

## БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ СОСТАВА ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ГЕЛЯ

Е. О. Бахрушина<sup>1</sup>, Е. Д. Шевченко<sup>1</sup>, И. И. Краснюк<sup>1</sup>

<sup>1</sup> - ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Поступила в редакцию 18.07.2018 г.

**Аннотация.** В статье представлены результаты разработки составов и технологии стоматологического геля на основе НПВС, обладающего низкой растворимостью. В стоматологической практике наиболее распространенной фармакологической группой для снятия болевого синдрома, а также в составе комплексной терапии, являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС). До- и после- операционная анальгезия с целью устранения воспаления, снятия болевого синдрома должна быть доступной для выполнения пациентом без помощи медицинского персонала, что однозначно говорит в пользу использования НПВС, которые присутствуют на рынке в виде различных лекарственных форм. Преимущества гелей, как лекарственной формы для стоматологического применения, заключаются в возможности локализованного нанесения препарата на слизистую с последующим застыванием его, что минимизирует неудобства при лечении, ввиду отсутствия распределения препарата по всей ротовой полости, которое вызывает чувство дискомфорта при лечении. Широкий диапазон изменения вязкостей гелевой композиции позволит варьировать время и длительно высвобождения действующего вещества из лекарственной формы, обеспечивать пролонгированный эффект препарата.

В качестве растворителей для разработки стоматологического геля НПВС, на основе проведенного анализа составов стоматологических гелей промышленного производства, зарегистрированных на территории Российской Федерации, были выбраны спирт этиловый 96%, глицерин и масло облепиховое. На первом этапе исследования была изучена растворимость НПВС в подобранных растворителях и определен способ введения действующего вещества в состав фармацевтической композиции – по типу суспензии.

Для полученных составов на основе модельного гелеобразователя Carbopol® 974P NF была проведена всесторонняя оценка технологических, физико-химических и реологических характеристик. Методом определения коэффициента кинетической устойчивости была изучена стабильность полученных образцов геля. Проведена коррекция органолептических свойств по методу А.И. Тенцовой и профильному методу. На основе полученных результатов обоснован выбор глицерина, как оптимального носителя действующего вещества для создания модельной гелевой композиции на основе Carbopol® 974P NF. Пластическая вязкость образца, определенная по модели Кэссона составила 1.23 Па·с, предел текучести 335.2 Па, что позволяет прогнозировать высокую агрегативную стабильность в процессе хранения и хорошие биоадгезивные свойства при применении на слизистой, что будет подробнее изучено в дальнейших исследованиях.

**Ключевые слова:** НПВС, стоматологический гель, коррекция вкуса, реологические характеристики, агрегативная стабильность

Согласно официальной статистике ВОЗ [1], около 98% людей в мире страдают воспалительными заболеваниями полости рта, лидирующее место среди которых занимают воспалительные заболевания пародонта, требующие оперативного вмешательства. Особенно высокий уровень заболеваний пародонта приходится на возраст

35–44 года (от 65 до 98 %) и 15–19 лет (от 55 до 89 %) [2], [10]. Данные заболевания зачастую resultируют потерей зубов [9], приводящих к морфофункциональным изменениям жевательного аппарата, что сопровождается болевым синдромом, влияющим на психоэмоциональную сферу деятельности пациента [10], снижают резистентность к действию инфекционных и вирусных агентов, увеличивают сенсibilизацию организма

[3], следствием чего является уменьшение общего качества жизни больного. В стоматологической практике наиболее распространенной фармакологической группой для снятия болевого синдрома, а также в составе комплексной терапии, являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС) [3]. Большая популярность НПВС объясняется тем, что они обладают противовоспалительным, анальгезирующим и антипиретическим эффектами, воздействуя на симптомы, отмечающиеся при очень широком круге заболеваний. До- и после- операционная анальгезия с целью устранения воспаления, снятия болевого синдрома должна быть доступной для выполнения пациентом без помощи медицинского персонала, что однозначно говорит в пользу использования НПВС, которые присутствуют на рынке в виде различных лекарственных форм. С целью выявления наиболее широко распространенной стоматологической лекарственной формы, имеющей в качестве действующего вещества НПВС, был проведен анализ государственного реестра лекарственных средств [4], на основе которого построена диаграмма (рис.1).

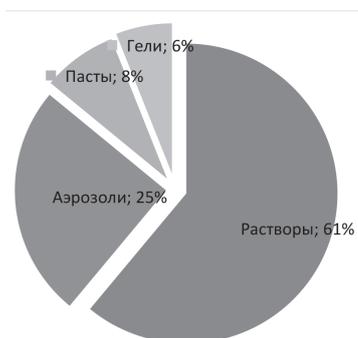


Рис. 1. Состав стоматологических препаратов на основе НПВС

Результаты анализа показали, что препараты для стоматологического применения на основе НПВС распределены в следующем процентном соотношении: растворы (61%), аэрозоли (25%), пасты (8%), гели (6%). Отсутствие таблетированных лекарственных форм в данном соотношении обусловлено отсутствием селективности в отношении стоматологических заболеваний, преимущественном проявлении системного влияния на организм, что нивелирует возможность рассматривать их как препараты направленной терапии. Процентное распределение показывает, что наибольшую долю (61%) на рынке фармацевтических препаратов для стоматологического применения представляют растворы, использование

которых ограничено необходимостью проведения инъекций, что недоступно для самостоятельного применения пациентом. Следующую позицию занимают аэрозоли (25%) и пасты (8%), которые могут быть использованы для самостоятельной терапии, снятия послеоперационного болевого синдрома. Хорошо распределяясь по слизистой, данные лекарственные формы не могут, однако, в полном объеме воздействовать точно на область слизистой, что является минусом при их использовании. Гели занимают 6% от общего количества стоматологических препаратов и представлены сжатой номенклатурой лекарственных средств. На российском рынке на данный момент зарегистрировано 10 стоматологических гелей, относящихся к следующим фармакологическим группам: антисептики, дезинфицирующие, местноанестезирующие и нестероидные противовоспалительные средства, содержащих в своем составе комбинации: метронидазол + хлоргексидин; лидокаин + цетилпиридиния хлорид; холина салицилат + цеталкония хлорид в качестве действующих веществ. Таким образом, потенциальное появление геля НПВС на российском рынке стоматологических препаратов привело бы к его качественному расширению.

Преимущества гелей, как лекарственной формы для стоматологического применения заключаются в возможности локализованного нанесения препарата на слизистую с последующим застыванием его, что минимизирует неудобства при лечении, ввиду отсутствия распределения препарата по всей ротовой полости, которое вызывает чувство дискомфорта при лечении. Широкий диапазон изменения вязкостей гелевой композиции позволит варьировать время и длительность высвобождения действующего вещества из лекарственной формы, обеспечивать пролонгированный эффект препарата [5].

Целью данного исследования была разработка оптимального по биофармацевтическим свойствам состава стоматологического геля НПВС – изучение влияния растворителя на стабильность, реологические характеристики и органолептические свойства лекарственной формы.

## МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Объектом исследования было НПВС, представляющее собой светло-желтый кристаллический порошок, обладающий резким вкусом, относящийся ко второму классу БКС [6]. В качестве растворителей рассматривали возможность при-

менения воды очищенной, спирта этилового 96%, масла облепихового (Алтайвитамины, Россия), глицерина (Фармхимкомплект). Для повышения растворимости субстанции действующего вещества в некоторых растворителях использовали солюбилизатор Poloxamer 407 Lutrol® F 127 (BASF Aktiengesellschaft, Германия). В качестве гелеобразователя для получения экспериментальных составов и дальнейшей оценки их агрегативной стабильности и органолептических свойств в работе использовали разрешенный для применения в стоматологических лекарственных формах полимер Carbopol® 974P NF Polymer (Lubrizol, Бельгия).

Оценка растворимости была проведена согласно ОФС.1.2.1.0005.15 Растворимость [7]; с использованием искусственных нейронных сетей и индексов электронного состояния – VCCLab (Alogps2.1; Igor Tetko) [8,11]. Этот метод обеспечивает интерактивное онлайн-прогнозирование logP, растворимость в воде и рKa соединений для разработки лекарств (ADME / T и HTS). В дополнение к логическому протоколу ALOGPS 2.1 и logW он также отображает значения, рассчитанные с помощью алгоритмов Pharma LogP, LogS и рKa, Actelion LogP & LogS, Molinspiration logP, KOWWIN logP, ALOGP, MLOGP, реализованный в программном обеспечении DragonX, программах XLOGP2 и XLOGP3 и калькуляторе ChemAxon [13].

Выбор растворителя проводился исходя из седиментационной устойчивости получаемых дисперсий и гелевых композиций на их основе. Для приготовления экспериментальных образцов стоматологических гелей дисперсию НПВС в растворителе доводили до 100 мл водой очищенной, добавляли редкосшитый акриловый полимер Carbopol® 974P NF Polymer в концентрации 0.75%, загущали 0.1 Н раствором щелочи после набухания.

Оценку агрегативной стабильности образцов гелей проводили по коэффициенту кинетической устойчивости ( $K_k$ ) после центрифугирования в течение 5 минут при скорости 3000 об/мин на центрифуге Biosan LMC-3000 (Латвия) при хранении образцов в течение 1, 7 и 30 суток при температуре 20°C и относительной влажности воздуха от 55% [14].

Для определения вкуса были использованы несколько методов органолептической оценки. Для определения вкусовых характеристик дисперсий НПВС в различных растворителях, введенных в модельный гелевую основу, использовался органолептический метод оценки вкуса по А.И. Тенцовой. Данная методика позволяет вывести индекс вкуса. Группой добровольцев из

двадцати человек оценивается вкус образцов геля по предложенной схеме. Учитываются показатели «сладость» (1 – несладкий, 5 – очень сладкий), «наличие послевкусия» (1 – отсутствует, 5 – присутствует сильное), «характер послевкусия» (1 – неприятный, 5 – очень приятный), «вкус в целом» (1 – неприятный, 5 – приятный) [15,16,17]. Для характеристики вкусовых качеств экспериментальных составов после проведения первичной вкусовой коррекции и оценке влияния растворителя на органолептические свойства готовой лекарственной формы, применялся профильный метод, основанный на построении профилограмм по результатам оценки вкуса составов по пятибалльной шкале по показателям, характеризующим как вкус композиций (кислый/горький/сладкий), вкус гелеобразователя, но также учитывающий показатель текстуры (числовые индексы: 1 – признак отсутствует; 2 – признак выражен слабо; 3 – признак нормальной интенсивности; 4 – признак выражен очень сильно) [17].

Изучение реологических свойств экспериментальных образцов проводили по параметрам «пластическая вязкость», «предел текучести», определенных по реологической модели Кэссона, являющейся оптимальной для фармацевтических композиций в форме гелей. Измерения проводили на коаксиальном ротационном вискозиметре Lamy Rheology RM 200 (программное обеспечение RHEOMATIC) с использованием измерительной геометрии «цилиндр в цилиндре» MS-DIN 33 при температуре 20°C, соответствующей изготовлению и хранению, в диапазоне скоростей сдвига от 0 до 350 с<sup>-1</sup>, что позволяет судить о структурно-механических изменениях в системе, при приложении к ней сдвиговых усилий в течение технологического процесса [5].

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

По литературным данным была определена концентрация НПВС в разрабатываемой лекарственной форме, которая составила 0.5% [4].

Экспериментальное обоснование растворителя является одним из важнейших этапов в разработке геля, так как действующее вещество обладает плохой растворимостью и резким вкусом, что может ограничивать его применение в стоматологической практике.

Первым этапом получения экспериментальных образцов гелей является растворение НПВС. Согласно данным государственной фармакопеи [7] НПВС растворим в диметилформамиде, мало

растворим в ацетоне, очень мало растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в воде, глицерине, масле [18].

Дополнительно было проведено прогнозирование растворимости действующего вещества с использованием искусственных нейронных сетей и индексов электронного состояния – VCCLab составило 4.3 log (mol/L) [12]. Была показана нецелесообразность проведения растворения НПВС ввиду низкой растворимости активной фармацевтической субстанции в растворителях, разрешенных для орального применения, таким образом, действующее вещество вводили в состав лекарственной формы по типу суспензии.

Далее изучали устойчивость полученных дисперсий при введении НПВС в различные растворители: воду, спирт, глицерин и облепиховое масло в диапазоне соотношений 1:5, 1:10, 1:20, 1:30 и 1:40. Были получены устойчивые дисперсии в глицерине в соотношении 1:40 и в масле в соотношении 1:10. Для получения седиментационно устойчивой суспензии в этиловом спирте была выявлена необходимость введения солюбилизатора, в качестве которого использовали Poloxamer 407 Lutrol® F 127 в диапазоне концентраций от 5 до 15%. Было показано, что устойчивая дисперсия образуется при добавлении солюбилизатора в концентрации 15%.

Дисперсия НПВС в облепиховом масле в соотношении 1:10 является стабильной и обладает высокими потребительскими характеристиками. Однако, для использования масла в качестве мономерного растворителя для получения гелевой композиции, необходимо применение специальных гелеобразователей для создания олеогелей. К таким полимерам относятся кремнеорганические соединения, силоиды, а также аэросилы [19]. Однако, их оральное и пероральное применение ограничено требованиями Государственной фармакопеи [7], таким образом, был сделан выбор в пользу разработки стоматологического геля, представляющего собой эмульсию типа масла в воде, с добавлением Tween 80 для эмульгирования масляной дисперсии НПВС в концентрации 3% [20].

На основе агрегативно стабильных дисперсий были получены экспериментальные образцы стоматологических гелей, составы которых приведены в таблице 1. В качестве модельного гелеобразователя был выбран разрешенный для орального и перорального применения редкосшитый акриловый полимер Carbopol® 974P.

Вкус оценивали органолептическим методом А.И. Тенцовой. Из полученных результатов выво-

дили индекс вкуса, как среднеарифметическое полученных числовых оценок, данных добровольцами. Более высокий числовой индекс говорит о лучшем маскирующем потенциале растворителя или корригента. Полученные результаты приведены в таблице 2.

Таблица 1.

*Составы образцов стоматологического геля НПВС*

Образец, №	1	2	3
Состав, %			
Спирт этиловый 96%	20%	-	-
Глицерин	-	15%	-
Масло облепиховое	-	-	5%
Poloxamer 407	15%	-	-
Tween 80	-	-	3%
Carbopol® 974P	0.75%	0.75%	0.75%
Вода очищенная	До 100 мл	До 100 мл	До 100 мл

Таблица 2.

*Результаты определения вкуса образцов орального геля НПВС*

Образец, №	1	3	3
Оценка, балл	1	1	3
Сладость	1	1	3
Наличие послевкусыя	5	4	3
Характер послевкусыя	3	5	4
Вкус в целом	1	5	3

Таким образом, на основе первичной оценки вкуса экспериментальных композиций, было установлено, что составы 1 и 3 требуют проведения корректировки органолептических свойств – ввиду того, что в их состав входят неиндифферентные по своему вкусу и запаху вспомогательные вещества – солюбилизатор Poloxamer 407, эмульгатор Tween 80 и спирт этиловый в качестве растворителя. Для коррекции вкуса был использован синтетический подсластитель аспартам в концентрации 0.1%, регулятор кислотности аскорбиновая кислота в концентрации 0.05% и корригент вкуса ментол в концентрации 0.1% - выбор концентраций которых также проводился по органолептическому методу А.И. Тенцовой.

Для дополнительной оценки органолептических характеристик гелевых композиций после проведенной вкусовой коррекции, использовали профильный метод. Профилограммы вкуса представлены на рисунке 2.

Все анализируемые образцы, после проведения первичной корректировки вкуса, обладали удовлетворительными органолептическими показателями. При этом у некоторых составов отмечен также характерный вкус гелевой основы. Это в большей степени относится к составу 1, кото-

рый обладает выраженной текстурой и горьким послевкусием. Составы 2 и 3 имеют характерный привкус гелеобразователя умеренной интенсивности. Согласно приведенным данным, полученным в ходе комплексных исследований органолептических свойств композиций органолептическим методом А.И. Тенцовой и профильным методом, наиболее приемлемыми органолептическими характеристиками обладают составы 2 и 3.

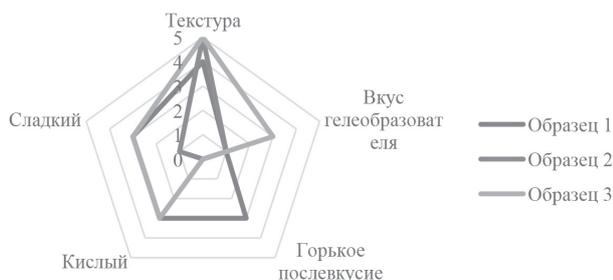


Рис. 2. Профилограммы вкуса гелевых композиций

Следующим этапом скрининга оптимального состава, являлась оценка агрегативной стабильности полученных образцов. Мерой стабильности являлся коэффициент кинетической устойчивости, рассчитываемый как отношение разделившихся фаз после центрифугирования образца. Было принято, что стабильными являются образцы, с коэффициентом кинетической устойчивости, не превышающим 0.1 [1].

Несмотря на введение эмульгатора, образец 3, с использованием масла облепихового, расслаивался в течение первой недели хранения в естественных условиях. Образец 1, в состав которого вводили большое количество корригентов, также проявлял признаки нестабильности на 60-ые сутки хранения.

По реограммам стабильного образца 2, приведенным на рисунке 3А и 3Б, можно судить о высокой тиксотропности и псевдопластическом типе течения состава, характерным для трехмерной ге-

левой структуры. При приложении к измеряемой системе сдвигового напряжения в диапазоне от 0 до 350 с<sup>-1</sup> и от 350 до 0 с<sup>-1</sup>, моделирующим напряжения при перемешивании, дозировании в тубы и других технологических операций, система демонстрирует полное восстановление вязкостных характеристик, сохраняет упругость и пластичность. Пластическая вязкость, определенная аппроксимацией по модели Кэссона, для образца 2, содержащего в качестве растворителя НПВС глицерин, составляет 1.23 Па·с, предел текучести 335.2 Па.

По высокой величине предела текучести можно сделать предположение о высокой стабильности анализируемого образца 2 в долгосрочной перспективе, что будет изучаться в дальнейшем в экспериментах по методу «ускоренного старения».

Таблица 3.

Агрегативная стабильность образцов 1, 2 и 3 при хранении в естественных условиях в течение 3 месяцев

К <sub>к</sub> Образец, №	Срок хранения в естественных условиях				
	24 часа	7 суток	30 суток	60 суток	90 суток
1	0	0	0.1	0.13	0.25
2	0	0	0	0	0
3	0	0.3	0.4	0.4	0.4

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенных исследований была показана перспективность использования глицерина в качестве основы стоматологических гелей для введения в состав нерастворимых действующих веществ. Глицерин, используемый в качестве растворителя для получения дисперсии НПВС, поддерживает необходимую агрегативную стабильность в процессе хранения, корректирует вкус лекарственной формы без дополнительного введения корригентов, уменьшающих стабильность, а также, являясь пластификатором, позитивно влияет на реологические свойства системы. В дальнейшем планируется разработка составов на альтернативных гелеобразователях, разрешен-

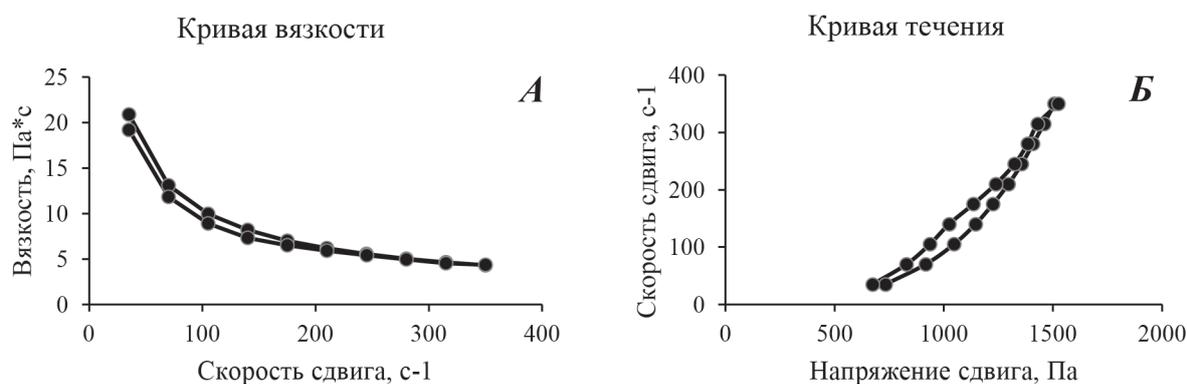


Рис. 3. Реограммы экспериментального образца 2: А – кривая вязкости; Б – кривая течения

ных к применению в стоматологической практике (производных целлюлозы, альгинатах) и изучение биоадгезии полученной фармацевтической композиции.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Статистика Всемирной Организации Здравоохранения: Здоровье полости рта/ Информационный бюллетень №318, май 2012. Режим доступа: URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs318/ru/#> (дата обращения 16.06.2018)

2. Черкасов С.М. // Фундаментальные исследования. 2014. № 2. С. 186-189.

3. Иванов В.С. Заболевания пародонта /Терапевтическая стоматология // под ред. Боровского Е. В. М. 2006. С. 509-610.

4. Государственный реестр лекарственных средств. Режим доступа: URL: <http://www.grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx> (дата обращения 23.05.2018)

5. Анурова М.Н., Бахрушина Е.О., Барнолицкий Г.Г., Кречетов С.П. // Разработка и регистрация лекарственных средств. №2 (19). 2017. с. 58-62.

6. База данных по классам БКС. Режим доступа: URL: [http://www.fptl.ru/pharmrazrabotka/BCS\\_database.html](http://www.fptl.ru/pharmrazrabotka/BCS_database.html) (дата обращения 16.06.2018).

7. Государственная фармакопея Российской Федерации XIII издания/ ОФС.1.2.1.0005.15 // Федеральная электронная медицинская библиотека - Министерство здравоохранения Российской Федерации. Режим доступа: URL: <http://femb.ru/feml> (дата обращения 12.05.2018)

8. Virtual Computational Chemistry Laboratory. Режим доступа: URL:<http://www.vcclab.org> (дата обращения 25.03.2018)

*ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова*

*\*Бахрушина Е. О., к.ф.н., старший преподаватель кафедры фармацевтической технологии*

*Тел.: +7 905 784-30-52*

*E-mail: bachrauschenh@mail.ru*

*Шевченко Е. Д., студентка 4 курса Образовательного департамента Института фармации*

*Тел.: +7 962 966-16-63*

*E-mail: pandora@nevergone.ru*

*Краснюк И. И., д.ф.н., профессор заведующий кафедрой фармацевтической технологии*

*Тел.: +7 916 697-49-34*

*E-mail: krasnyuki@mail.ru*

9. Akhter R., Hassan N.M., Aida J., Zaman K.U, Morita M. // Oral Health Prev Dent. 2008. 6(3). Pp.199-207

10. Petersen P.E., Ogawa H. // Oral Health Prev Dent. 2018. 16(2). Pp.113-124. doi: 10.3290/j.ohpd.a40309.

11. Tetko I. V., Tanchuk V. Y. // J. Chem. Inf. Comput. Sci., 2002. №42. pp.1136-45.

12. Rudy T.E., Kerns R.D., Turk D.C. // Pain. 1988. 35. Pp.129—40.

13. Solubility prediction. Interpretation of results based on ALOGS2.1 [Электронный ресурс]. Режим доступа: URL: <https://chemaxon.com/marvin-archive/15.4.6.0/help/calculations/solubility.html> (дата обращения 16.06.2018).

14. Бахрушина Е.О., Анурова М.Н., Демина Н.Б. Краснюк И.И. // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2017. №1. Т.20. С. 3-6.

15. Майоров В.А. Вкусовые ощущения. М.: Научный мир, 2011. 374 с.

16. Анурова М.Н., Бахрушина Е.О., Демина Н.Б. // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2015. №4 (13). С.64-73

17. Сычева О.В., Коноплев В.И., Веселова М.В. // Достижения науки и техники АПК. 2010. №12. С. 79–80.

18. Насыбуллина Н.М., Мустафин Р.А., Эль Али Ф.А. // Фармация. 2010. №5. С.29-31.

19. Anurova M. N., Bakhrushina E. O., Demina N. B. // Pharmaceutical Chemistry Journal. Volume 49, Issue 9, December 2015, P. 627-634.

20. Парманкулова Т.Н., Келимханова С.Е., Сатбаева Э.М., Мырзабек Б.Т., Исакова М.К., Нурхан Ш.А. // Вестник Казахского Национального медицинского университета. 2017. №2. С.298-300.

*SAEI HE I.M. Sechenov First MSMU MOH Russia*

*\*Bakhrushina E. O., Ph.D., senior lecturer at the Department of pharmaceutical technology*

*Ph.: +7 905 784-30-52*

*E-mail: bachrauschenh@mail.ru*

*Shevchenko E. D., student of the 4th year of the educational department of the*

*Ph.: +7 962 966-16-63*

*E-mail: pandora@nevergone.ru*

*Krasnyuk I. I., PhD., DSci., full professor, head of Dept. of pharmaceutical technology*

*Тел.: +7 916 697-49-34*

*E-mail: krasnyuki@mail.ru*

## BIOPHARMACEUTICAL ASPECTS OF THE DEVELOPMENT OF ANTI-INFLAMMATORY DENTAL GEL

E. O. Bakhrushina, E. D. Shevchenko, I. I. Krasnyuk

SAEI HE I.M. Sechenov First MSMU

**Abstract.** The article presents the results of the development of formulations and technology of dental gel based on non-steroidal anti-inflammatory drugs, which has low solubility. In dental practice, the most common pharmacological group for the removal of pain, as well as in the complex therapy, are NSAIDs. Pre - and post-operative analgesia in order to eliminate inflammation, relieve pain syndrome should be available to the patient without medical personnel assistance, which clearly speaks in favor of using the NSAIDs, which are present on the market in the form of various dosage forms. The advantages of gels as a dosage form for dental application is the possibility of localized application of drug on mucous membranes, followed by hardening, which minimizes the inconvenience in treatment, due to the lack of distribution of the drug throughout the oral cavity, which causes a feeling of discomfort during treatment. A wide range of changes in the viscosity of the gel composition will allow to vary the time and long-term release of the active substance from the dosage form to provide a prolonged effect of the drug. Ethyl alcohol 96%, glycerol and sea buckthorn oil were selected as solvents for the development of dental gel of NSAIDs, based on the analysis of the compositions of dental gels registered on the territory of the Russian Federation. At the first stage of the study, the solubility of NSAIDs in selected solvents was studied and the method of introducing the active substance into the pharmaceutical composition was determined by the type of suspension. A comprehensive assessment of technological, physico-chemical and rheological characteristics was made for the obtained compositions based on the model Carbopol 974P NF gelling agent. The stability of the obtained gel samples was studied by the method of determining the coefficient of kinetic stability. The correction of organoleptic properties was made by the method of A. I. Tentsova and profile method. On the basis of the obtained results, the choice of glycerol as an optimal carrier of the active substance for the creation of a model gel composition based on Carbopol 974P NF is justified. The plastic viscosity of the sample, determined by the model of Casson was 1.23 PA•c, the yield strength of 335.2 PA, which allows to predict high aggregate stability during storage and good bioadhesive properties in using this dosage form on mucosa, which will be explored in further researches.

**Keywords:** NSAIDs, dental gel, taste correction, rheological characteristics, aggregate stability

### REFERENCES

1. Statistika Vsemirnoj Organizacii Zdravoohraneniya: Zdorov'e polosti rta/ Informacionnyj byulleten' N°318, maj 2012. Available at: URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs318/ru/#> (accessed 16 july 2018)
2. Cherkasov S.M. Fundamental'nye issledovaniya, 2014, № 2, p.186-189.
3. Ivanov V.S. Zabolevaniya parodonta / Terapevticheskaya stomatologiya // pod red. Borovskogo E. V. M. 2006. p. 509-610.
4. Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv. Available at: URL: <http://www.grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx> (accessed 23 may 2018)
5. Anurova M.N., Bakhrushina E.O., Barnolickij G.G., Krechetov S.P. Razrabotka i registraciya lekarstvennyh sredstv, №2 (19), 2017, p. 58-62.
6. Baza dannyh po klassam BKS. Available at: URL: [http://www.fptl.ru/pharmrazrabotka/BCS\\_database.html](http://www.fptl.ru/pharmrazrabotka/BCS_database.html) (accessed 16 july 2018).
7. Gosudarstvennaya farmakopeya Rossijskoj Federacii XIII izdaniya/ OFS.1.2.1.0005.15 // Federal'naya elektronnyaya medicinskaya biblioteka - Ministerstvo zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii. Available at: URL: <http://femb.ru/feml> (accessed 12 may 2018)
8. Virtual Computational Chemistry Laboratory. Available at: URL: <http://www.vcclab.org> (accessed 25 march 2018)
9. Akhter R., Hassan N.M., Aida J., Zaman K.U, Morita M. Oral Health Prev Dent, 2008, 6(3), pp.99-207
10. Petersen PE, Ogawa H. Oral Health Prev Dent, 2018, 16(2), pp.113-124. doi: 10.3290/j.ohpd.a40309.
11. Rudy T.E., Kerns R.D., Turk D.C. Pain, 1988, 35, pp.129—40.
12. Tetko I. V., Tanchuk V. Y. Application of associative neural networks for prediction of lipophilicity in ALOGPS 2.1 program, J. Chem. Inf. Comput. Sci., 2002. №42. pp.1136-45.

13. Solubility prediction. Interpretation of results based on ALOGS2.1 [Electronic resurs]. Available at: URL: <https://chemaxon.com/marvin-archive/15.4.6.0/help/calculations/solubility.html> (accessed 16 july 2018).
14. Bakhrushina E.O., Anurova M.N., Demina N.B. Krasnyuk I.I. Voprosy biologicheskoy, medicinskoj i farmacevticheskoy himii, 2017, №1, Vol.20. Pp. 3-6.
15. Majorov V.A. Vkusovye oshchushcheniya. M.: Nauchnyj mir, 2011. 374 s.
16. Anurova M.N., Bakhrushina E.O., Demina N.B. Razrabotka i registraciya lekarstvennyh sredstv, 2015, №4 (13), pp.64-73.
17. Sycheva O.V., Konoplev V.I., Veselova M.V. Dostizheniya nauki i tekhniki APK, 2010, №11, pp. 79–80.
18. Nasybullina N.M., Mustafin R.A., El' Ali F.A. Farmaciya, 2010, №5, pp.29-31.
19. Anurova M. N., Bakhrushina E. O., Demina N. B. Pharmaceutical Chemistry Journal, Volume 49, Issue 9, December 2015, P. 627-634.
20. Parmankulova T.N., Kelimhanova S.E., Satbaeva E.M., Myrzabek B.T., Iskakova M.K., Nurhan Sh.A. Vestnik Kazahskogo Nacional'nogo medicinskogo universiteta, 2017, №2, pp.298-300.