

УДК 615.2

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ СОЗДАНИЯ ГЛАЗНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ: ОПРЕДЕЛЕНИЕ РЕОЛОГИЧЕСКИХ ОПТИМУМОВ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИХ ГЕЛЕЙ

М.Н. Анурова¹, Е.О. Бахрушина¹, И.В. Лапик^{1,2}, С.П. Кречетов²

Резюме. В статье рассмотрены основные требования, предъявляемые к офтальмологическим гелям. Приведено изучение реологических характеристик глазных гелей, зарегистрированных в Российской Федерации: Корнерегель®, Солкосерил®, Видисик®, Офтагель®, Oftan-Тимогель®, Систейн-гель®. Обоснованы параметры реологических измерений, проводимых для офтальмологических гелей. На основании полученных результатов предложены оптимумы реологических характеристик, которые могут быть рекомендованы к использованию при разработке данной лекарственной формы.

Ключевые слова: глазные гели, офтальмологические лекарственные формы, фармакопейные требования, ротационная вискозиметрия, пластическая вязкость, предел текучести, реологические оптимумы.

THE DETERMINATION OF THE RHEOLOGICAL OPTIMUM OF OPHTHALMIC GELS. MODERN ASPECTS OF THE OPHTHALMIC DOSAGE FORMS DEVELOPMENT

М.Н. Anurova¹, E.O. Bakhrushina¹, I.V. Lapik^{1,2}, S.P. Krechetov²

Abstract. The article describes the main requirements for ophthalmic gels and presents the study of the rheological properties of ophthalmic gels, registered in the Russian Federation: Korneregel®, Solcoseryl®, Vidisic®, Ophtagel®, Oftan-Timogel®, Systein gel®. The parameters of rheological measurements conducted for ophthalmic gels are substantiated. On the basis of the results obtained, optimum rheological characteristics are suggested, which can be recommended for use in the development of ophthalmic gels.

Keywords: ophthalmic gels, ophthalmic dosage forms, pharmacopeial requirements, rotary viscosimetry, plastic viscosity, yield stress, rheological optimum.

1 – ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8

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

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

2 – Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education 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

По информации Всемирной организации здравоохранения на 2017 год, около 300 млн человек во всем мире страдают от нарушения зрения. Согласно статистическим данным Министерства здравоохранения Российской Федерации по заболеваемости населения за 2016 год, число пациентов, страдающих болезнями глаза, его придаточного аппарата, а также миопией достигло 20 млн человек.

В терапии офтальмологических заболеваний ключевую роль играет медикаментозное лечение, направленное прежде всего на поддержание нормального физиологического состояния пациентов.

В современной офтальмологии особенно остро стоит вопрос комплаентности лечения пациентов с такими хроническими заболеваниями, как глаукома, катаракта, возрастная макуляр-

ная дегенерация, синдром сухого глаза. Согласно опубликованным данным, главными проблемами, препятствующими высокой приверженности лечению пациентов, являются несвоевременное обращение к специалисту, нерегулярный прием прописанного медикамента, микробная контаминация препарата, а также проблемы с правильностью инстилляций [1].

Таким образом, для повышения приверженности пациентов терапии офтальмологических заболеваний приобретают актуальность разработки в сфере создания новых глазных лекарственных форм и их современной упаковки.

Согласно ОФС.1.4.1.0003.15 глазные лекарственные формы представляют собой стерильные жидкие, мягкие или твердые лекарственные формы, предназначенные для местного применения (на глазном яблоке и/или конъюнктиве), инъекционного и имплантационного введения в тка-

ни глаза. Мягкие глазные лекарственные формы для местного применения подразделяются на мази глазные и гели глазные. Европейская Фармакопея (Eur.Ph. 8.0) допускает также использование кремов в терапии офтальмологических заболеваний.

В настоящее время на территории Российской Федерации зарегистрировано 353 лекарственных препарата для применения в офтальмологии. 89% препаратов представлены в лекарственной форме капель, 9% приходится на долю мягких лекарственных форм, из которых 26 – наименования глазных мазей и 6 – глазных гелей (рисунок 1).



Рисунок 1. Лекарственные формы для офтальмологического применения, зарегистрированные на российском фармацевтическом рынке на 2017 год, по данным Государственного реестра лекарственных средств

В то время как к твердым лекарственным формам, например к глазным пленкам, Государственной фармакопеей XIII изд. предъявляются специальные требования (размер, время растворения, потеря в массе при высушивании и др.), а препараты для интравитреальных инъекций должны соответствовать требованиям, предъявляемым ко всем парентеральным препаратам, показатели качества глазных капель и глазных гелей во многом схожи.

В ОФС «Глазные лекарственные формы» отмечается, что увеличение продолжительности действия глазных капель может достигаться дополнительным введением загустителей, в роли которых могут выступать производные целлюлозы: гидроксипропилметилцеллюлоза (0,3–0,5%), метилцеллюлоза (0,1–0,7%), натрий-карбоксиметилцеллюлоза (1–2%) и др. При анализе рынка препаратов, представленных в лекарственной форме глазных капель, было показано, что более 50% препаратов содержат в своем составе пролонгаторы из группы производных целлюлозы [2].

Концентрация гелеобразования для полимеров группы производных целлюлозы в зависимости от марки и производителя может варьироваться в широком диапазоне, приблизительно от 0,5 до 10%, что, в свою очередь, позволяет рассматривать некоторые

препараты в форме глазных капель как гели малой вязкости [3].

Таким образом, при разработке лекарственных препаратов для применения в офтальмологии в форме гелей можно рекомендовать оперировать не только требованиями, предъявляемыми нормативной документацией к мягким и полутвердым (согласно иностранным фармакопеям) лекарственным формам (таблица 1), но и общими требованиями ГФ XIII к глазным каплям.

Таблица 1.

Требования, предъявляемые к мягким (полутвердым – *semi-solid*) глазным лекарственным формам

Показатели качества	ГФ XIII изд.	Eur.Ph. 8.0, 2014	USP 35	JPH 17	Примечания
Стерильность	+	+	+	+	–
Однородность дозирования	+	+	–	–	–
Подлинность и количественное определение консервантов и антиоксидантов	+	–	–	–	Для ЛФ, содержащих консерванты и антиоксиданты
Размер частиц	+	+	+	+	Для гетерогенных систем
Металлические частицы	+	–	+	+	Для препаратов, упакованных в металлические тубы
Кислотное число	+	–	–	–	Для ЛФ, в составе имеющих легкоокисляемые и подверженные гидролизу вещества
Перекисное число	+	–	–	–	Для ЛФ, в составе имеющих легкоокисляемые и подверженные гидролизу вещества
Вязкость	+	–	–	–	Для гелей, представленных растворами карбомера, – ротационная вискозиметрия при температуре 25 °С

Согласно общим требованиям все глазные лекарственные формы должны быть стерильны. Осмоляльность глазных лекарственных форм должна находиться в пределах осмоляльности 0,6–2,0% раствора натрия хлорида, а оптимальное значение pH глазных лекарственных форм должно соответствовать pH слезной жидкости – 7,4. Значение pH должно находиться в пределах от 3,5 до 8,5. Для обеспечения стабильности глазных лекарственных форм в их состав могут входить антиоксиданты и вещества, регулирующие pH среды. Основа для мягких глазных лекарственных форм должна быть стерильной, нейтральной, равномерно распределяться на слизистой оболочке глаза и не содержать каких-либо посторонних примесей.

Мягкие глазные лекарственные формы предназначены, как правило, для нанесения на конъюнктиву. Гели глазные могут также наноситься на веки и роговицу. Способ введения офтальмологических мягких

лекарственных форм при применении в терапии глазных патологий дает им преимущество по сравнению с популярными глазными каплями.

В исследовании A.J. Tatham с соавторами на 85 пациентах, использующих глазные капли в терапии офтальмологических патологий, было показано, что множественные ошибки при проведении инстилляций лекарственного препарата в 42,4% случаев приводили к касанию кончиком флакона век и ресниц или бульбарной конъюнктивы и роговицы, что впоследствии приводило к контаминации содержимого флакона и возникновению инфекционных заболеваний переднего отрезка глаза [4]. В 2013 году учеными M. Krilis и M. Coroneo был предложен альтернативный способ введения глазных капель с помощью нанесения препарата на указательный палец ведущей руки [5]. Как было показано в проведенных исследованиях, риск инфекционных осложнений при такой манипуляции не выше, чем при использовании контактных линз или мягких лекарственных форм для офтальмологического применения.

Таким образом, было доказано, что применение глазных гелей не только способно повысить комплаентность терапии офтальмологических заболеваний, но и является потенциально более безопасным с точки зрения развития микробной контаминации препарата и последующих бактериальных инфекций глаза. Кроме того, глазные гели обладают следующими преимуществами при их применении:

- длительное поддержание концентрации действующего вещества на терапевтическом уровне без существенных колебаний;
- снижение частоты возникновения устойчивой микрофлоры, аллергических реакций и т.д.;
- уменьшение вводимой суточной дозы лекарственного вещества;
- сокращение числа приемов до 1–2 раз в течение суток;
- удобство применения и, как следствие, улучшение качества жизни.

Для разработки новых перспективных лекарственных препаратов в форме глазных гелей важно изучать и контролировать их реологические свойства, так как они напрямую влияют на стабильность лекарственной формы, скорость высвобождения действующих веществ, удобство и простоту применения, точность дозирования.

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

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящее время на российском фармацевтическом рынке офтальмологические средства представлены шестью лекарственными препаратами в форме гелей: Корнерегель® (ООО «БАЛЕАНТ», Россия), Солкосерил® (Valeant Pharmaceuticals Germany GmbH, Германия), Видисик® (ООО «БАЛЕАНТ», Россия), Офтагель® (URSAPHARM Arzneimittel GmbH, Германия), Офтан-Тимогель® (EXCELVISION AG, Швейцария), Систейн-гель® (Alcon Cusi, Испания). Данные лекарственные препараты созданы на основе различных гелеобразователей в различных концентрациях – карбомеров (от 1 до 3%), натрийгидроксиметилцеллюлозы, гуаровой камеди. Также в эксперименте изучали реологические свойства геля Блефарогель®, не зарегистрированного в качестве лекарственного препарата, применяющегося в косметологии для профилактики и снятия воспалительных явлений век при ношении контактных линз. Наряду с гелеобразователем – редкоштитым акриловым полимером карбополом – в состав геля Блефарогель® входит гиалуроновая кислота, проявляющая свойства гелеобразователя уже в низких концентрациях [6].

Реологические характеристики лекарственных препаратов изучали методом ротационной вискозиметрии на вискозиметре Lamy Rheology RM 200 (Франция) с помощью измерительной системы «цилиндр в цилиндре» MS-DIN 33, рекомендованной производителем для образцов с низкой и средней вязкостью. Программное обеспечение RHEOMATIK (ver. T, Lamy Rheology, Франция).

Государственная фармакопея XIII изд. нормирует измерение вязкости для гелей, содержащих в составе карбополы, при температуре 25 °С. Однако на этапах разработки новых лекарственных форм для контроля их стабильности и прогнозирования структурно-механического поведения в процессе промышленного производства, хранения и инстилляций рекомендуется проводить измерения в широких диапазонах скоростей сдвига при нескольких температурах [7].

В эксперименте использовали следующие режимы реологических измерений: при скорости сдвига от 0 до 350 с⁻¹ при температуре 25 °С – для моделирования реологического поведения образцов в процессе производства, при скорости сдвига от 0 до 1000 с⁻¹ при температуре 37 °С – для моделирования поведения образцов при применении пациентом. Ширина изучаемого диапазона вызвана тем, что при моргании после инстилляций гель подвергается высоким сдвиговым напряжениям. При этом структура лекарственной формы должна обеспечивать равномерность распределения по слизистой оболочке и отсутствие вытекания препарата. Выбранные диапазоны скоростей сдвига были обоснованы в работах [7] и [8]. Поскольку глазные гели являются низковязкими текучи-

Таблица 2.

Перечень лекарственных и косметических препаратов в форме глазных гелей, зарегистрированных в Российской Федерации

Торговое наименование	Фирма-производитель	Состав	Гелеобразователь
Корнерегель®	ООО «ВАЛЕАНТ» (Россия)	Карбомер Цетримид Динатрия эдетат Натрия гидроксид Вода для инъекций	Карбомер 1,0%
Солкосерил®	Valeant Pharmaceuticals Germany GmbH (Германия)	Натрийкарбоксиметилцеллюлоза Кальция лактат Пропиленгликоль Метилпарагидроксибензоат Пропилпарагидроксибензоат Вода для инъекций	Натрийкарбоксиметилцеллюлоза
Видисик®	ООО «ВАЛЕАНТ» (Россия)	Карбомер Цетримид Сорбитол Натрия гидроксид Вода для инъекций	Карбомер 2,0%
Офтагель®	URSAPHARM Arzneimittel GMBH (Германия)	Карбомер 974P Бензалкония хлорид Сорбитол Лизина моногидрат Натрия ацетат Поливиниловый спирт Вода для инъекций	Карбомер 974P 2,5%
Офтан-Тимогель®	EXCELVISION AG (Швейцария)	Тимолол Бензалкония хлорид Карбомер Лизина моногидрат Поливиниловый спирт Натрия ацетата тригидрат Сорбитол Вода для инъекций	Карбомер 3,0%
Систейн-гель®	Alcon Cusi (Испания)	Полиэтиленгликоль-400 Пропиленгликоль Гидроксипропилгуар Сорбитол Аминометилпропанол Борная кислота Калия хлорид Натрия хлорид Динатрия эдетат ПОЛИКВАД® (поликватерний-1) Кислота хлористоводородная и/или натрия гидроксид для доведения pH Вода очищенная	Гидроксипропилгуар 7,0%
Блефарогель®	ООО «Гетель-Медика» (Россия)	Карбомер Сок алоэ Метилпарабен Пропилпарабен Глицерин Пропиленгликоль Вода деионизированная	Карбомер, гиалуроновая кислота / концентрации не указаны

ми системами, в режимы реологических измерений не был включен этап изучения при низких скоростях сдвига, моделирующий процесс экструзии препарата из упаковки.

Для качественной оценки и интерпретации полученных результатов определяли пластическую вязкость и предел текучести образцов по модели Кэссона для вязко-пластичных тел с пределом текучести с по-

мощью программного обеспечения RHEOMATIK. Измерение проводилось при температуре 25 °С в диапазоне скоростей сдвига от 0 до 300 с⁻¹.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты реологических измерений офтальмологических гелей приведены в таблице 3. Согласно полученным данным, изучаемые глазные гели мож-

но условно разделить на две категории по величинам пластической вязкости и пределов текучести.

Таблица 3.

Значения пластической вязкости и пределов текучести лекарственных препаратов

Лекарственный препарат	Пластическая вязкость, Па·с	Предел текучести, Па
Офтагель®	0,075	7,65
Офтан-Тимогель®	0,118	5,92
Систейн-гель®	0,079	2,37
Блефарогель®	0,121	9,4
Корнерегель®	0,188	21,7
Солкосерил®	0,175	13,1
Видисик®	0,141	23,7

Первая из них – лекарственные препараты, обладающие низкой вязкостью и низким пределом текучести. К ним относятся препараты Офтагель®, Офтан-Тимогель®, Систейн-гель® и Блефарогель®. Значения пластической вязкости этих гелей лежат в диапазоне от 0,075 до 0,121 Па·с, пределы текучести определяются в диапазоне от 2,37 до 9,4 Па. Согласно ОФС.1.4.1.0003.15 оптимальные значения кинематической вязкости для глазных капель лежат в диапазоне от 5 до 15 мм²/с, но не должны превышать максимального значения 150 мм²/с, что в переводе в единицы определяемой в эксперименте пластической вязкости при плотности гелей около 1 мг/мл приблизительно равно 0,005–0,015 Па·с и 0,15 Па·с соответственно. Таким образом, с точки зрения структуры, вязкостных характеристик и течения изучаемые образцы гелей Офтагель®, Офтан-Тимогель®, Систейн-гель® и Блефарогель® могут быть отнесены к жидкой лекарственной форме «глазные капли».

Вид первичной упаковки и дозирующего устройства для жидких и мягких офтальмологических лекарственных форм целесообразно выбирать с учетом их реологических характеристик. На рисунке 2 представлены первичная и вторичная упаковки изучаемых препаратов, относящихся к первой группе. Отметим, что все глазные гели из этой категории, обладающие низкой вязкостью и пределом текучести, близкими к глазным каплям, упакованы в полимерные флаконы, снабженные дозатором-капельницей и колпачком – упаковкой, характерной для глазных капель.



Рисунок 2. Первичная и вторичная упаковки лекарственных препаратов Офтагель®, Систейн-гель®, Офтан-Тимогель® и Блефарогель®



Рисунок 3. Виды дозаторов первичной упаковки препаратов Систейн-гель®, Блефарогель®, Офтагель®, Офтан-Тимогель®

На рисунке 3 представлены дозаторы, которыми снабжена первичная упаковка изучаемых препаратов. Подобный дозатор позволяет извлекать жидкие фармацевтические средства по одной капле, обеспечивая экономичное расходование препарата. Пластиковая упаковка отличается высокими барьерными свойствами, устойчивостью к перепадам температуры, механическим воздействиям, а также к влаге, жирам и кислотам. Кроме того, такой флакон является легкой и компактной упаковкой.

Ко второй категории изучаемых офтальмологических гелей относятся препараты Корнерегель®, Солкосерил® и Видисик®. Значения их пластических вязкостей лежат в диапазоне от 0,141 до 0,188 Па·с, что превышает установленный ГФ XIII предел вязкости глазных капель. Однако наиболее показательным отличием от препаратов, отнесенных к первой группе, является диапазон пределов текучести, составляющий от 13,1 до 23,7 Па. На основании этих данных можно сделать вывод, что изучаемые образцы гелей Корнерегель®, Солкосерил® и Видисик® обладают высокими пределами текучести: в состоянии покоя они представляют собой вязкоупругое тело, а при сдвиговом напряжении, равном вычисленным пределам, начинают течь, подобно жидким формам. Такое поведение характерно для истинных трехмерных структур, что позволяет в полной мере относить образцы из второй группы к гелям.



Рисунок 4. Первичная и вторичная упаковки лекарственных препаратов Солкосерил®, Корнерегель® и Видисик®

Лекарственные препараты, отнесенные ко второй группе, упакованы в полимерные тубы, снабженные насадкой для удобства введения геля и бушоном. Длина насадки в среднем составляет 15 мм, внутренний диаметр уменьшается от 3,5 до 1 мм.

Для лекарственных препаратов в форме гелей, упакованных в тубы с различными насадками, целесообразно изучать реологические свойства в дополнительном диапазоне сдвиговых скоростей, эквивалентном величине сдвигового напряжения при экструзии из упаковки. Для систем с высокой вязкостью напряжение сдвига при экструзии из тубы в некоторых случаях

может превышать предел текучести, что будет приводить к разрушению трехмерной структуры геля, потере консистентных свойств и, как следствие, неудовлетворительным потребительским характеристикам. Для препаратов Солкосерил®, Корнерегель® и Видисик® величина напряжения сдвига при экструзии не превышала 5 Па, что позволяло гелям сохранять свои структурно-механические свойства. Данный показатель был рассчитан по времени экструзии, диаметру сопла и количеству экструдированного препарата [7].

Для всех изучаемых препаратов по данным реологических измерений строили кривые течения и вязкости. По характеру кривой течения можно судить о типе течения вязко-пластичного тела, пределе текучести, прочности структуры. По форме кривых вязкости, представленных в координатах зависимости вязкости от скоростей сдвига, можно делать выводы о степени тиксотропности образца, а также о значении динамической вязкости в конкретных диапазонах значений скоростей сдвига.

Гели Офтагель®, Систейн-гель®, Офтан-Тимогель® и Блефарогель® имеют неньютоновский характер течения, предел текучести этих офтальмологических гелей менее выражен. Значения предела текучести для этих образцов находятся в диапазоне 5–10 Па (рисунки 5Б, 7Б). Гели текучи, легко принимают форму измерительной системы.

Гели Солкосерил®, Корнерегель® и Видисик® также имеют неньютоновский характер течения, как можно судить по кривым течения при различных температурах (рисунки 5Б, 7Б), а также высокие значения пределов текучести при двух температурах.

По кривым вязкости (рисунки 5А, 7А) видно, что все изучаемые гели тиксотропны при различных температурах измерений, их вязкости возвращаются к исходным значениям при уменьшении скорости сдвига от 300 до 0 с⁻¹ и от 1000 до 0 с⁻¹ соответственно. По графикам видно, как с течением времени измерения вязкость образцов Офтагель®, Систейн-гель®, Офтан-Ти-

могель® и Блефарогель® снижается до 0,1–0,3 Па·с, а затем возвращается к значениям 0,5–0,7 Па·с для 25 °С и 0,4 Па·с для 37 °С. Небольшое увеличение вязкости по сравнению с начальными значениями можно отнести к погрешности измерения и возможному неравномерному распределению образца в измерительной системе.

Кривые вязкости и течения гелей Офтагель® и Офтан-Тимогель® близки, особенно при повышенных температурах, когда вязкость геля снижается. Это можно объяснить тем фактом, что эти гели очень близки по составу: в качестве гелеобразователя использовался карбомер в практически одинаковых количествах и остальные вспомогательные вещества содержались в аналогичном количестве. Небольшое различие имеется на кривой текучести 25 °С, и его можно объяснить незначительным расхождением в соотношении входящих в состав препарата компонентов.

Систейн-гель®, гелеобразователем в котором выступил гидроксипропилгуар, демонстрирует чуть более низкие значения вязкости.

Кривые вязкости препаратов Корнерегель® и Видисик® при температуре 37 °С лежат в одном диапазоне и значительно отличаются от реологических профилей других гелей (рисунок 6А). Аналогично ведут себя и кривые течения этих образцов (рисунок 6 Б). Таким образом, препараты Корнерегель® и Видисик® после закладывания за нижнее веко, в отличие от других глазных гелей, представленных на российском фармацевтическом рынке, обладают сравнительно высокими значениями вязкости, что позволяет им длительно обеспечивать терапевтический эффект.

На основании проведенных реологических исследований были экспериментально обоснованы оптимальные вязкости глазных гелей при двух температурах – хранения и применения (рисунки 7А, Б). При температуре 25 °С оптимальные значения динамической вязкости лежат в диапазоне от 0,5 до 3,5 Па·с при 30 с⁻¹ и от 0,11 до 0,64 Па·с при 300 с⁻¹, при температу-

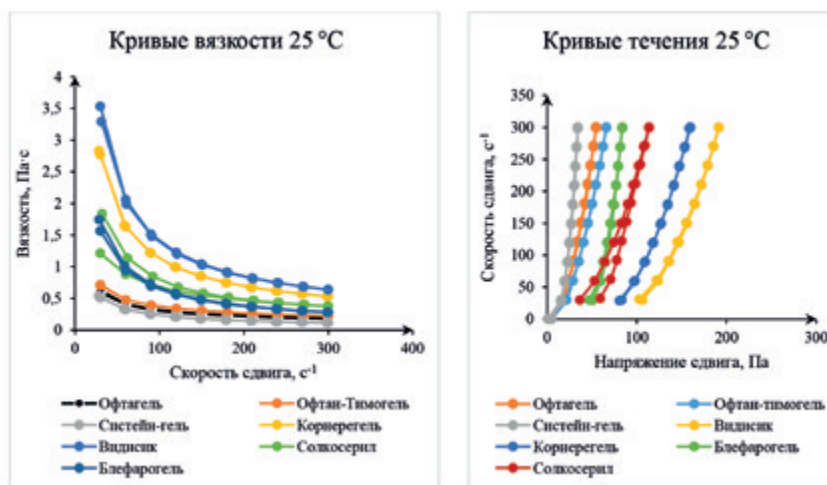


Рисунок 5. А – кривые вязкости офтальмологических гелей, измеренной при температуре 25 °С; Б – кривые течения офтальмологических гелей, измеренного при температуре 25 °С

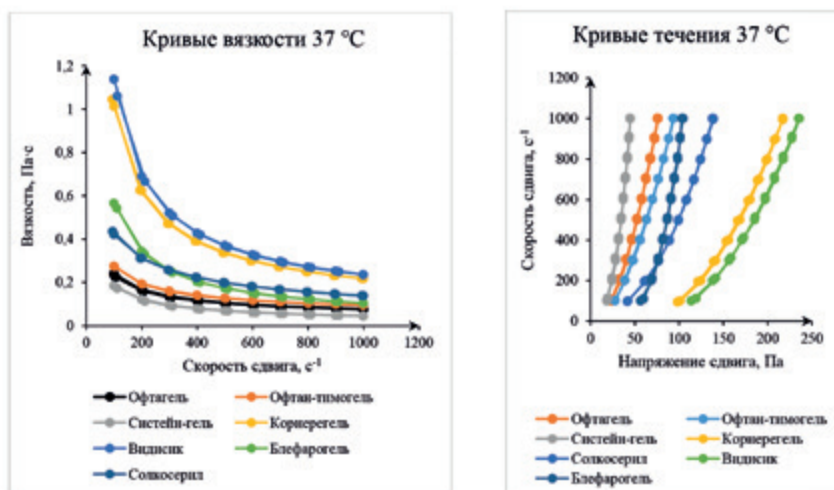


Рисунок 6. А – кривые вязкости офтальмологических гелей, измеренной при температуре 37 °C; Б – кривые течения офтальмологических гелей, измеренной при температуре 37 °C

при 37 °C – от 0,17 до 1,12 Па·с при 30 с⁻¹ и от 0,045 до 0,25 Па·с при 1000 с⁻¹.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рассмотрены основные требования к офтальмологическим лекарственным формам. Определены оптимумы вязкости в интервалах скоростей сдвига, соответствующих применению и хранению офтальмологических гелей. На основании экспериментального изучения реологических параметров глазных гелей, зарегистрированных на территории России, можно рекомендовать следующие оптимумы для разработки новых лекарственных форм данной группы: динамическая вязкость в интервале от 0,5 до 3,5 Па·с при 30 с⁻¹ и от 0,11 до 0,64 Па·с при 300 с⁻¹ (при температуре 25 °C) и в диапазоне от 0,17 до 1,12 Па·с при 30 с⁻¹ и от 0,045 до 0,25 Па·с при 1000 с⁻¹ (при температуре 37 °C).

ЛИТЕРАТУРА

1. И.А. Королёва, Ж.Г. Оганезова. Терапия хронических заболеваний в офтальмологии: вопросы комплаентности // Клиническая офтальмология. 2016. № 1. С. 59–63.
2. Регистр лекарственных средств России: РЛС. Энциклопедия лекарств. URL: <https://www.rlsnet.ru> (дата обращения 13.06.2017).
3. M.N. Anurova, E.O. Bakhrušina, N.B. Demina. Review of Contemporary Gel-Forming Agents in the Technology of Dosage Forms // Pharmaceutical Chemistry Journal. 2015. V. 49. Is. 9. P. 627–634.
4. A.J. Tatham, U. Sarodia, F. Gatrad, A. Awan. Eye drop instillation technique in patients with glaucoma // Eye (Lond). 2013. V. 27. № 11. P. 1293–1298.
5. M. Krilis, M. Coroneo. Digital eye drop instillation – a novel method // Aust. Fam. Physician. 2013. V. 4(2). № 4. P. 201–202.
6. V. Velebný. Гиалуроновая кислота. Применение в фармацевтической промышленности // Материалы семинара компании CONTIPRO, Москва, 20 сентября 2016 г. URL: <https://www.contipro.com/portfolio/manufacture-of-hyaluronan-forms-and-specialities> (дата обращения 12.11.2016).
7. 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. 46–52.
8. S. Kumar, B.O. Haglund, K.J. Himmelstein. In Situ-Forming Gels for Ophthalmic Drug Delivery // Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics. 1994. № 10(1). P. 47–56.

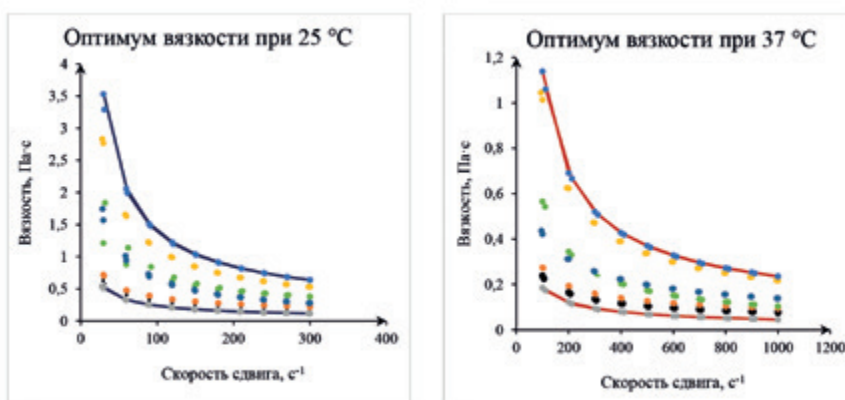


Рисунок 7. Экспериментально установленные оптимумы вязкости офтальмологических гелей при температуре А – 25 °C; Б – 37 °C