

УДК 615.2

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ РЕОЛОГИЧЕСКИХ ОПТИМУМОВ ВАГИНАЛЬНЫХ ГЕЛЕЙ

М.Н. Анурова<sup>1</sup>, Е.О. Бахрушина<sup>1\*</sup>, А.М. Подколзин<sup>1</sup>, С.П. Кречетов<sup>2</sup>

**Резюме.** В статье представлены результаты изучения реологических характеристик вагинальных гелей, зарегистрированных в Российской Федерации. На основании полученных результатов предложены оптимумы реологических характеристик, которые могут быть рекомендованы к использованию при разработке вагинальных гелей. Показана перспективность использования реологических оптимумов для обоснования выбора упаковки и средств дозирования для вагинальных гелей в зависимости от их реологических характеристик.

**Ключевые слова:** вагинальные гели, интравагинальное применение, ротационная вискозиметрия, пластическая вязкость, предел текучести, реологические оптимумы.

### THE DETERMINATION OF RHEOLOGICAL OPTIMUM OF VAGINAL GELS

M.N. Anurova<sup>1</sup>, E.O. Bakhrushina<sup>1\*</sup>, A.M. Podkolzin<sup>1</sup>, S.P. Krechetov<sup>2</sup>

**Abstract.** The article presents the results of rheological properties study of vaginal gels, registered in the Russian Federation. Was justified the optimal rheological characteristics, which can be recommended for use to the pharmaceutical development of vaginal gels. It is advisable to use the rheological optimum to select the type of packaging and method of dosing of vaginal gels according to their rheological characteristics.

**Keywords:** vaginal gels, intravaginal application, rotary viscosimetry, plastic viscosity, yield stress, rheological optimum.

1 – ФГАОУ ВО Первый МГМУ 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., д. 9, стр. 7

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

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

\* адресат для переписки:

E-mail: bachrauschenh@mail.ru

## ВВЕДЕНИЕ

Проблемы сохранения репродуктивного здоровья женщин в России стоят очень остро. В последние годы уровень гинекологических заболеваний в нашей стране неуклонно растет. Так, по статистическим данным Министерства здравоохранения Российской Федерации, за 5 лет заболеваемость эндометриозом увеличилась на 26%, воспалительными заболеваниями – на 10%, а количество нарушений менструального цикла возросло в 1,6 раза [1, 2].

Применение гелей в терапии гинекологических заболеваний имеет ряд определенных преимуществ, заключающихся прежде всего в удобстве введения, наличии биоадгезивных свойств, препятствующих преждевременной эвакуации лекарственной формы без наступления терапевтического эффекта. Кроме того, научно обоснованный подход к выбору основ вагинальных гелей позволяет разрабатывать лекарственные

формы, обладающие дополнительными фармакологическими эффектами, такими как увлажняющее действие, адсорбционная активность, термореверсивные свойства [3].

Согласно приказу 538н от 27.07.2016 «Об утверждении Перечня наименований лекарственных форм лекарственных препаратов для медицинского применения» вагинальный гель – лекарственная форма, предназначенная для введения во влагалище с целью оказания местного действия.

Среди всех лекарственных форм, предназначенных для вагинального применения, доля гелей составляет 5% [3], в то время как среди лекарственных препаратов в форме гелей препараты для вагинального применения, согласно данным РЛС на 2017 год, представлены 8 наименованиями, что составляет в среднем 9% [4].

Необходимо отметить, что, несмотря на очевидные преимущества вагинальных гелей

над другими лекарственными формами, предназначенными для интравагинального введения, начиная с 2010 года наблюдается тенденция к сужению ассортимента вагинальных гелей, представленных на российском фармацевтическом рынке [4].

В настоящее время ассортимент вагинальных гелей представлен восьмью наименованиями, относящимися к различным фармакологическим группам: гестагенный препарат Крайнон® (Великобритания), антисептические средства Кандинорм® (Россия) и Сальвагин® (Россия), антибактериальный препарат для вагинального применения Метрогил® (Индия), противогрибковый препарат Кандид® (Индия), Кольпоцид® (Россия) – препарат для комплексной терапии папилломавирусной инфекции, Мульти-Гин Актигель® (Нидерланды), применяющийся в комплексной терапии бактериальных вагинозов, и увлажняющее средство Монтавит® (Австрия) [4]. Таким образом, можно отметить, что 37,5% (3/8) препаратов в форме вагинальных гелей – отечественного производства, что обозначает перспективу дальнейшей разработки российских оригинальных препаратов в форме вагинальных гелей для применения в терапии различных гинекологических заболеваний.

Согласно Государственной фармакопее XIII издания вагинальные гели стандартизуются по общим требованиям к лекарственной форме «мази»: описанию, массе (объему) содержимого упаковки или однородности массы, размеру частиц (суспензионных гелей), герметичности упаковки (для стерильных и при необходимости нестерильных лекарственных форм), pH (водной вытяжки геля или

самого геля), кислотному и перекисному числам, если в состав входят вещества, способные к гидролизу и окислению.

Многочисленными исследованиями в области разработки гелей было показано, что реологические свойства являются значимым критерием стандартизации лекарственной формы, особенно на этапах ее разработки, поскольку влияют на стабильность в процессе хранения, однородность лекарственной формы; важнейшие реологические характеристики – предел текучести и пластическая вязкость – определяют скорость высвобождения действующих веществ из лекарственной формы, удобство применения препарата пациентом, а также оказывают влияние на биоадгезивные свойства лекарственного средства, определяя его распределение по слизистой оболочке влагалища [3, 5–7].

Целью данной работы является определение оптимальных реологических параметров (реологических оптимумов) вагинальных гелей на основе изучения реологических характеристик лекарственных препаратов в форме гелей для интравагинального введения, зарегистрированных на территории Российской Федерации.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования были семь наименований лекарственных препаратов в форме вагинальных гелей, относящихся к различным фармакотерапевтическим группам. В таблице 1 представлены составы изучаемых препаратов.

Таблица 1.

Составы изучаемых препаратов

№	Торговое наименование	Вспомогательные вещества	Гелеобразователь
1	Кандид®	Цетиловый спирт, пропиленгликоль, глицерол, бензиловый спирт, цетомacroгольный эмульсионный воск, карбопол 940 (карбомер 940), натрия гидроксид, хлорокрезол, вода очищенная	Карбомер 940
2	Кандинорм®	Инулин, глицерин, вода очищенная	Инулин
3	Кольпоцид®	Комплекс пептидогликанов и липотейховой кислоты, глицерин, вода очищенная	Комплекс пептидогликанов и липотейховой кислоты
4	Монтавит гель®	Гидроксиэтилцеллюлоза, глицерин, вода очищенная	Гидроксиэтилцеллюлоза
5	Мульти-Гин Актигель®	Сетчатый сополимер галактоарабинана и полиглюкуроновой кислоты*, ксантановая смола, глицерин, каприлилгликоль – pH 4,1	Сетчатый сополимер галактоарабинана и полиглюкуроновой кислоты, ксантановая смола
6	Сальвагин®	Каприлилгликоль, инулин, молочная кислота, гель Aloe Vera 1%, глицерин, вода очищенная	Инулин, гель Aloe Vera
7	Метрогил®	Динатрия эдетат, карбомер 940, метилпарагидроксибензоат, натрия гидроксид, пропилпарагидроксибензоат, пропиленгликоль, вода очищенная	Карбомер 940

Примечание: \*комплекс 2QR – запатентованный комплекс биоактивных полисахаридов.

Объекты исследования были подобраны таким образом, чтобы в выборке имелись различные типы основ и их комбинаций со вспомогательными и активными фармацевтическими субстанциями, оказывающими влияние на реологические свойства системы. Так, в состав Монтавит геля® в качестве единственного гелеобразователя входит производное целлюлозы – гидроксипропилцеллюлоза, в составе геля Метрогил® и Кандид® используется редкосшитый акриловый полимер карбопол 940, однако в состав препарата Кандид® дополнительно введен эмульгатор цетомакрогольный эмульсионный воск, который может значительно повлиять на структуру геля. В изучаемых препаратах Сальвагин®, Кандинорм®, Кольпоцид®, а также Мульти-Гин Актигель® в качестве гелеобразователя используется ряд гелеобразователей: инулин, гель алоэ, комплексы сополимеров кислот, камеди, оказывающие как фармакологическое действие, так и значительно влияющие на реологические свойства систем.

Изучение реологических характеристик отобранных образцов проводили методом ротационной вискозиметрии по параметрам тиксотропии, пластической вязкости, предела текучести путем построения реологических кривых вязкости и течения, а также аппроксимации результатов по модели Кэссона на коаксиальном вискозиметре Lamy Rheology RM 200 (Франция) с помощью измерительной системы «цилиндр в цилиндре» MS-DIN 33 в диапазоне скоростей сдвига от 0 до 300 с<sup>-1</sup> [8]. Программное обеспечение RHEOMATIK (ver. T, LamyRheology, Франция).

Реологические характеристики определяли в двух температурных режимах – 20±1 °С и 37±1 °С, соответствующих хранению и применению вагинальных гелей. Контроль структурно-механических параметров лекарственной формы при температуре 37±1 °С позволяет судить о способности равномерно распределяться по слизистой оболочке влагалища и не вытекать после введения, что определяет как удобство применения, так и терапевтическую эффективность препарата [3, 5, 8].

Необходимость подробного изучения поведения системы в диапазоне низких скоростей сдвига определялась скоростью сдвига при экструзии изучаемых препаратов из соответствующей упаковки [8]. Экструзионная скорость сдвига рассчитывалась по формуле [9]:

$$\gamma = \frac{V_{\text{экструзии}}}{d_{\text{отверстия}}},$$

где  $\gamma$  – экструзионная скорость сдвига [с<sup>-1</sup>];  $V_{\text{экструзии}}$  – скорость экструзии препарата из тубы, однодозовой упаковки или с помощью аппликатора [см/с];  $d_{\text{отверстия}}$  – диаметр отверстия тубы, однодозовой упаковки или аппликатора [см].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В таблице 2 представлены результаты изучения реологических характеристик выбранных образцов, определенные по реологической модели Кэссона при температуре 20 °С.

Реологические характеристики образцов определяются в широких диапазонах пределов текучести (от 21,0 до 134,7 Па) и пластической вязкости (0,087 до 0,338 Па·с). Необходимо отметить, что значения пластической вязкости и пределов текучести не имеют корреляции между собой: так, образец Монтавит гель® с наибольшей пластической вязкостью (0,338 Па·с) характеризуется только средним значением предела текучести (44,1 Па).

Таблица 2.

Пределы текучести и пластическая вязкость образцов по модели Кэссона при температуре 20 °С

Показатель Торговое название образца	Предел текучести, Па	Пластическая вязкость, Па·с
Кандид®	134,7±1,0	0,266±0,05
Метрогил®	88,2±1,0	0,239±0,05
Монтавит гель®	44,1±1,0	0,338±0,05
Кандинорм®	39,6±1,0	0,189±0,05
Мульти-Гин Актигель®	37,4±1,0	0,049±0,05
Кольпоцид®	27,2±1,0	0,168±0,05
Сальвагин®	21,0±1,0	0,087±0,05

В работах [5, 6, 8] было показано, что предел текучести, рассчитанный по одной из реологических моделей, является наиболее показательной реологической характеристикой для прогнозирования агрегативной устойчивости лекарственной формы в процессе хранения, удобства ее дозирования, равномерности распределения по слизистой, возможности достижения модифицированного высвобождения и др. Таким образом, изучаемые лекарственные препараты по полученным значениям пределов текучести, рассчитанным по модели Кэссона, можно разделить на две группы: с высокими значениями предела текучести (Кандид®, Метрогил®) и более низкими значениями данного реологического параметра (Монтавит гель®, Кандинорм®, Мульти-Гин Актигель®, Кольпоцид®, Сальвагин®).

Были проанализированы первичные упаковки и средства дозирования изучаемых препаратов в форме вагинальных гелей (рисунок 1).

Образцы, включенные в первую группу, обладающие более высокими значениями пределов текучести, упакованы в полимерные тубы. Их предлагает



**Рисунок 1.** Первичная, вторичная упаковки и средства дозирования вагинальных гелей Кандид®, Кандинорм®, Кольпоцид®, Монтавит гель®, Мульти-Гин Актигель®, Сальвагин®, Метрогил® [4]

ся дозировать с помощью аппликатора с диаметром отверстия 1,1 см. Такой вариант упаковки позволяет избежать разрушения структуры при экструзии из упаковки и обеспечить сохранение реологических свойств препарата вплоть до попадания на слизистую влагалища. Препараты Кандинорм®, Сальвагин® и Кольпоцид® имеют однодозовую упаковку с аппликатором диаметром 0,1 см. Такой вид упаковки без потери качества препарата в процессе дозирования возможно применять только для систем с низкими пределами текучести. Мульти-Гин Актигель®, упакованный в многодозовую полимерную тубу, имеет навинчивающийся аппликатор с диаметром отверстия 0,3 см, что также может быть применено только для дозирования гелей с пределом текучести не выше 45 Па. Препарат Монтавит гель® не снабжен каким-либо дозирующим средством, его предлагается наносить, дозируя из полимерной тубы.

В таблице 3 приведены рассчитанные значения скоростей сдвига, возникающих при экструзии препаратов из их дозаторов или первичной упаковки. В диапазоне экструзионных сдвиговых скоростей (от 1,3 до 18 с<sup>-1</sup>) исследуемые составы не достигают значений напряжения сдвига, соответствующих своим пределам текучести (таблица 2, рисунок 2), что обуславливает отсутствие необходимости в дополнительных измерениях реологического поведения систем в диапазоне малых сдвиговых скоростей, моделирующих процесс экструзии из упаковки.

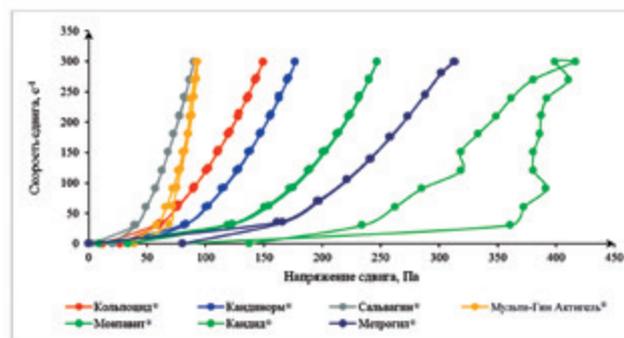
На рисунках 2 и 3 приведены кривые течения и вязкости исследуемых образцов, измеренные при температуре 20 °С. По характеру и расположению кривых течения относительно начала координат можно судить о типе течения образца, прочности его структуры. Напряжение сдвига характеризует отклик исследуемой системы на вращение измерительной геометрии с определенной скоростью сдвига, особенно показательным для понимания реологического по-

ведения образца является режим измерения «малый сдвиг – большой сдвиг – малый сдвиг», при котором в результате измерений можно судить о сохранении или же потере гелем постоянства своей трехмерной структуры. Для большинства образцов (Кольпоцид®, Мульти-Гин Актигель®, Кандинорм®, Сальвагин®, Метрогил®, Монтавит®) значения напряжений сдвига при определенных сдвиговых скоростях на восходящей и нисходящей частях цикла полностью эквивалентны, что говорит о сохранении постоянства структуры при приложении к системе скоростей сдвига в диапазоне от 0 до 300 с<sup>-1</sup>.

**Таблица 3.**

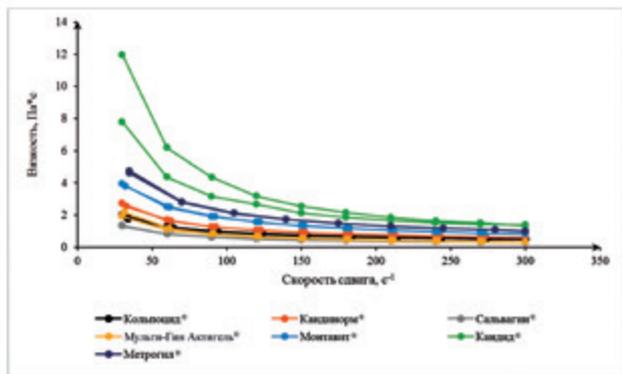
Скорость сдвига, возникающая при экструзии образцов из упаковки, и определяемые показатели для её расчета

Показатель	Торговое название образца	Скорость экструзии, см/с	Диаметр отверстия, см	Скорость сдвига, с <sup>-1</sup>
	Мульти-Гин Актигель®	1,4±0,1	0,3	4,67±0,1
	Метрогил®/Кандид®	2,1±0,1	1,1	1,91±0,1
	Сальвагин®/Кандинорм®/Кольпоцид®	1,8±0,1	0,1	18,0±0,1
	Монтавит®	0,65±0,1	0,5	1,3±0,1



**Рисунок 2.** Кривые течения образцов вагинальных гелей при температуре 20 °С

Образец вагинального геля Кандид® имеет кривую течения в измеряемых диапазонах сдвиговых скоростей от 0 до 300 и от 300 до 0 с<sup>-1</sup> в виде широкой петли, значения напряжения сдвига на восходящей части которой в среднем в 1,5 раза выше, чем на нисходящей. По данной кривой течения можно судить о снижении прочности структуры геля при приложении к нему скоростей сдвига в измеряемом диапазоне. Данное явление связано с входящим в состав геля Кандид® эмульсионным воском, нарушающим тиксо-



**Рисунок 3.** Кривые вязкости образцов вагинальных гелей при температуре 20 °С

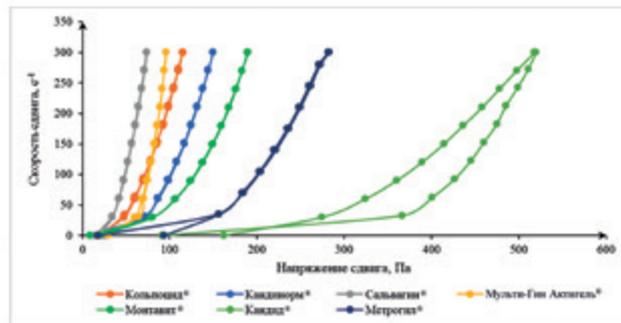
тропию системы в диапазоне проводимых измерений и приближающим структуру геля к структуре кремов, для которых наличие высокой тиксотропии не является показательным, и при приложении силы у кремов, как правило, снижается вязкость [7].

Кривые вязкости образцов Кольпоцид®, Мульти-Гин Актигель®, Кандинорм®, Сальвагин®, Метрогил®, Монтавит® (рисунок 3) имеют сходный характер, по ним можно судить о высокой тиксотропности образцов в измеряемом диапазоне скоростей сдвига от 0 до 300 с<sup>-1</sup>. На кривой вязкости геля Кандид® наблюдается так называемая петля гистерезиса – значения динамической вязкости при последовательном уменьшении скорости сдвига от 200 до 0 с<sup>-1</sup> меньше соответствующих значений динамической вязкости при увеличении сдвиговых скоростей от 0 до 300 с<sup>-1</sup> в 1,2 раза. Однако образец вагинального геля Кандид® также проявляет тиксотропные свойства, так как через некоторое время (134,5 с) его вязкость после снятия сдвигового напряжения возвращается к исходным значениям.

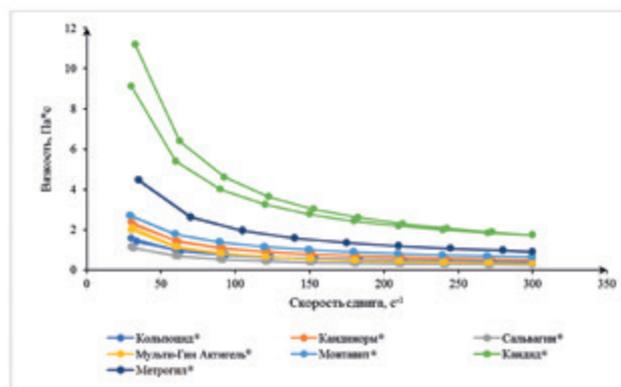
Таким образом, по реограммам, приведенным на рисунках 2 и 3, можно сделать вывод, что при температуре 20 °С все изучаемые образцы являются тиксотропными системами с пределом текучести и псевдопластическим типом течения.

На рисунках 4–5 приведены реограммы, иллюстрирующие реологическое поведение исследуемых препаратов при температуре 37 °С. Показано, что общий вид кривых и их положение относительно осей и друг друга на кривых вязкости и течения, характерный для измерений при температуре 20 °С, сохраняется и при повышении температуры измерительной системы до 37 °С. Все образцы при повышении температуры сохраняют свои высокие тиксотропные свойства, псевдопластическое течение.

На основании проведенных реологических исследований препаратов в форме вагинальных гелей,

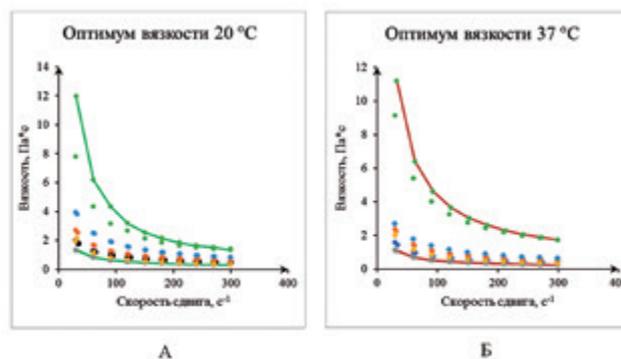


**Рисунок 4.** Кривые течения образцов вагинальных гелей при температуре 37 °С



**Рисунок 5.** Кривые вязкости образцов вагинальных гелей при температуре 37 °С

представленных на 2017 год на российском фармацевтическом рынке, были построены реологические оптимальности вязкости при температурах, соответствующих хранению (20 °С) и применению (37 °С) вагинальных гелей. При температуре 20 °С оптимальные значения динамической вязкости вагинальных гелей при скорости сдвига 30 с<sup>-1</sup> лежат в диапазоне от 1,3 до 12 Па·с, при скорости сдвига 300 с<sup>-1</sup> – от 0,3 до 1,4 Па·с; при температуре 37 °С при скорости сдвига 30 с<sup>-1</sup> – в диапазоне от 1,0 до 11 Па·с, а при скорости сдвига 300 с<sup>-1</sup> – от 0,3 до 1,7 Па·с.



**Рисунок 6.** Оптимальности вязкости вагинальных гелей при температурах: А – 20 °С; Б – 37 °С

Таким образом, особенностью реологических оптимумов вагинальных гелей является незначительное отличие (менее чем в 1,5 раза) оптимумов, определенных при температурах хранения и применения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенных исследований можно рекомендовать применение полученных реологических оптимумов для разработки вагинальных лекарственных форм с оптимальными структурно-механическими характеристиками. Было также показано, что использование реологических оптимумов целесообразно в обосновании оптимальной первичной упаковки лекарственной формы, обеспечивающей не только удобство дозирования пациентом, но и сохранение постоянства структуры в процессе применения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Статистическая информация Министерства здравоохранения Российской Федерации. URL: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnyye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2016-god> (дата обращения 27.02.2018).
2. А.С. Бондаренко. Роль статуса и взаимоотношения врача и пациентки в профилактике гинекологических заболеваний: дисс. ... к.мед.н. – Волгоград. 2015. 173 с.
3. М.Н. Анурова, А.А. Дрыгина, Е.О. Бахрушина. Изучение современных требований к разработке и стандартизации вагинальных гелей // Здоровье и образование в XXI веке. 2017. V. 19. № 10. С. 334–336.
4. Реестр лекарственных средств России. URL: <https://www.rlsnet.ru> (дата обращения 15.12.2017).
5. М.Н. Анурова, Е.О. Бахрушина, Г.Г. Барнолицкий, С.П. Кречетов. Обоснование реологических оптимумов при разработке мягких лекарственных форм на гидрофильной основе. Стоматологические гели // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2017. № 2(19). С. 58–62.
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. А.В. Пантюхин, И.И. Краснюк. Реологические модели в упруго-вязких лекарственных формах // Современные проблемы науки и образования. 2013. № 1 С.381.
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. А.Я. Малкин, А.И. Исаев. Реология: концепции, методы, приложения / Пер. с англ. – СПб.: ЦОП «Профессия», 2010. 560 с.

# Капсулятор ProFiller 1100

# ProFiller®

Капсуляторы ProFiller - максимально удобное, последовательное и эффективное ручное наполнение, подтвержденное компаниями Big Pharma: **Bayer, Merck, Eli Lilly, Novartis, Pfizer**



- в отличие от других ручных систем гарантирует полное закрытие капсул после наполнения без каких-либо временных затрат и усилий оператора
- производительность: 2 000 – 3 200 капсул/час (в зависимости от порошка, скорости оператора и размера подпрессовщика)
- изменение формата всего за 2-3 минуты! Форматные части 00-4 доступны для всех систем. Размеры 000, 5, 00el-2el только для модели 1100. При этом замена формата не требует калибровки и инструментов
- исключена возможность деформации оболочки при заполнении капсулы порошком за счет фиксации капсулы по всей длине
- вес заполнения, метод USP/EP в пределах  $\pm 1-2\%$  от среднего