

ИЗУЧЕНИЕ РЕОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ГЕЛЕЙ БЕРБЕРИНА НА ОСНОВЕ ПОЛОКСАМЕРОВ И ПРОИЗВОДНЫХ ЦЕЛЛЮЛОЗЫ

А. Г. Пальвинский, Е. О. Бахрушина, А. А. Сеницына, В. М. Кондратьева, И. И. Краснюк

*ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Институт фармации имени А. П. Нелюбина*
Поступила в редакцию 13.07.2021 г.

АННОТАЦИЯ. Воспалительно-деструктивные заболевания полости рта могут быть вызваны различными патологиями, обусловленными снижением местного иммунитета - сахарным диабетом, опухолями системы крови, СПИДом, болезнью Крона, а также курением и др. Для местной симптоматической терапии подобных патологий и их проявлений используются препараты в различных лекарственных формах, наиболее удобной из которых является стоматологический гель. В статье представлены результаты изучения реологических свойств трёх экспериментальных образцов стоматологических гелей антибактериального и противовоспалительного действия с берберина сульфатом, отличающихся составом основ. Также приведено обоснование использования метода ротационной реометрии в разработке мягких лекарственных форм.

Изучить реометрические параметры гелей и спрогнозировать влияние данных параметров на стабильность вязко-пластичных систем при промышленном производстве.

Субстанция берберина бисульфата (ЗАО "Вифитех", Оболенск, РФ), полоксамеры Р407 и Р338 (BASF, Германия), гидроксиэтилцеллюлоза (ГЭЦ) Natrosol 250 ННВР (Ashland, США), гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ) Venecel К100М (Ashland, США), поливинилпирролидон Kollidon 90F (BASF, Германия), пропиленгликоль (BASF, Германия), натрия хлорид (Sigma-Aldrich, Германия, кат. № S9888). Для проведения эксперимента использовались магнитная мешалка С-MAG HS 7 (КА, Германия), ротационный вискозиметр Lamy Rheology RM 200 (Франция), компьютерное программное обеспечение Rheomatic-T.

В ходе проведенных исследований было выявлено, что циклические сдвиговые деформации не влияют на исходную структуру гидрогелей на основе полоксамеров и ГЭЦ. В установленном диапазоне скоростей сдвига (от 0 до 350 с⁻¹) для них не достигается критическое напряжение, приводящее к разрушению коллоидной системы. Гель на основе ГПМЦ нестабилен и обладает неудовлетворительными реологическими свойствами.

Исследованные образцы на основе полоксамеров и ГЭЦ стабильны, тиксотропны, их реограммы, измеренные в установленных диапазонах, укладываются в общепринятые оптимумы для стоматологических гелей. Таким образом, стоматологические гели берберина сульфата на основе комплекса полоксамеров и ГЭЦ в перспективе могут быть внедрены в промышленное производство.

Ключевые слова: ротационная реометрия, вязкость, стоматологические гели, берберин

Вязкость является ключевым свойством мягких лекарственных форм и различных коллоидных систем, используемых в промышленности. К таким системам относят, в частности, гидрогели на основе полимерных матриц. В сферах разработки и исследования гелей контроль параметра вязкости является ключевым звеном, обеспечивающим качество лекарственной формы [1, 2, 3]. В настоящее время в Государственной Фармакопее РФ

реологические показатели мягких лекарственных форм, согласно ОФС. 1.4.1.0008.18 «Мази» не нормируются. Однако, известно, что существуют закономерности влияния реологических характеристик и температуры на биофармацевтические свойства лекарственной формы. Для сохранения данных свойств необходима тщательная организация системы контроля температурного режима и воздействия сдвиговых напряжений при производстве, транспортировке и хранении гелей [4, 5, 6].

Среди методов, применяемых в оценке реологических свойств вязко-пластичных систем,

© Пальвинский А. Г., Бахрушина Е. О., Сеницына А. А., Кондратьева В. М., Краснюк И. И., 2021

широко распространена ротационная реометрия [7, 8]. Данный метод обеспечивает соблюдение критических параметров исследования, а именно изотермичность процесса и узкий диапазон скоростей сдвига. Ротационная реометрия позволяет моделировать процессы течения жидкости, протекающие при перемешивании геля в реакторе и наполнении тары лекарственной формой, что имеет большое значение при прогнозировании производственного процесса в масштабах промышленного предприятия [9, 10].

Разработка стоматологических лекарственных форм на основе растительных компонентов с антибактериальным и противовоспалительным действием является одним из перспективных направлений фармацевтической технологии [11]. Основополагающим элементом в разработке геля является подбор гелеобразователя, обеспечивающего высокую биологическую доступность, пролонгированное действие и удобство нанесения на поражённый участок слизистой полости рта. К таким компонентам геля относят соединения из группы поллоксамеров и гидроксилированных производных целлюлозы, чем и обосновано изучение систем на их основе в данном исследовании [12, 13, 14].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для получения экспериментальных образцов использовали субстанцию берберина бисульфата (ЗАО «Вифитех», Оболенск, Московская область, РФ). Гель состава №1 был изготовлен на основе смеси поллоксамеров Р407 и Р338 (BASF, Германия) [15]. В ходе получения геля №2 загуститель гидроксиэтилцеллюлозу (ГЭЦ) Natrosol 250 ННВР (Ashland, США), регулятор вязкости поливинилпирролидон (ПВП) Kollidon 90F (EP, USP/NF, JP; BASF, Германия), соразтворитель пропиленгликоль (USP; BASF, Германия). Гель состава № 3 готовили на основе гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ) Benecel K100M (Ashland,

США). Образцы гелей готовили на магнитной мешалке модели С-MAG HS 7 (ИКА, Германия). Во все экспериментальные образцы было введено действующее вещество в количестве 0,08% (по массе), обеспечивающем противомикробную активность лекарственной формы [16, 17, 18]. Рецептурные прописи для модельных образцов гелей представлены в таблице 1.

Технология получения геля состава №1

Навеску субстанции берберина бисульфата смешали в стеклянном химическом стакане с пропиленгликолем. Второй химический стакан наполнили водой очищенной, поместили на магнитную мешалку и нагрели до 70 °С. В воду при перемешивании добавили навеску хлорида натрия. К полученному раствору постепенно, избегая комкования, добавили сухую смесь навесок поллоксамеров Р407 и Р338 до образования однородной густой гелеобразной массы. К полученной массе добавили смесь берберина и пропиленгликоля из первого химического стакана. Полученный гель перемешивали в течение 30 минут при температуре 70 °С, затем охладили до комнатной температуры.

Технология получения геля состава № 2

Стеклянный химический стакан наполнили водой очищенной и поместили на магнитную мешалку. Постепенно, при комнатной температуре, добавляли навеску ГЭЦ, избегая образование комков. Полученную суспензию нагрели до температуры 50 °С и, продолжая процесс перемешивания, добавили навеску ПВП. Смесь остудили до комнатной температуры, получив таким образом основу геля. В основу ввели берберина бисульфат, предварительно растворённый в указанном объёме пропиленгликоля. Гель с берберинном перемешивали в течение 5 минут до получения однородной консистенции лекарственной формы.

Технология получения геля состава № 3

Стеклянный химический стакан наполнили водой очищенной и поместили на магнитную мешалку.

Таблица 1

Рецептурные прописи модельных образцов гелей

Наименование вещества	Количество вещества, гель № 1	Количество вещества, гель № 2	Количество вещества, гель №3
Берберина бисульфат	0.08 г	0.08 г	0.08 г
Поллоксамер Р407	17.6 г	Не применимо	Не применимо
Поллоксамер Р338	16.0 г	Не применимо	Не применимо
ГЭЦ Natrosol 250 ННВР	Не применимо	1.50 г	Не применимо
ГПМЦ Benecel K100M	Не применимо	Не применимо	1.50 г
ПВП Kollidon 90F	Не применимо	2.0 г	4.0 г
Пропиленгликоль	20 мл	10 мл	10 мл
Натрия хлорид	0.8 г	Не применимо	Не применимо
Вода очищенная	100 мл	100 мл	100 мл

ку. Постепенно при перемешивании вводили навеску ГПМЦ и оставляли набухать при комнатной температуре в течение 30-40 минут до образования вязкого раствора. Затем растворили навеску ПВП для получения основы геля. В полученную основу добавили смесь берберина бисульфата с пропиленгликолем. Перемешивали до получения однородного геля.

Реология

Реологические параметры гелей изучали на вискозиметре модели Lamy Rheology RM 200 (Франция) с применением программного обеспечения Rheomatic-T для обработки экспериментальных данных. Измерения проводили на системе коаксиальных цилиндров большой геометрии: диаметры внешнего и внутреннего цилиндров составили 32.5 мм и 30.0 мм, соответственно. Объем каждого образца геля для реометрии составил 20 мл. Образцы поочередно поместили между цилиндрами и последовательно измерили величины *динамической вязкости* и *напряжения сдвига*. Измерения проводили в диапазоне скоростей сдвига от 0 до 350 с⁻¹ при постоянной температуре 20 °С. По полученным данным были построены кривые вязкости и текучести, рассчитаны значения *пластической вязкости* и *предела текучести* для стабильных образцов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На рисунке 1 приведены кривые вязкости для гелей: А - состава № 1 на основе смеси полоксамеров; Б - состава № 2 на основе ГЭЦ Natrosol 250 ННВР; В - состава № 3 на основе ГПМЦ Venecel К100М.

В условиях эксперимента для образцов № 1 и № 2 циклические сдвиговые деформации не влияют на изменение динамической вязкости на восходящей и нисходящей цепи цикла, что подтверждается характерной формой кривых вязкости. Полученные данные также подтверждают тиксотропность образцов. Такое поведение образ-

цов гелей позволяет предполагать, что в условиях технологического производства лекарственная форма будет оставаться стабильной, а именно не будет подвергаться деструкции и не будет склонна к проявлению синерезиса - отделения дисперсионной среды от коллоидной системы [19, 20]. Данный прогноз проводили для диапазона скоростей сдвига, моделирующего производственные процессы (0-350 с⁻¹) [21]. Таким образом, при возникновении производственной необходимости образцы стоматологических гелей на основах комбинации полоксамеров и ГЭЦ могут быть подвержены гомогенизации с использованием подходящего оборудования, что не повлияет на их агрегативную стабильность.

Модельный образец геля № 3 напротив проявил неудовлетворительные характеристики динамической вязкости, о чём свидетельствует положение участка кривой уже на восходящей цепи цикла вращений. Несмотря на более высокие значения молекулярной массы используемой ГПМЦ в сравнении с ГЭЦ, вязкость состава № 3 значительно отличается от вязкости состава № 2, и не сопоставима со значениями оптимумов [10]. Данное явление предположительно связано с индивидуальными особенностями полимеров при фазовом переходе в коллоид [22, 23]. Также, стабильность систем, по видимому, зависит от пространственной структуры ВМС в состоянии гидрогеля. Корреляция между молекулярной массой производных целлюлозы с устойчивостью гелей на их основе к сдвиговым деформациям не выявлена. Оценка дополнительных реометрических параметров и дальнейшее изучение состава № 3 не целесообразно.

Рисунок 2 отражает кривые течения для экспериментальных образцов:

А - геля состава №1;

Б - геля состава №2.

Графики зависимости напряжения сдвига от скорости сдвига представлены в корневых координатах. При заданных параметрах критическое напряжение,

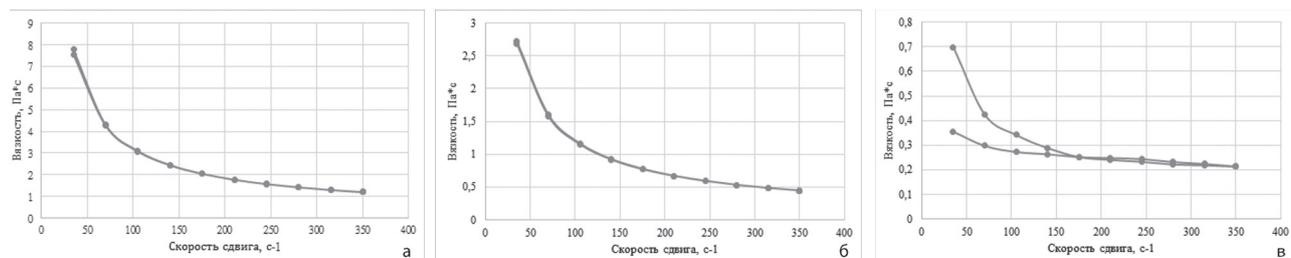


Рис. 1. Кривые вязкости гелей. Обозначения а - вязкость состава № 1 на основе смеси полоксамеров, б - вязкость состава №2 на основе ГЭЦ natrosol 250 ННВР, в - кривая вязкости состава № 3 на основе ГПМЦ Venecel К100М

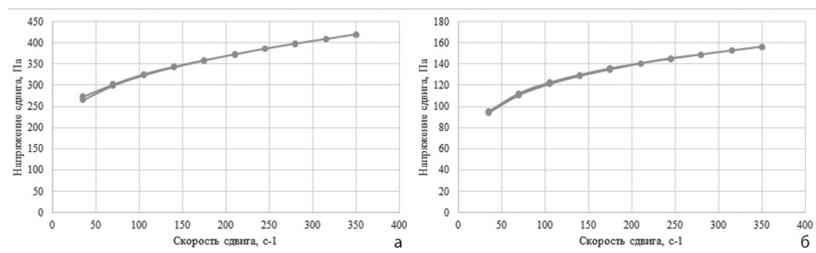


Рис. 2. Кривые течения для экспериментальных образцов. Обозначения: а - кривая течения геля состава №1, б - кривая течения геля состава №2.

необходимое для разрушения структуры коллоидов, не наблюдается. Также, по имеющимся кривым можно судить о неньютоновском типе течения с выраженным пределом текучести. Совокупность полученных данных указывает на способность образцов сохранять прочность своей структуры.

В результате эксперимента провели аппроксимацию полученных данных - вычисление значений пластической вязкости и предела текучести. Компьютерную обработку данных проводили по модели Кэссона, описывающей нелинейно-вязкие свойства гелей. Результаты расчётов представлены в таблице 2.

Таблица 2

Расчетные величины пластической вязкости и предела текучести модельных образцов гелей

	Пластическая вязкость образца, Па·с	Предел текучести образца, Па
Гель состава № 1	0.352±0.02	139.6±2.3
Гель состава № 2	0.176±0.02	56.0±1.1

Согласно исследованию Ануровой М.Н. с соавт. [10], рекомендуемые реологические оптимумы для стоматологических гелей представлены широкими диапазонами значений:

а) пластическая вязкость (с аппроксимацией по модели Кэссона, измеренная при 20°C) - от 0.170 до 0.400 Па·с

б) предел текучести (с аппроксимацией по модели Кэссона, измеренная при 20°C) - от 50.0 до 170.0 Па

Таким образом, измеряемые параметры укладываются в диапазон оптимальных значений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В эксперименте изучены реометрические параметры модельных образцов гелей на полимерных основах - полоксамеры и производные целлюлозы (ГЭЦ, ГПМЦ). Образец геля №1 показал более высокие значения динамической и пластической вязкостей в сравнении с образцом №2. Экспериментальный образец № 3 проявил не-

удовлетворительные реологические свойства. Выявленные особенности исследованных гидрогелей, по-видимому, связаны с индивидуальными свойствами компонентов и различной пространственной конфигурацией молекул в коллоидных системах. Составы № 1 и № 2 тиксотропны и устойчивы к деструкции, что делает их перспективными для внедрения в многосерийное производство.

Авторы статьи благодарят за содействие в проведении эксперимента сотрудников фармацевтического предприятия ЗАО «Ви-Фитех» (г. Оболенск, Московская область, РФ).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Gupta S., Wang W.S., Vanapalli S.A. Microfluidic viscometers for shear rheology of complex fluids and biofluids // *Biomicrofluidics*. 2016. Vol. 10(4):043402, pp. 1-26. doi: 10.1063/1.4955123.
- Sun Y., Perez A.F., Cardoza I.L., Baluyot-Reyes N., Ba Y. Mucoadhesive and Rheological Studies on the Co-Hydrogel Systems of Poly(Ethylene Glycol) Copolymers with Fluoroalkyl and Poly(Acrylic Acid) // *Polymers (Basel)*. 2021. Vol. 13(12):1956. doi: 10.3390/polym13121956.
- Локарев А.В., Огай М.А., Сливкин А.И., Беленова А.С. Разработка и реологические исследования мазей с комплексным экстрактом из ЛРС // *Вестник ВГУ. Серия Химия. Биология. Фармация*. 2019. №2. С. 92-101.
- Mustafa A., Eser A., Aksu A.C., Kiraz A., Tanyeri M., Erten A., Yalcin O. A micropillar-based microfluidic viscometer for Newtonian and non-Newtonian fluids // *Anal Chim Acta*. 2020. Vol. 1135, pp. 107-115.
- Liu N., Zhang D., Gao H., Hu Y., Duan L. Real-Time Measurement of Drilling Fluid Rheological Properties: A Review // *Sensors (Basel)*. 2021. Vol. 21(11):3592. doi: 10.3390/s21113592.
- Морозов Ю.А., Макиева М.С., Морозова Е.В., Олисаев Э.Г. Изучение реологических свойств геля с лимонника китайского семян CO₂-экстрактом // *Актуальные проблемы медицины*. 2016. №19 (240). С. 169-175.

7. Dang L.H., Doan P., Nhi T.T.Y., Nguyen D.T., Nguyen B.T., Nguyen T.P., Tran N.Q. Multifunctional injectable pluronic-cystamine-alginate-based hydrogel as a novel cellular delivery system towards tissue regeneration // *Int J Biol Macromol.* 2021. Vol. 185, pp. 592-603. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2021.06.183.
8. Gun'ko V.M., Savina I.N., Mikhailovsky S.V. Properties of Water Bound in Hydrogels // *Gels.* 2017. Vol. 3(4):37. doi: 10.3390/gels3040037.
9. Fu L.H., Qi C., Ma M.G., Wan P. Multifunctional cellulose-based hydrogels for biomedical applications. // *J Mater Chem B.* 2019. Vol. 7(10), pp. 1541-1562. doi: 10.1039/c8tb02331j.
10. 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. С. 124-128.
11. Тагиева С.А., Гахраманова Ф.Х. Преимущества применения бактериоцидных препаратов по-сравнению с химическими антибиотиками для лечения инфекций у человека и животных. (Обзор) // *Вестник ВГУ. Серия Химия. Биология. Фармация.* 2020. №4. С. 122-128.
12. Retnowati D., Sari R., Hendradi E., Septiani S. The stability and irritability study of the chitosan-Aloe vera spray gel as wound healing // *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2021. Vol. 32(4), pp. 651-656. doi: 10.1515/jbcp-2020-0407.
13. Бонвеч М.А., Александрова А.Е., Ситдииков Р.Э., Исхаков И.Р., Пупыкина К.А. Разработка комплексного растительного средства для применения в стоматологии // *Евразийский Союз Ученых.* 2020. №8-5 (77). С. 58-60.
14. Suhail M., Hsieh Y.H., Khan A., Minhas M.U., Wu P.C. Preparation and In Vitro Evaluation of Aspartic/Alginic Acid Based Semi-Interpenetrating Network Hydrogels for Controlled Release of Ibuprofen // *Gels.* 2021. Vol. 7(2):68. doi: 10.3390/gels7020068.
15. Пальвинский А.Г., Бахрушина Е.О., Козлова Ж.М., Синицына А.А., Краснюк И.И. Разработка термореверсивного стоматологического геля с берберинном // *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2020. №9(4). С. 15–20. doi: 10.33380/2305-2066-2020-9-4-88-92.
16. Chu M., Xiao R.-X., Yin Y.-N., Wang X., Chu Z.-Y., Zhang M.-B., Ding R., Wang Y.-D. Berberine: A Medicinal Compound for the Treatment of Bacterial Infections // *Clinical Microbiology: Open Access.* 2014. Vol. 3(3), pp. 132–158. doi: 10.4172/2327-5073.1000150.
17. Jhanji R., Singh A., Kumar A. Antibacterial potential of selected phytomolecules: An Experimental Study // *Microbiol Immunol.* 2021. Vol. 65, pp. 325-332. doi: 10.1111/1348-0421.12890.
18. Lakes J.E., Richards C.I., Flythe M.D. Inhibition of Bacteroidetes and Firmicutes by select phytochemicals // *Anaerobe.* 2020. Vol. 61:102145. doi: 10.1016/j.anaerobe.2019.102145.
19. Кирсанов Е.А., Тимошин Ю.Н. Неньютонское течение структурированных систем. XX. Вязкость полимерных растворов // *Жидкие кристаллы и их практическое использование.* 2016. №4. С. 69-79.
20. Yoon Kyung Chang R., Okamoto Y., Morales S., Kutter E., Chan H.K. Hydrogel formulations containing non-ionic polymers for topical delivery of bacteriophages // *Int J Pharm.* 2021. Vol. 30:120850. doi: 10.1016/j.ijpharm.2021.120850.
21. 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). С. 98-104.
22. Chavan R.B., Rathi S., Jyothi V.G.S.S., Shastri N.R. Cellulose based polymers in development of amorphous solid dispersions // *Asian J Pharm Sci.* 2019. Vol. 14(3), pp. 248-264. doi: 10.1016/j.ajps.2018.09.003.
23. Simões A., Miranda M., Cardoso C., Vitorino F.V.A. Rheology by Design: A Regulatory Tutorial for Analytical Method Validation // *Pharmaceutics.* 2020. Vol. 12(9):820. doi: 10.3390/pharmaceutics12090820.

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава РФ, Институт фармации имени А. П. Нелюбина

*Пальвинский А. Г., аспирант, кафедра фармацевтической технологии

E-mail: aizenlock@gmail.com

I. M. Sechenov First MSMU of the Ministry of Health of the Russian Federation, Institute of Pharmacy named after A. P. Neliubin

*Palvinskiy A. G., post-graduate student, Department of Pharmaceutical Technology

E-mail: aizenlock@gmail.com

Пальвинский А. Г., Бахрушина Е. О., Синицына А. А., Кондратьева В. М., Краснюк И. И.

Бахрушина Е. О., кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической технологии

E-mail: bachrauschenh@mail.ru

Bakhrushina E. O., PhD, Associate Professor of the Department of Pharmaceutical Technology
e-mail: bachrauschenh@mail.ru

Синицына А. А., ассистент, кафедра фармации

E-mail: sinitsyna.anastasiia@gmail.com

Sinitsyna A. A., Assistant Professor, Department of Pharmacy

e-mail: sinitsyna.anastasiia@gmail.com

Кондратьева В. М., студентка 5 курса

E-mail: 1999valeriak@mail.ru

Kondratyeva V. M., 5th grade student

e-mail: 1999valeriak@mail.ru

Краснюк И. И., доктор фармацевтических наук, профессор кафедры фармацевтической технологии

E-mail: krasnyuki@mail.ru

Krasnyuk I. I., PhD., DSci., professor of the Department of Pharmaceutical technology

e-mail: krasnyuki@mail.ru

STUDY OF RHEOLOGICAL PROPERTIES OF BERBERINE DENTAL GELS HAVING POLOXAMER AND CELLULOSE-DERIVATIVE BASES

A. G. Palvinskiy, E. O. Bakhrushina, A. A. Sinitsyna, V. M. Kondratyeva, I. I. Krasnyuk

I. M. Sechenov First MSMU of the Ministry of Health of the Russian Federation, Institute of Pharmacy named after A. P. Neliubin

Abstract. Inflammatory and destructive diseases of the oral cavity can be caused by various pathologies due to a decrease of local immunity - diabetes mellitus, tumors of the blood system, AIDS, Crohn's disease, as well as smoking, etc. For local symptomatic therapy of such pathologies and their manifestations, drugs in various dosage forms are used. The most convenient of such dosage forms is a dental gel. The article presents the results of the rheological properties of three model samples of dental gels with berberine, differing in the composition of the bases. The rationale for using the rotational rheometry method in the development of soft dosage forms is also given.

To study the rheometric parameters of gels and predict the effect of these parameters on the stability of viscous-plastic systems in industrial production.

Substance of berberine bisulfate (Vifitech JSC, Obolensk, RF), poloxamers P407 and P338 (BASF, Germany), hydroxyethyl cellulose (HEC) Natrosol 250 HHBR (Ashland, USA), hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) Benecel K100M (Ashland, USA) Kollidon 90F (BASF, Germany), propylene glycol (BASF, Germany), sodium chloride (Sigma-Aldrich, Germany, cat. No. S9888). For the experiment, a C-MAG HS 7 magnetic stirrer (IKA, Germany), a Lamy Rheology RM 200 rotary viscometer (France) and Rheomatic-T computer software were used.

Cyclic shear deformations do not affect the initial structure of hydrogels based on poloxamers and HEC. In the established range of shear rates (from 0 to 350 s⁻¹), the critical stress is not reached for them, leading to the destruction of the colloidal system. HPMC-based gel is unstable and has poor rheological properties.

The studied samples based on poloxamers and HEC are stable, thixotropic, their rheograms measured in the established ranges fit into the generally accepted optima for dental gels. Thus, dental gels of berberine sulfate based on a complex of poloxamers and HEC can be introduced into industrial production.

Keywords: rotating rheometry, viscosity, dental gels, berberine

REFERENCES

1. Gupta S., Wang W.S., Vanapalli S.A., Microfluidic viscometers for shear rheology of complex fluids and biofluids, *Biomicrofluidics*, 2016, Vol. 10(4):043402, pp. 1-26. doi: 10.1063/1.4955123.

2. Sun Y., Perez A.F., Cardoza I.L., Baluyot-Reyes N., Ba Y., Mucoadhesive and Rheological Studies on the Co-Hydrogel Systems of Poly(Ethylene Glycol) Copolymers with Fluoroalkyl and Poly(Acrylic Acid), *Polymers (Basel)*, 2021, Vol. 13(12):1956.

3. Lokarev A.V., Ogai M.A., Slivkin A.I., Belenova A.S. Razrabotka i reologicheskie issledovaniya mazei s kompleksnym ekstraktom iz LRS, Vestnik VGU. Seriya Khimiya. Biologiya. Farmatsiya, 2019, No. 2, pp. 92-101.
4. Mustafa A., Eser A., Aksu A.C., Kiraz A., Tanyeri M., Erten A., Yalcin O., A micropillar-based microfluidic viscometer for Newtonian and non-Newtonian fluids, Anal Chim Acta, 2020. Vol. 1135, pp. 107-115.
5. Liu N., Zhang D., Gao H., Hu Y., Duan L., Real-Time Measurement of Drilling Fluid Rheological Properties: A Review, Sensors (Basel), 2021, Vol. 21(11):3592. doi: 10.3390/s21113592.
6. Morozov Yu.A., Makieva M.S., Morozova E.V., Olisaev E.G., Izuchenie reologicheskikh svoystv gelya s limonnika kitaiskogo semyan SO2-ekstraktom, Aktual'nye problemy meditsiny, 2016, No. 19 (240), pp. 169-175.
7. Dang L.H., Doan P., Nhi T.T.Y., Nguyen D.T., Nguyen B.T., Nguyen T.P., Tran N.Q., Multifunctional injectable pluronic-cystamine-alginate-based hydrogel as a novel cellular delivery system towards tissue regeneration, Int J Biol Macromol, 2021, Vol. 185, pp. 592-603.
8. Gun'ko V.M., Savina I.N., Mikhalovsky S.V., Properties of Water Bound in Hydrogels, Gels, 2017, Vol. 3(4):37. doi: 10.3390/gels3040037.
9. Fu L.H., Qi C., Ma M.G., Wan P., Multifunctional cellulose-based hydrogels for biomedical applications, J Mater Chem B, 2019, Vol. 7(10), pp. 1541-1562. doi: 10.1039/c8tb02331j.
10. Anurova M.N., Bakhrushina E.O., Barnolitskii G.G., Krechetov S.P., Obosnovanie reologicheskikh optimumov pri razrabotke myagkikh lekarstvennykh form na gidrofil'noi osnove. Stomatologicheskie geli, Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv, 2017, No. 2, pp. 124-128.
11. Tagieva S.A., Gakhramanova F.Kh., Preimushchestva primeneniya bakteritsinnykh preparatov po-sravneniyu s khimicheskimi antibiotikami dlya lecheniya infektsii u cheloveka i zhivotnykh. (Obzor), Vestnik VGU. Seriya Khimiya. Biologiya. Farmatsiya, 2020, No. 4, pp. 122-128.
12. Retnowati D., Sari R., Hendradi E., Septiani S., The stability and irritability study of the chitosan-Aloe vera spray gel as wound healing, J Basic Clin Physiol Pharmacol, 2021, 32(4):651-656.
13. Bonvech M.A., Aleksandrova A.E., Sitdikov R.E., Iskhakov I.R., Pupykina K.A., Razrabotka kompleksnogo rastitel'nogo sredstva dlya primeneniya v stomatologii, Evraziiskii Soyuz Uchenykh, 2020, No. 8-5 (77), pp. 58-60.
14. Suhail M., Hsieh Y.H., Khan A., Minhas M.U., Wu P.C., Preparation and In Vitro Evaluation of Aspartic/Alginic Acid Based Semi-Interpenetrating Network Hydrogels for Controlled Release of Ibuprofen, Gels, 2021, Vol. 7(2):68. doi: 10.3390/gels7020068.
15. Palvinskiy A.G., Bakhrushina E.O., Kozlova Zh.M., Sinitsyna A.A., Krasnyuk I.I. Razrabotka termoreversivnogo stomatologicheskogo gelya s berberinom, Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv, 2020, No. 9(4), pp. 15-20. DOI: 10.33380/2305-2066-2020-9-4-88-92.
16. Chu M., Xiao R.-X., Yin Y.-N., Wang X., Chu Z.-Y., Zhang M.-B., Ding R., Wang Y.-D., Berberine: A Medicinal Compound for the Treatment of Bacterial Infections, Clinical Microbiology: Open Access, 2014, Vol. 3(3), pp. 132-158. doi: 10.4172/2327-5073.1000150.
17. Jhanji R., Singh A., Kumar A., Antibacterial potential of selected phytomolecules: An Experimental Study, Microbiol Immunol, 2021, Vol. 65, pp. 325-332. doi: 10.1111/1348-0421.12890.
18. Lakes J.E., Richards C.I., Flythe M.D., Inhibition of Bacteroidetes and Firmicutes by select phytochemicals, Anaerobe, 2020, Vol. 61:102145. doi: 10.1016/j.anaerobe.2019.102145.
19. Kirsanov E.A., Timoshin Yu.N., Nen'yutonovskoe techenie strukturirovannykh sistem. XKh. Vyazkost' polimernykh rastvorov, Zhidkie kristally i ikh prakticheskoe ispol'zovanie, 2016, No. 4, pp. 69-79.
20. Yoon Kyung Chang R., Okamoto Y., Morales S., Kutter E., Chan H.K., Hydrogel formulations containing non-ionic polymers for topical delivery of bacteriophages, Int J Pharm, 2021, Vol. 30:120850. doi: 10.1016/j.ijpharm.2021.120850.
21. Anurova M.N., Bakhrushina E.O., Krechetov S.P., Izuchenie vliyaniya sostava kombinirovannoi matritsy na reologicheskie kharakteristiki eksperimental'nykh obraztsov peroral'nykh gelei nimesulida, Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv, 2016, No. 4 (17), pp. 98-104.
22. Chavan R.B., Rathi S., Jyothi V.G.S.S., Shastri N.R., Cellulose based polymers in development of amorphous solid dispersions, Asian J Pharm Sci, 2019, Vol. 14(3), pp. 248-264. doi: 10.1016/j.ajps.2018.09.003.
23. Simões A., Miranda M., Cardoso C., Vitorino F.V.A., Rheology by Design: A Regulatory Tutorial for Analytical Method Validation, Pharmaceutics, 2020, Vol. 12(9):820. doi: 10.3390/pharmaceutics12090820.