

ОПРЕДЕЛЕНИЕ РЕОЛОГИЧЕСКИХ ОПТИМУМОВ ГЕЛЕЙ ДЛЯ ПРИЕМА ВНУТРЬ

Е.О. Бахрушина

к.фарм.н., Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)
E-mail: bachrauschenh@mail.ru

М.Н. Анурова

к.фарм.н., Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

М.Б. Корнеев

студент, Образовательный департамент Института фармации и трансляционной медицины,
Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Н.Б. Демина

д.фарм.н., профессор, МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

С.П. Кречетов

к.х.н., Центр живых систем, Московский физико-технический институт (государственный университет)
(Моск. обл., г. Долгопрудный)

Изложены основные аспекты реализации реологического подхода к созданию новых современных и актуальных лекарственных форм для перорального применения – гелей для приема внутрь. На основании реологического анализа на коаксильном ротационном вискозиметре RheologyRM 200 трех зарегистрированных в Российской Федерации препаратов в форме гелей для приема внутрь (Фосфалюгель®, Пепсан-Р® и Трансулоза®) построены реологические оптимумы. Доказана применимость найденных оптимумов в разработке пероральных гелей на основе различных моно- и поликомпонентных матриц. Предполагается, что реализованный реологический подход к разработке мягких лекарственных форм для приема внутрь позволит создавать лекарственные формы с оптимальными биофармацевтическими характеристиками.

Ключевые слова: гели для приема внутрь, желе, реология, реологический оптимум, пластическая вязкость, предел текучести, модель Кэссона.

Для цитирования: Бахрушина Е.О., Анурова М.Н., Корнеев М.Б., Демина Н.Б., Кречетов С.П. Определение реологических оптимумов гелей для приема внутрь. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2019;22(6):18–23. <https://doi.org/10.29296/25877313-2019-06-03>

Пероральное применение мягких лекарственных форм впервые упоминается в научных публикациях шестидесятых годов XX века [1]. Гели в качестве системы пероральной доставки лекарственных средств нашли широкое применение в ветеринарной практике и спустя десятилетие стали рассматриваться в качестве лекарственной формы для медицинского применения. В настоящее время мировым лидером по числу патентуемых, регистрируемых и разрабатываемых лекарственных препаратов в форме гелей для перорального применения является Япония [2–4]. Тенденция к активной разработке пероральных гелей в этой стране поддерживается благодаря наличию нормативной документации – действующая японская фармакопея выделяет гели для перорального применения (желе, «Jellies») среди других мягких лекарственных форм и регламентирует специфические показатели качества и методики их определе-

ния для данной лекарственной формы [5]. К сожалению, другие ведущие мировые фармакопеи, в том числе Государственная фармакопея Российской Федерации XIV издания, не рассматривают пероральный прием мягких лекарственных форм и не регламентируют качество пероральных гелей для медицинского применения [6–8].

Перспективным является использование гелей для приема внутрь в педиатрической и гериатрической практике из-за часто наблюдаемой дисфагии различной этиологии у пациентов. В отличие от жидких лекарственных форм, преимущественно используемых в терапии данных категорий пациентов, гели для приема внутрь обеспечивают большую стабильность, точность и удобство дозирования, по сравнению с суспензиями. Коррекции вкуса данной лекарственной формы можно достигать за счет синергизма от введения небольших доз активных подсластителей и обволакива-

ющего эффекта геля, что, в отличие от сиропов, позволит применять их также у лиц, страдающих сахарным диабетом [9].

В Российской Федерации гели для приема внутрь упоминаются в Перечне наименований лекарственных форм лекарственных препаратов для медицинского применения (приказ 538н от 27.07.2016). В настоящее время в нашей стране зарегистрированы три лекарственных препарата в данной форме: Фосфалюгель®, Пепсан-Р® и Трансулоза® [10]. Все зарегистрированные в Российской Федерации препараты в форме гелей для приема внутрь производятся иностранными компаниями.

Для биофармацевтически ориентированной, научно- и экспериментально обоснованной разработки новых отечественных препаратов требуется определение стандартов и норм основных техно-

логических показателей, важнейшим из которых для мягких лекарственных форм являются реологические характеристики.

Цель работы – определение реологических оптимумов гелей для приема внутрь на основе анализа структурно-механических показателей препаратов: Фосфалюгель®, Пепсан-Р® и Трансулоза®.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В табл. 1 приведены анализируемые препараты, их производители и качественный состав.

В качестве гелеобразователей производители данных препаратов используют полимеры природного происхождения – агар, пектин, каррагенаны, парафин жидкий, парафин мягкий белый и холестерол.

Таблица 1. Гели для приема внутрь, зарегистрированные на территории Российской Федерации [10]

Препарат	Производитель	Гелеобразователь	Вспомогательные вещества
Фосфалюгель®	Астеллас Фарма Юроп Б.В. (Нидерланды)	Агар-агар Пектин	Алюминия фосфат Сорбитол кристаллизуемый 70% Кальция сульфат Калия сорбат Ароматизатор апельсиновый Вода очищенная
Пепсан-Р®	Лаборатории Майоли Спиндлер (Франция)	Каррагенаны	Сорбитол кристаллизуемый 70% Натрия циклаамат Метилпарагидроксибензоат Масло мяты перечной Вода очищенная
Трансулоза®	Лаборатории Роза-Фитофарма (Франция)	Парафин жидкий Парафин мягкий белый Холестерол	Апельсиновое масло Лимонное масло Аспартам Вода очищенная

С целью определения критериев реологических характеристик предложено эмпирическое определение «реологических оптимумов» – на основе реограмм лекарственных препаратов, имеющих на фармацевтическом рынке. На коаксиальном ротационном вискозиметре LamyRheologyRM 200 при температуре 20 °С в диапазоне скоростей сдвига от 0 до 300 с⁻¹ (программное обеспечение RHEOMATIK (ver. T, LamyRheology, Франция), что соответствует максимальным сдвиговым напряжениям, возникновение которых возможно на этапах производства и дозирования [11], были

определены значения динамических вязкостей и построены кривые вязкости для пероральных гелей Фосфалюгель®, Пепсан-Р®, Трансулоза®. Аппроксимация полученных результатов проводилась по реологической модели Кэссона, как наиболее подходящей для вязко-пластичных систем с неньютоновским типом течения и пределом текучести [12]. На основе полученных реограмм были определены реологические оптимумы, которые могут быть использованы в качестве критериев при производстве гелевых композиций для приема внутрь на соответствующих типах основ.

С реологическими характеристиками напрямую связан выбор первичной упаковки и средств дозирования разрабатываемого препарата. Стеклообразные флаконы с использованием мерных шприцов могут быть применены для гелей с низкой вязкостью и пределом текучести. Применение их для прочных систем, обладающих высоким пределом текучести и/или высокой вязкостью, нецелесообразно, так как не будет обеспечиваться необходимая точность дозирования, а также полнота извлечения препарата из первичной упаковки. Для высоковязких и высокопрочных композиций рекомендованы полимерные широкогорлые банки, тубы и пакеты типа doу-pack.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В табл. 2 приведены пределы текучести и значения пластической вязкости лекарственных препаратов в форме гелей для приема внутрь, рассчитанные по реологической модели Кэссона. Показано, что реологические характеристики изучаемых образцов лежат в широком диапазоне (предел текучести от 7,42 до 70,5 Па; пластическая вязкость от 0,080 до 0,528 Па·с), наименьшими значениями пластической вязкости и предела те-

кучести обладает препарат Фосфалюгель® (0,080 Па·с и 7,42 Па соответственно), наибольшими – Трансулоза® (0,528 Па·с и 70,5 Па).

По кривым вязкости и течения (рис. 1, а, б) можно судить о структурных изменениях анализируемых образцов в условиях приложения равновеликих сдвиговых скоростей по системе «малый сдвиг – большой сдвиг – малый сдвиг». Все препараты в форме гелей для приема внутрь были в высокой степени тиксотропными (наибольшее сродство значений динамической вязкости на восходящей и нисходящей частях петли гистерезиса продемонстрировал образец Пепсан-Р, рис. 1, б), обладали псевдопластическим неньютоновским типом течения, характерным для фармацевтических композиций в форме гелей, сохраняли пластичность структуры при приложении и снятии сдвигового напряжения.

На основании полученных кривых вязкости построен реологический оптимум гелей для приема внутрь (рис. 2). При температуре 20 °С оптимальные значения динамической вязкости пероральных гелей при скорости сдвига 30 с⁻¹ лежат в диапазоне от 0,56 до 4,94 Па·с, при скорости сдвига 300 с⁻¹ – от 0,20 до 1,53 Па·с.

Таблица 2. Реологические характеристики гелей, рассчитанные по модели Кэссона

Название	Реологические характеристики, определенные по модели Кэссона при температуре 20 °С	
	Предел текучести, Па	Пластическая вязкость, Па·с
Фосфалюгель®	7,42	0,080
Пепсан-Р®	27,6	0,156
Трансулоза®	70,5	0,528

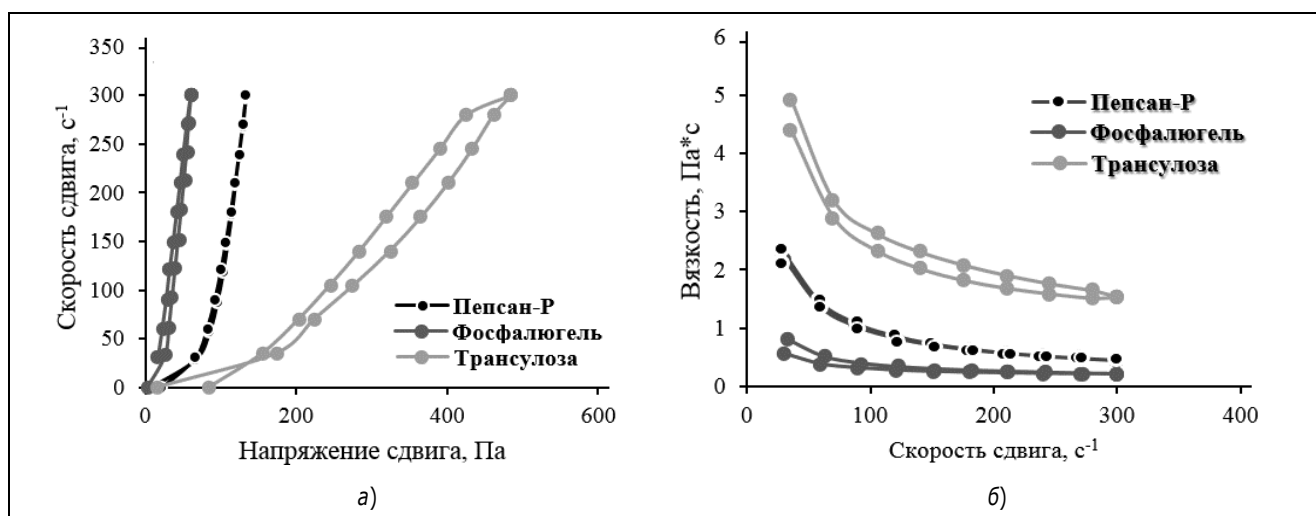


Рис. 1. Реограммы препаратов в форме гелей для приема внутрь: а – кривая течения, построенная по результатам измерений при 20 °С; б – кривая вязкости, построенная по результатам измерений при 20 °С

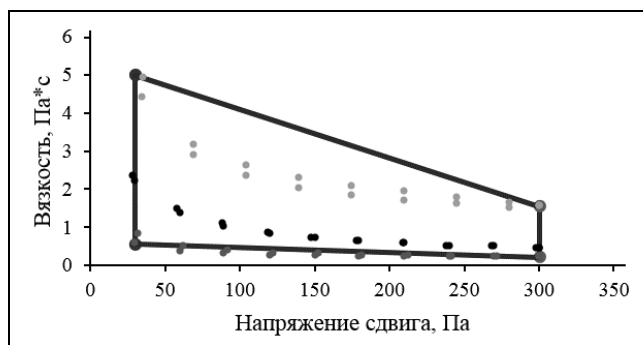


Рис. 2. Реологический оптимум, определенный при температуре 20 °C

Реализация реологического подхода к разработке гелей для приема внутрь. На основании полученных реологических оптимумов были проанализированы реограммы экспериментальных образцов гелей для приема внутрь, разрабатываемых на кафедре фармацевтической технологии Института фармации Сеченовского Университета. В рамках проводимой научно-исследовательской работы разработаны составы и технологии оральных

и пероральных гелей для различных активных фармацевтических субстанций: глицина, нимесулида, ибупрофена, флуоксетина на основе различных полимеров и их комбинаций, разрешенных для перорального применения (табл. 3).

Были определены реологические характеристики по модели Кэссона для анализируемых экспериментальных образцов (табл. 4). В ходе проведенных исследований показано, что пределы текучести экспериментальных образцов лежат в определенном для заводских пероральных гелей диапазоне (7,42–70,5 Па), тогда как пластическая вязкость двух из четырех анализируемых экспериментальных образцов выходит за определенные пределы. По всей видимости, это связано с введением в составы гелей ибупрофена и флуоксетина сополимера поливинилкапролактан-поливинилацетат-поливинилгликоль Soluplus®, обеспечивающего высокую стабильность и длительный срок хранения вышеобозначенных лекарственных форм [13, 16].

Таблица 3. Характеристика экспериментальных составов гелей для приема внутрь

Разрабатываемая лекарственная форма	Тип матрицы	Гелеобразователь/комбинация гелеобразователей
Оральный гель глицина	Монокомпонентная	Tabulose® (Ashland) – метилцеллюлоза и натрий карбоксиметилцеллюлоза
Пероральный пролонгированный гель нимесулида	Поликомпонентная	KollicoatMAE 100 P (BASF) – сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата Benecel® (Ashland) – гидроксипропилметилцеллюлоза
Пероральный пролонгированный гель ибупрофена	Поликомпонентная	Композиционный полимерный носитель (НИИ Полимеров) – ИПК полиметакриловой кислоты и полиэтиленгликоля Blanose® (Ashland) – натрий карбоксиметилцеллюлоза Soluplus® (BASF) – сополимер поливинилкапролактан-поливинилацетат-поливинилгликоль
Пероральный пролонгированный гель флуоксетина	Поликомпонентная	Композиционный полимерный носитель (НИИ Полимеров) – ИПК полиметакриловой кислоты и полиэтиленгликоля Benecel® (Ashland) – гидроксипропилметилцеллюлоза Soluplus® (BASF) – сополимер поливинилкапролактан-поливинилацетат-поливинилгликоль

Таблица 4. Реологические характеристики экспериментальных образцов гелей для приема внутрь, определенные по модели Кэссона

Название	Реологические характеристики, определенные по модели Кэссона при температуре 20 °C	
	Предел текучести, Па	Пластическая вязкость, Па·с
Оральный гель глицина	9,5	0,153
Пероральный пролонгированный гель нимесулида	23,2	0,581
Пероральный пролонгированный гель ибупрофена	27,9	1,14
Пероральный пролонгированный гель флуоксетина	33,10	0,73

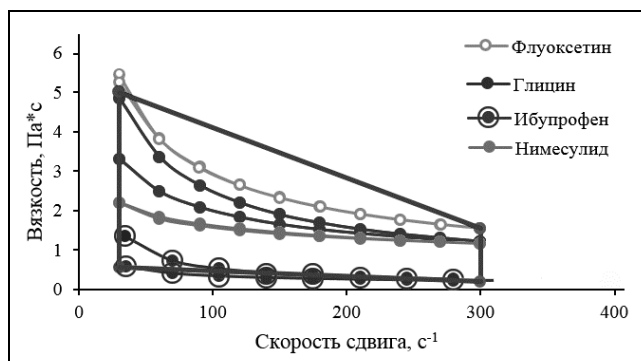


Рис. 3. Реограммы экспериментальных образцов гелей для приема внутрь относительно определенного реологического оптимума пероральных гелей

Кривые вязкости экспериментальных образцов пероральных гелей глицина, флуоксетина, нимесулида и ибупрофен, измеренные при температуре 20 °С, лежат внутри определенного для промышленных образцов реологического оптимума (рис. 3).

Таким образом, показана возможность применения определенного оптимума для пероральных гелей различного состава.

ВЫВОДЫ

1. Определение и установление норм структурно-механических характеристик путем построения реологических оптимумов – важная задача для реализации биофармацевтического подхода к разработке новых лекарственных форм. На основе анализа реологических характеристик препаратов в форме гелей для приема внутрь, зарегистрированных в Российской Федерации (Фосфалогель®, Пепсан-Р® и Трансулоза®), определен реологический оптимум.
2. Для разрабатываемых экспериментальных образцов гелей для приема внутрь установлено соответствие определенному ранее оптимуму, что демонстрирует возможность применения установленных диапазонов для создания но-

вых лекарственных форм, обладающих оптимальными биофармацевтическими характеристиками.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ringarp N., Rydberg C., Damberg O., Boström B. Study of a prophylactic therapy of puerperal paresis in cows by means of oral administration of calcium chloride gel // Zentralbl Veterinarmed A. 1967 Apr; 14(3):242–51.
2. Ueda H., Ikeda H., Sasaki Y., Shioji R. Effect of oral administration of calcium carbonate, aluminum hydroxide gel and dihydrotachysterol on renal acidosis // Tohoku J Exp Med. 1978 Jan; 124(1):1–11.
3. Hishikawa Y., Kakino Y., Tsukamoto H., Tahara K., Onodera R., Takeuchi H. Control of Drug Diffusion Behavior of Xanthan and Locust Bean Gum Gel by Agar Gel // Chem. Pharm. Bull. 2016; 64:1450–1457.
4. Miyazaki S., Takahashi A., Itoh K., Ishitani M., Dairaku M., Togashi M., Mikami R., Attwood D. Preparation and evaluation of gel formulations for oral sustained delivery to dysphagic patients // Drug Dev Ind Pharm. 2009 Jul; 35(7):780–7.
5. Japanese Pharmacopoeia 16th edition. 2011:11.
6. British Pharmacopoeia V.III. Health & Medicine, 2017.
7. European Pharmacopoeia 9.0th edition. V.I. EDQM, 2017:890–892.
8. United States Pharmacopoeia 41-NF 36. Rockville, Maryland, USA. 2018.
9. Бахрушина Е.О. Разработка состава и технологии пероральных пролонгированных гелей на основе производных акриловой кислоты: Дисс. ... канд. фарм. наук. М. 2017. 216 с.
10. Государственный реестр лекарственных средств URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (дата обращения 20.11.2018)
11. Анурова М.Н., Бахрушина Е.О., Кречетов С.П. Изучение влияния состава комбинированной матрицы на реологические характеристики экспериментальных образцов пероральных гелей нимесулида // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2016; 4(17):46–52.
12. Анурова М.Н., Бахрушина Е.О., Барнолицкий Г.Г., Кречетов С.П. Обоснование реологических оптимумов при разработке мягких лекарственных форм на гидрофильной основе. Стоматологические гели // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2017; 2(19):58–62.

Поступила 11 февраля 2019 г.

DETERMINATION OF THE RHEOLOGICAL OPTIMUM ORAL GELS

© Authors, 2019

E.O. Bakhrushina

Ph.D. (Pharm.), Sechenov First State Medical University (Moscow)

E-mail: bachrauschenh@mail.ru

M.N. Anurova

Ph.D. (Pharm.), Sechenov First State Medical University (Moscow)

M.B. Korneev

Student, Department of Education Institute of Pharmacy and Translational Medicine,

Sechenov First State Medical University (Moscow)

N.B. Demina

Dr.Sc. (Pharm.), Sechenov First State Medical University (Moscow)

S.P. Krechetov

Ph.D. (Chem.), Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Moscow Institute of Physics and Technology (State University) (Moscow region, Dolgoprudny, Russia)

Oral gels are a promising dosage form, especially in pediatric and geriatric practice. They provide higher stability, dosage accuracy and dosage convenience compared with liquid dosage forms. The aim of the study was to determine the rheological optimums for 3 oral gels registered in the Russian Federation (Phosphalugel®, Pepsan-R®, Transulose®), based on the analysis of structural and mechanical parameters. Rheological parameters were measured on the coaxial rotation viscometer LamyRheologyRM 200 at a temperature of 20 °C with shear rates from 0 to 300 s⁻¹. Approximation of the obtained results was carried out according to the Casson rheological model, as the most suitable for viscous-plastic systems with non-Newtonian flow type and yield strength. It was shown that the rheological characteristics of the studied samples lie in a wide range (yield strength from 7.42 to 70.5 Pa; plastic viscosity from 0.080 to 0.528 Pa·s), the lowest values of plastic viscosity and yield strength are possessed by the Phosphalugel® (0.080 Pa·s and 7.42 Pa respectively), the largest – by the Transulose® (0.528 Pa·s and 70.5 Pa). All drugs in the form of oral gels were highly thixotropic, had a pseudoplastic non-Newtonian type of flow. Basing on the obtained viscosity curves, a rheological optimum of oral gels was built. At a temperature of 20 °C, the optimal values of the dynamic viscosity of oral gels at a shear rate of 30 s⁻¹ lie in the range from 0.56 to 4.94 Pa·s, and at a shear rate of 300 s⁻¹ - from 0.20 to 1.53 Pa·s. Applicability of the obtained optimums was proven to be effective in designing oral gels based on mono- or polycomponent matrices. It is expected, that the following rheological approach to designing semisolid oral dosage forms will allow to produce dosage forms with optimal biopharmaceutical characteristics.

Key words: oral gels, jelly, rheology, rheological optimum, plastic viscosity, yield strength, Casson fluid model.

For citation: Bakhrushina E.O., Anurova M.N., Korneev M.B., Demina N.B., Krechetov S.P. Determination of the rheological optimum oral gels. Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2019;22(6):18–23. <https://doi.org/10.29296/25877313-2019-06-03>

REFERENCES

1. Ringarp N., Rydberg C., Damberg O., Boström B. Study of a prophylactic therapy of puerperal paresis in cows by means of oral administration of calcium chloride gel // Zentralbl Veterinarmed A. 1967 Apr; 14(3):242–51.
2. Ueda H., Ikeda H., Sasaki Y., Shioji R. Effect of oral administration of calcium carbonate, aluminum hydroxide gel and dihydrotachysterol on renal acidosis // Tohoku J Exp Med. 1978 Jan; 124(1):1–11.
3. Hishikawa Y., Kakino Y., Tsukamoto H., Tahara K., Onodera R., Takeuchi H. Control of Drug Diffusion Behavior of Xanthan and Locust Bean Gum Gel by Agar Gel // Chem. Pharm. Bull. 2016; 64:1450–1457.
4. Miyazaki S., Takahashi A., Itoh K., Ishitani M., Dairaku M., Togashi M., Mikami R., Attwood D. Preparation and evaluation of gel formulations for oral sustained delivery to dysphagic patients // Drug Dev Ind Pharm. 2009 Jul; 35(7):780–7.
5. Japanese Pharmacopoeia 16th edition. 2011:11.
6. British Pharmacopoeia V.III. Health & Medicine, 2017.
7. European Pharmacopoeia 9.0th edition. V.I. EDQM, 2017:890-892.
8. United States Pharmacopoeia 41-NF 36. Rockville, Maryland. USA. 2018.
9. Bahrushina E.O. Razrabotka sostava i tekhnologii peroral'nyh prolongirovannyh gelej na osnove proizvodnyh akrilovoj kisloty: Diss. ... kand. farm. nauk. M. 2017. 216 s.
10. Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (data obrashcheniya 20.11.2018).
11. Anurova M.N., Bahrushina E.O., Krechetov S.P. Izuchenie vliyaniya sostava kombinirovannoj matricy na reologicheskie harakteristiki eksperimental'nyh obrazcov peroral'nyh gelej nimesulida // Razrabotka i regi-straciya lekarstvennyh sredstv. 2016; 4(17):46–52.