

ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕХНОЛОГИИ АДсорбЦИОННОГО ВАГИНАЛЬНОГО ГЕЛЯ МЕТОДОМ РЕОЛОГИИ

¹ Институт органической химии Уфимского научного центра РАН, Уфа, Россия, romanovg@rambler.ru;

² Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия;

³ Башкирский государственный педагогический университет, Уфа, Россия

Система обеспечения качества мягких лекарственных форм (МЛФ) предполагает стандартизацию реологических параметров используемых композиций, которые влияют на качество фармакологического воздействия: биофармацевтические исследования указывают на тесную взаимосвязь между реологическими свойствами МЛФ и интенсивностью высвобождения и всасывания лекарственного препарата. В данной работе проведено исследование структурно-механических свойств адсорбционного вагинального геля, разработанного на основе сополимера стирола с малеиновым ангидридом. Действующее вещество — сорбент “Энтеросгель”. При создании адсорбционного геля решалась проблема рационального выбора сочетания концентраций действующего вещества и структурирующих компонентов.

Ключевые слова: мягкие лекарственные формы, адсорбционный вагинальный гель, оптимизация состава, “реологический оптимум экструзии”.

Система обеспечения качества мягких лекарственных форм (МЛФ), к которым относятся и гели, предполагает стандартизацию реологических параметров используемых композиций, которые влияют на их терапевтическую активность: биофармацевтические исследования указывают на тесную взаимосвязь между реологическими свойствами МЛФ и интенсивностью высвобождения и всасывания лекарственного препарата [1 – 3].

Водные полимерные гели находят широкое применение в различных областях медицины. Интерес к ним обусловлен уникальным комплексом физико-химических свойств. Однако вопросы научного обоснования составов МЛФ, а также стандартизация их структурно-механических характеристик, в частности, реологических параметров, недостаточно освещены в литературе. Имеются сведения по определению так называемого “реологического оптимума” для гидрофильных и липофильных гелей, который определяет границы производственных технологических характеристик [4]. Оптимизация и стандартизация возможных границ реологических параметров для специальных областей применения МЛФ сопряжена с целым рядом сложностей — индивидуальные особенности протекания каждого заболевания, влияние природы слизистой поверхности и т.д. Тем не менее существует целый арсенал инструментальных возможностей оптимизации состава МЛФ.

Ввиду ограниченности эффективных средств лечения бактериального вагиноза (БВ), большой научный и практический интерес представляет изыскание новых методов лечения этого заболевания.

При БВ поражения имеют локальный характер. Следовательно, оптимальным является проведение местных лечебных мероприятий, в частности сорбци-

онной терапии. Адсорбционные вагинальные гели — новое поколение МЛФ.

При всей эффективности и безопасности сорбентов (плотных масс или пылящих порошков) наиболее рационально использовать гидрофильные гели, которые обладают высокой вязкостью при низких концентрациях (до 3 масс. % гелеобразователя), высокой биодоступностью и проникающей способностью, пролонгирующим эффектом, значительной биоадгезией, отсутствием раздражающих свойств, микробиологической устойчивостью, совместимостью со многими группами лекарственных веществ и др.

Одной из наиболее известных МЛФ для лечения бактериального вагиноза является гидрофильный гель производства США с торговым названием “Метрогил”, который обладает антианаэробным действием. Отличительной особенностью разработанной нами МЛФ является адсорбционный характер действия на пораженный участок. Для обеспечения хорошего лечебного эффекта необходим подбор таких реологических характеристик композиции, которые способны обеспечить легкое введение геля и продолжительность его контакта со слизистой.

В данной работе проведено исследование реологических свойств адсорбционного вагинального геля, разработанного на основе сополимера стирола с малеиновым ангидридом (ССМА). Действующим веществом является сорбент “Энтеросгель” (ЭГ). При создании адсорбционного геля решалась проблема рационального выбора сочетания концентраций действующего вещества и структурирующих компонентов.

Реологический метод позволяет определить диапазон пластичности МЛФ, а также оптимизировать сочетание концентраций компонентов лекарственных композиций для требуемых температурных режимов хранения и применения.

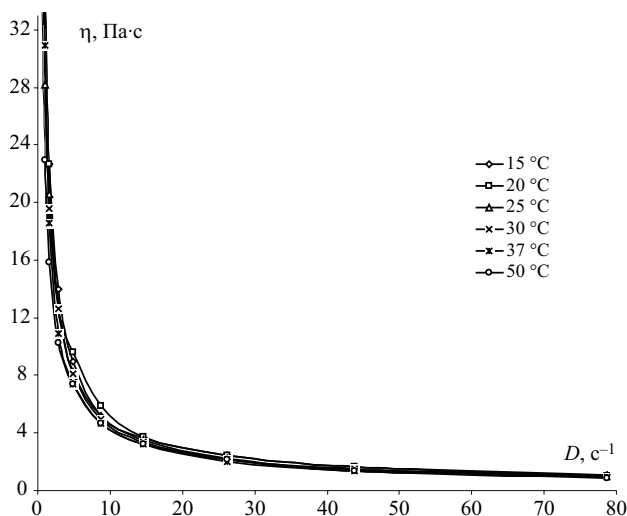


Рис. 1. Зависимость изменения вязкости от скорости сдвига при различных температурах для геля-основы ССМА 1 масс. %.

Для корректного определения вышеуказанных параметров изучались вязкостные характеристики МЛФ не только при больших нагрузках (требования технологического “реологического оптимума экструзии”), но и при очень незначительных скоростях деформации, соответствующих характеристикам мануального применения геля.

Экспериментальная часть

Объектами исследований служили:

– Мягкое лекарственное средство с торговым названием Метрогил® (метронидазол гель Ф., США), производится в Индии фирмой “Юник Фармасьютикал Лабораториз. Ворли”, Мумбай 400 300.® — товарный знак. Регистрационный номер: № 011666/04 от 28.06.2004.

– Сополимер стирола с малеиновым ангидридом — ССМА или модифицированный стиромаль “Пластигель” — редкосшитый водонабухающий полимер [5], (ТУ 6-01-02274010913-01), продукт сополимеризации стирола с малеиновым ангидридом, модифицированный аммиаком, представляющий собой порошок белого цвета, удельной массы 0,1 – 1,0 г/см³. Легко растворим при комнатной температуре в воде с образованием геля, растворим в глицерине, в спирте и нерастворим в неполярных органических растворителях.

– Энтеросгель (ФС 42-3603-98) представляет собой гидрогель метилкремниевой кислоты. Масса белого цвета, состоящая из желеобразных комочков разного размера, без запаха и вкуса. Практически не растворим в воде и в 95 % спирте.

Средство для лечения бактериального вагиноза готовили следующим образом.

а) Первый этап заключался в приготовлении геля-основы, для чего в рассчитанное количество гелеобразователя ССМА добавляли при постоянном перемешивании рассчитанное количество горячей дистиллированной воды (70 °C), перемешивали до полного растворения ССМА и образования однородного прозрачного геля.

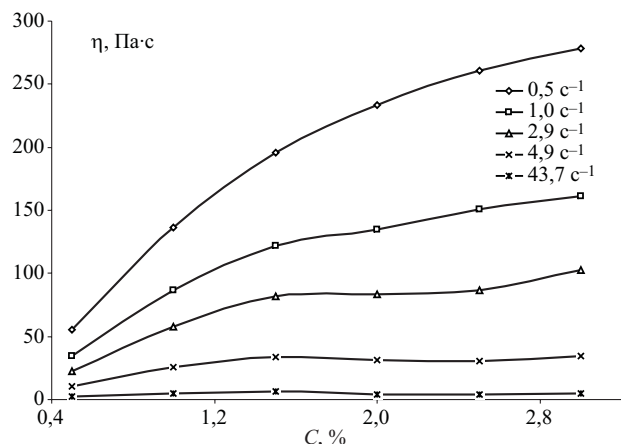


Рис. 2. Зависимость структурной вязкости гелей от концентрации гелеобразователя ССМА при различных скоростях сдвига, 20 °C.

б) Адсорбционный гель. На втором этапе к готовому гелю-основе добавляли адсорбент энтеросгель в необходимом количестве (10, 15, 20 масс. %) от общей массы.

Оптимизацию свойств композиций осуществляли методом динамической реологии на модифицированном реовискозиметре Rheotest 2.1 (Германия) с измерительным модулем “цилиндр-цилиндр” (отношение между радиусами 1,02) в режиме контролируемой скорости сдвига, которую изменяли в пределах 0,1 – 800 с⁻¹. Температура исследований варьировалась в диапазоне 15 – 50 °C. Ошибка метода составила 3 %.

Результаты и их обсуждение

Как показали проведенные измерения, гидрофильный гель-основа с содержанием гелеобразователя ССМА 0,5 – 1,0 масс. % является неньютоновской жидкостью, для которой снижение вязкости наблюдается во всей исследованной области скоростей сдвига от 0,1 до 100 с⁻¹. При этом градиент снижения вязкости при малых скоростях деформации больше, чем в области более высоких скоростей сдвига. Такое различие в течении при малых и высоких скоростях деформации для исследованных композиций сохраняется и при повышении содержания ССМА в гидрогелях, что характерно для систем со слабым межмолекулярным взаимодействием. Надмолекулярные ассоциаты способны разрушаться при относительно небольших скоростях деформации ($D = 0,1 - 1,0 \text{ с}^{-1}$). Значения динамической вязкости геля-основы ССМА 1 масс. % в исследуемом интервале температур (15 – 50 °C) близки и составляют при скорости деформации 25 с⁻¹ около 2,5 Па·с (рис. 1).

Повышение концентрации ССМА в геле-основе приводит к существенному увеличению структурной вязкости. Так, при значении скорости сдвига 3 с⁻¹ увеличение концентрации ССМА от 0,5 до 1,0 масс. % при 20 °C структурная вязкость повышается от 23 до 58 Па·с (рис. 2).

Авторами [4] экспериментально определен диапазон основных реологических характеристик (“реоло-

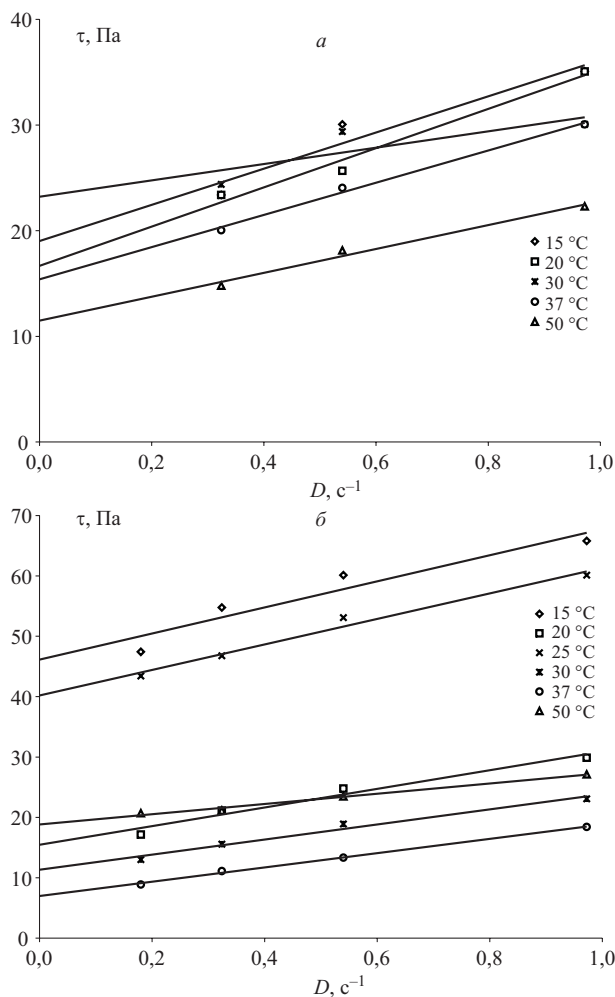


Рис. 3. Зависимость напряжения сдвига от скорости сдвига при различных температурах для геля-основы ССМА 1% (а) и для образца ССМА 1 масс. % + ЭГ 15 масс. % (б).

гические оптимумы консистенции и намазываемости”) гидрофильных и липофильных МЛФ, определяющих их оптимальную консистенцию с потребительской точки зрения. Для оценки консистенции МЛФ строят реограммы ее текучести в диапазоне скоростей сдвига от 1,5 до 1312 c^{-1} при 20 °С (предполагаемая температура хранения мази). “Реологический оптимум намазываемости” на кожный покров для гидрофильных композиций считается удовлетворительным, если при скорости сдвига 125 – 275 c^{-1} развиваются напряжения сдвига 87 – 250 Па. Указанные параметры отражают способность состава к наполнению туб при фасовке, выдавливаемость из туб и другие технологические свойства МЛФ.

С использованием вышеуказанного способа определения реологического оптимума экструзии были определены оптимальные концентрации гелеобразователя ССМА. В нашем случае реологическому оптимуму экструзии соответствует геле-основа с содержанием 0,5 и 1,0 масс. % ССМА. С учетом особенностей применения композиции в качестве вагинального геля, который используется при более высокой, по сравнению с кожными препаратами, температуре (37 °С), и его разбавления вагинальной жидкостью для дальнейшего

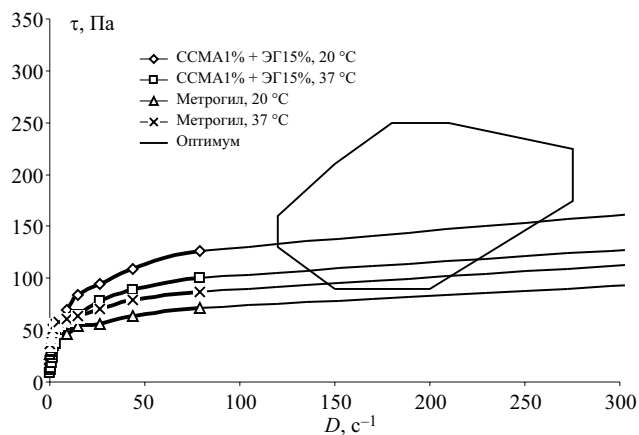


Рис. 4. Реологический оптимум экструзии для препарата “Метрогил” (США) и образца ССМА 1 масс. % + 15 масс. % ЭГ.

исследования был выбран состав с содержанием ССМА в количестве 1 масс. %.

Введение в геле-основу ССМА 1 масс. % энтеросгеля в количестве 10 – 20 масс. % приводит к увеличению вязкости системы. Так, при скорости сдвига 25 c^{-1} и температуре 40 °С значения динамической вязкости для композиций, содержащих 10, 15 и 20 масс. % ЭГ составили соответственно 2,4, 3,0 и 9,3 Па · с. То есть композиции с добавлением ЭГ носят еще более ярко выраженный неньютоновский характер течения (бингамовские пластики, псевдопластические жидкости) [6, 7].

Для вагинальных лекарственных форм наличие определенного значения предела текучести — необходимый структурно-механический параметр. Поскольку вагинальные гели применяются, как правило, при температурах 37 – 40 °С, то используемые составы должны обладать такими структурно-механическими свойствами, которые обеспечивали бы необходимую вязкость и фиксирующую способность для успешного взаимодействия лекарственного препарата со слизистой влагалища. Композиция при температурах использования 37 – 40 °С должна обеспечивать необходимую сорбцию и пролонгированность действия.

На примерах жидкофазных материалов энтомологического назначения ранее нами было показано, что необходимый ключевой параметр — предел текучести, позволяющий составу удерживаться на поверхности, для вертикальной подложки толщиной 10^{-3} м составляет 9 Па [8].

Геле-основа ССМА 1 % в интервале температур 15 – 50 °С имеет значения предела текучести 10 – 20 Па (рис. 3, а). Добавление ЭГ в композицию в количестве 10 – 20 масс. % позволяет поддерживать высокие значения предела текучести (20 – 40 Па) при температурах использования 37 – 40 °С. Повышение предела текучести композиции при добавлении ЭГ способствует улучшению сорбционной способности геля за счет увеличения времени воздействия препарата (рис. 3, б).

Реологические свойства исследуемого адсорбционного вагинального геля оптимизировали исходя из требований реологического оптимума экструзии и

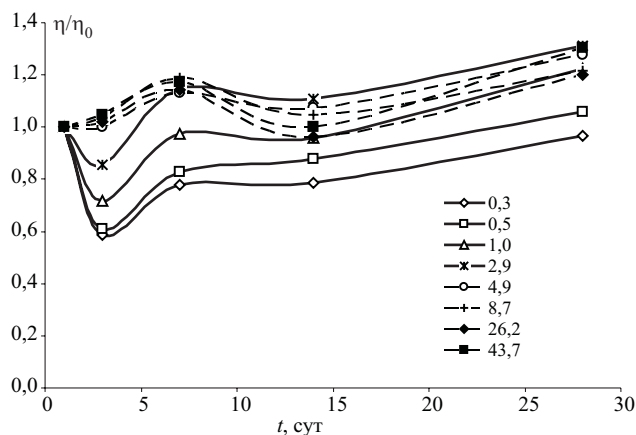


Рис. 5. Изменение динамической вязкости от длительности хранения образца ССМА 1 масс. % + 15 масс. % ЭГ при различных скоростях сдвига ($0,3 - 43,7 \text{ c}^{-1}$).

сравнивали с зарубежным препаратом “Метрогил” аналогичного интравагинального применения. Сравнение некоторых структурно-механических характеристик разработанных вагинальных гелей с различным содержанием ЭГ и зарубежного препарата показало, что реологические характеристики (вязкость и предел текучести) для исследуемых образцов и зарубежного препарата “Метрогил” имеют близкие значения. Добавление к гелю-основе ССМА энтросгеля в количестве более 15 масс. % приводит к существенно повышению вязкости, что целесообразно не только по технологическим причинам (сложность дозирования в первичный упаковочный материал), но и по причине неудобства использования (сложность дозирования и введение геля с помощью шприца). Наиболее оптимальной по реологическим характеристикам композицией является состав ССМА 1 масс. % + ЭГ 15 масс. %, находящийся, как и препарат “Метрогил”, в реологическом оптимуме экструзии (рис. 4). Композиции с более высоким содержанием ЭГ имеют большую вязкость и соответственно очень плотную консистенцию. Тем самым создается трудность в точной дозировке и нанесении геля на пораженный участок слизистой.

С целью определения стабильности вязкостных свойств разработанного адсорбционного вагинального геля изучалась экспозиция препарата во времени (рис. 5). Проведенные измерения показали хорошую устойчивость реопараметров композиции от длитель-

ности хранения. Небольшое повышение вязкости после 2 недель экспозиции объясняется тем, что лабораторный образец хранился при 20°C на воздухе, с целью определения времени хранения и использования образца после вскрытия герметичной упаковки. Вследствие чего можно предположить, что разработанный вагинальный гель при определенных условиях хранения может сохранять свои вязкостные характеристики в течение 2 – 3 недель после вскрытия герметичной упаковки.

Результаты проведенных исследований, которые могут быть использованы при создании новых мягких лекарственных форм, показали:

- все исследуемые составы являются структурированными жидкостями с ярко выраженным неньютоновским характером течения;
- введение ЭГ в гель-основу ССМА 1 масс. % приводит к увеличению значений вязкости и предела текучести, улучшая пластичность композиций, а также сорбционные характеристики составов;
- композиции имеют необходимый для вагинального геля предел текучести ($20 - 40 \text{ Па}$), обеспечивая длительную сорбцию при интравагинальном применении;
- технологический “реологический оптимум экструзии” геля достигается при следующем соотношении — ССМА 1 масс. % + ЭГ 15 масс. %.

ЛИТЕРАТУРА

1. Н. А. Ляпунов, Е. П. Безуглая, А. Г. Фадейкина и др., *Фармаком*, № 6, 10 – 13 (1999).
2. Г. В. Цагарейшвили, В. А. Головкин, Т. А. Грошовый, *Биофармацевтические, фармакокинетические и технологические аспекты создания мягких лекарственных форм*, Мецнизеба, Тбилиси (1987), сс. 264 – 268.
3. J. Y. Kim, J. Y. Song, E. I. Lee and S. K. Park, *Colloid Polym. Sci.*, **281**, 614 (2003).
4. И. М. Перцев, А. А. Аркуша, В. Г. Гунько, *Физико-химическая механика дисперсных систем и материалов*, Ч. 2., Наукова думка, Киев (1983), сс. 262 – 263.
5. Патент РФ № 2135187, *Бюл. изобрет.*, № 3 (2003).
6. Ю. А. Сангалов, Т. В. Романко, Е. В. Кацюевич, *Тез. докл. 17 междунар. симп. по реологии*, Саратов (1994), сс. 130 – 131.
7. Ю. А. Сангалов, Т. В. Романко, И. Ю. Понеделькина, Е. В. Кацюевич, *Коллоид. журн.*, **57(5)**, 734 – 738 (1995).
8. Патент СССР 1769830 (1991); *Бюл. изобрет.*, 39 (1992).

Поступила 03.12.08

USING RHEOLOGY FOR OPTIMIZATION OF THE TECHNOLOGY OF ADSORPTIVE VAGINAL GEL

T. V. Romanko¹, G. V. Ayupova², A. A. Fedotova², Yu. I. Murinov¹, and V. G. Romanko³

¹ Institute of Organic Chemistry, Ufa Scientific Center, Russian Academy of Sciences, Ufa, Bashkortostan, Russia;

² Bashkir State Medical University, Ufa, Bashkortostan, Russia

³ Bashkir State Pedagogical University, Ufa, Bashkortostan, Russia

The system regulating the quality of soft medicinal preparations (SMPs) is based on standardization of the rheological parameters of compositions used in clinical practice. These rheological parameters influence the quality of pharmacological action. Biopharmaceutical studies demonstrate close correlation of the rheological properties of SMPs and the intensity of the drug release and absorption. The structure and mechanical properties of an adsorptive vaginal gel based on styrene copolymer with maleic anhydride have been studied. The active substance was adsorbent “Enterogel”. In preparing the adsorptive gel composition, rheological data were used to determine an optimum combination of concentrations of the active substance and structural components.

Key words: Soft medicinal preparations, adsorptive vaginal gel, composition optimization, rheological optimum of extrusion