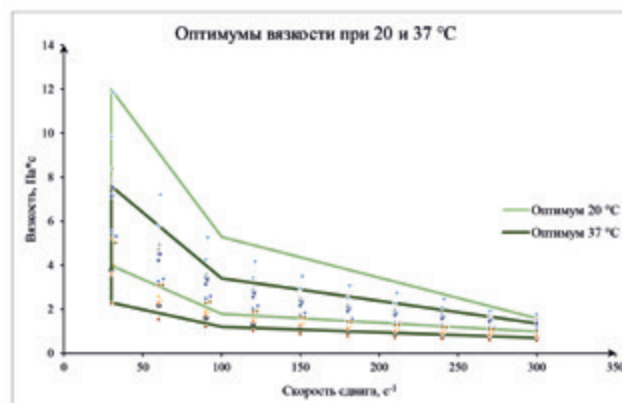
Значения пластической вязкости и предела текучести изучаемых образцов, рассчитанные по модели Кэссона

Измеряемый параметр	Пластическая вязкость по модели Кэссона, Па·с	Предел текучести, Па
ЛП		
Калгель®	0,398±0,03	164,4±2,2
Метрогил Дента®	0,354±0,02	138,8±1,9
Холисал®	0,344±0,03	37,0±0,9
Камистад®	0,274±0,02	90,0±2,0
Дентамет®	0,174±0,04	79,4±1,6

Проведенные реологические исследования стоматологических гелей позволили эмпирически вывести оптимумы вязкости в диапазоне скоростей сдвига от 0 до 300 с⁻¹ при температуре 20 °С и 37 °С (для лекарственных форм, не обладающих термореверсивными свойствами) (рисунок 4). На основании проведенных исследований можно рекомендовать применение полученных оптимумов для разработки стоматологических лекарственных форм, так как изучаемые в работе препараты обладают доказанной фармакологической эффективностью, производятся отечественными и иностранными компаниями в течение длительного времени.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Определены оптимумы вязкости в интервалах скоростей сдвига, соответствующих применению, производству и хранению стоматологических гелей. На основании изучения реологических свойств проанализированных лекарственных препаратов в форме стоматологических гелей, зарегистрированных

Рисунок 4. Оптимумы динамической вязкости в диапазоне скоростей сдвига от 0 до 300 с⁻¹ при различных температурах

на территории РФ, можно рекомендовать следующие оптимумы для разработки новых лекарственных форм данной группы: пластическая вязкость – в интервале от 0,170 до 0,400 Па·с, предел текучести – от 50,0 до 170,0 Па.

ЛИТЕРАТУРА

1. Реестр лекарственных средств России. URL: <https://www.rlsnet.ru>. URL: <https://www.rlsnet.ru> (дата обращения 15.03.2017).
2. Н.С. Кавушевська, Т.І. Тюпка. Экспериментальное обоснование состава и изучение токсикологических показателей нового стоматологического геля на основе лизоцима гидрохлорида // Вісник проблем біології і медицини. 2013. № 1. Т. 2(99). С. 108–111.
3. Е.В. Барг, С.И.Токмакова, Ю.В. Луницина, Ю.В. Киященко, К.С. Козлова. Сравнительная оценка антимикробной активности стоматологических гелей // Проблемы стоматологии. 2014. № 1. С. 30–33.
4. А.Я. Малкин, А.И. Исаев. Реология: концепции, методы, приложения / Пер. с англ. – СПб.: Профессия. 2010. 560 с.
5. А.А. Аркуша. Исследование структурно-механических свойств мазей с целью определения оптимума консистенции: автореф. дис. ... канд. фарм. наук. – Харьков. 1982. 192 с.
6. А.А. Аркуша, И.М. Перцев. Оценка и контроль консистенции мазей с использованием реограмм. Информационное письмо. – К.: РЦНМИ МЗ УССР, вып. 10 по проблеме «Фармация». 1983. 2 с.
7. М.Н. Анурова, Е.О. Бахрушина, Н.Б. Демина. Обзор современных гелеобразователей в технологии лекарственных форм // Химико-фармацевтический журнал. 2015. Т. 49. № 9. С. 57–64.
8. М.Н. Анурова, Е.О. Бахрушина, С.П. Кречетов. Изучение влияния состава комбинированной матрицы на реологические характеристики экспериментальных образцов пероральных гелей нимесулида // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2016. № 4(17). С. 98–104.
9. K. Bansal, M. K. Rawat, A. Jain, A. Rajput, T. P. Chaturvedi, S. Singh. Development of Satranidazole Mucoadhesive Gel for the Treatment of Periodontitis // AAPS PharmSciTech. 2009. V. 10(3). P. 716–721.
10. Patent US № 20160015737 A1. Multipurpose dental gel, 2014.
11. E. Esposito, V. Carotta, L. Trombelli, E. Menegatti, C. Nastruzzi. Comparative analysis of tetracycline-containing dental gels: Poloxamer- and monoglyceride-based formulations // International Journal of Pharmaceutics. 1996. V. 142(1). P. 9–23.