УДК 615.454.1:615.011:615.242

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ НАИБОЛЕЕ ЗНАЧИМЫХ БИОФАРМАЦЕВТИЧЕКИХ ФАКТОРОВ НА ВЫСВОБОЖДЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ИЗ ГЕЛЯ ДЛЯ РЕМИНЕРАЛИЗАЦИИ ДЕНТИНА

Рюмина Т.Е., Голованенко А.Л.

ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия», Пермь, e-mail: perm@pfa.ru

Изучено влияние наиболее значимых биофармацевтических факторов на кинетические закономерности высвобождения лекарственных средств из геля для реминерализации дентина. Высвобождение наблюдали при растворении геля, когда сопротивление мембраны диффузионному потоку было равно нулю и методом диализа через полупроницаемую мембрану. По полученным экспериментальным данным установлена линейная зависимость, что указывает на соответствие процесса высвобождения лекарственных средств реакции первого порядка. Для управления процессом динамики высвобождения лекарственных средств из геля и создания системы с заданной скоростью дозирования изучали влияние наиболее значимых факторов: температуры, объема растворителя, массы лекарственной формы. Регулируя факторы, влияющие на растворение лекарственных средств, можно создавать лекарственные формы с заданной скоростью дозирования и реализовать новые подходы к их эффективному использованию.

Ключевые слова: биофармацевтические факторы, высвобождение, константы растворения, удельная электрическая проводимость, кондуктометрия

STUDY OF THE INFLUENCE OF THE MOST IMPORTANT BIOPHARMACEUTICAL FACTORS ON MEDICINES RELEASE FROM GEL FORM FOR DENTINE REMINERALIZATION

Riymina T.E., Golovanenko A.L.

Perm state pharmaceutical academy, Perm, e-mail: perm@pfa.ru

This study investigates the influence of the most important biopharmaceutical factors on the kinetics of drug release from gel form for dentine remineralization. The release was observed at gel dissolution when the membrane resistance to the diffusive stream was equal to zero and by dialysis through a semipermeable membrane. According to the experimental data, a linear subjection was established that indicates compliance with the medicines release as a first-order reaction. To manage the dynamics of drug release from the gel and build a system at a given speed of dosing there were studied the effects of the most significant factors: temperature, volume of solvent, the mass of the dosage form. When we control the dissolving drugs factors, it will be possible to create new dosage forms with a given speed of dosing and realize new methods of approach to their effective usage.

Keywords: biopharmaceutical factors, release, dilution constant, specific electric conductivity, conductometry

Решение проблемы оказания стоматологической помощи во многом зависит от широкого внедрения в практику эффективных, простых и доступных средств и методов лечения. Развитие научных исследований в области биофармации убедительно показало, что важное значение для эффективного лечения заболеваний имеет правильно выбранная лекарственная форма, которая обеспечивает и удобство применения, и целенаправленное использование действия содержащегося в ней фармакологически активного препарата.

Кариес зубов в последнее время является наиболее распространенным заболеванием человечества. Имеются многочисленные данные о том, что в экономически развитых странах пораженность кариесом населения достигает 95–98 % [3]. Кариес является узловой проблемой стоматологии, особенно в практическом плане. При лечении глубокого кариеса обязательным условием является препарирование кариозной полости. Один из этапов препарирования – наложение лечебной прокладки на дно кариозной полости. Идеальные прокладочные материалы должны стимулировать репаративную функцию зуба, обладать бактерицидным и противовоспалительным действием на пульпу зуба, действовать обезболивающе, не раздражать пульпу зуба и слизистую оболочку полости рта, обладать реминерализующим действием и способствовать отложению заместительного дентина, обладать хорошей адгезией, быть пластичными, обеспечивать хорошее краевое прилегание пломбы, быть совместимы с постоянным пломбировочным материалом, хорошо фиксировать пломбу [1, 2].

Целью данной работы являлось изучение влияния наиболее значимых биофармацевтических факторов на кинетические закономерности высвобождения лекарственных средств из геля для реминерализации дентина.

Для кинетического исследования процесса высвобождения ионов лекарственных средств из полимерной основы применяли

физико-химический метод анализа – кондуктометрию, основанную на изучении электрической проводимости проводников ионного типа. Электрическая проводимость раствора – объективное свойство, характеризующее способность веществ проводить электрический ток под действием внешнего электрического поля [4, 5].

Удельную электрическую проводимость определяли по сопротивлению раствора, которое измеряли с помощью установки, состоящей из измерительного прибора – кондуктометра марки HI 8733 и кондуктометрической ячейки.

Объектом исследования служил гель для реминерализации дентина на основе метилцеллюлозы. Навески массой 1,0026–4,1735 г (в зависимости от условий эксперимента) растворяли в воде очищенной. Выбор данной среды основывался на рекомендациях существующих кондуктометрических методик. Объем воды очищенной соответствовал такому количеству, чтобы навеска геля могла переходить в растворенное состояние.

На дно цилиндра помещали навеску геля, добавляли 100 мл воды очищенной, опускали кондуктометрическую ячейку, подключенную к кондуктометру. В ходе эксперимента система термостатировалась. Интервал температур от 293К до 310 К обеспечивался использованием контактного термометра (ГОСТ 9871–75). Через определенные промежутки времени измеряли удельную электрическую проводимость. Перед каждым замером проводили перемешивание среды. По результатам эксперимента строили кривые динамики высвобождения лекарственных компонентов из образцов геля.

В условиях проводимого эксперимента сопротивление мембраны диффузионному потоку лекарственных средств было равно нулю, ее функцию выполняла вода, имитирующая кровеносную систему организма. Это обеспечивало полное высвобождение компонентов геля.

Параллельно изучали высвобождение лекарственных средств методом диализа с кондуктометрическим контролем. При этом способе, проводимом in vitro, между исследуемым гелем и средой, в которую лекарственные средства должны диффундировать, помещали полупроницаемую мембрану. Модельной средой для проведения диализа служила вода очищенная.

Прибор для диализа состоял из химического стакана емкостью 150 мл, диализной трубки с внутренним диаметром 28 мм и высотой 210 мм. Моделью полупроницаемой мембраны служил целлофан марки «Купрофан».

Навеску геля помещали тонким слоем на полупроницаемую целлофановую пленку. Пленку с гелем закрепляли на стеклянной трубке, добавляли 2 мл воды очищенной и помещали в диализный стакан. Диализной средой служила вода очищенная в количестве 100 мл. Через определенные промежутки времени измеряли значение удельной электропроводимости. В ходе эксперимента систему термостатировали при температуре 37 ± 2 °С и перемешивали перед измерением.

Для построения калибровочных графиков готовили серию стандартных растворов геля с различной концентрацией лекарственных средств. Определяли величину удельной электропроводимости и строили график в координатах: концентрация – удельная электропроводимость. В выбранном диапазоне концентраций наблюдали линейную зависимость.

При разработке лекарственной формы необходимо проведение биофармацевтических исследований по изучению влияния фармацевтических факторов на терапевтическую активность, показателем которой является степень высвобождения лекарственных средств. Способность геля обеспечивать оптимальную биологическую доступность лекарственных средств является важным показателем их качества.

На первом этапе исследования изучали растворимость геля, когда сопротивление мембраны диффузионному потоку равно нулю, то есть наблюдалось полное высвобождение ионов лекарственных средств в водную фазу. Ввиду того, что значение удельной электропроводимости обладает свойствами аддитивности и складывается из проводимостей всех компонентов: ионов основы и ионов лекарственных средств, изучали растворение как геля-плацебо, так и геля с лекарственными средствами. Результаты исследования приведены на рис. 1.

Как видно из рис. 1, основа данного геля (метилцеллюлоза) является недиссоциирующим веществом, поэтому процесс растворения и высвобождения ионов будет определяться только действующими веществами геля.

С увеличением времени растворения количество высвобождаемых ионов увеличивается, что выражается в увеличении удельной электропроводимости. Средняя скорость растворения геля составила $2{,}24 \cdot 10^{-2}$ г/(л·с).

На втором этапе исследования изучали высвобождение лекарственных средств методом диализа через полупроницаемую мембрану. Кинетические кривые приведены на рис. 2.

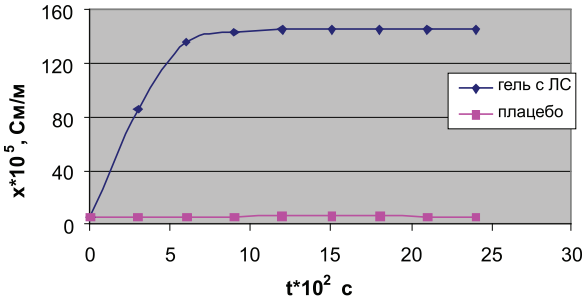

Рис. 1. Кинетические кривые высвобождения ЛС из геля при t = 37° и V = 100 мл (метод растворения)

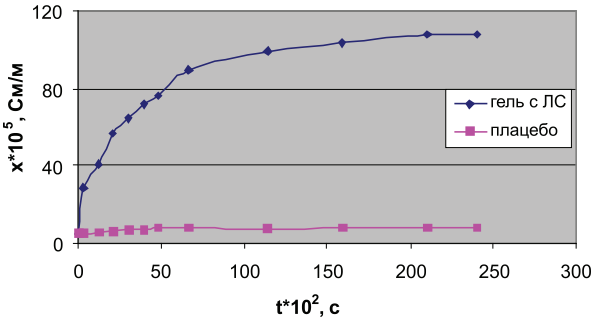

Рис. 2. Кинетические кривые высвобождения ЛС из геля при t = 37° и V = 100 мл (метод диализа)

Средняя скорость растворения составила $0{,}21 \cdot 10^{-4}$ г/(л·с), что значительно ниже, чем средняя скорость высвобождения лекарственных средств при растворении без мембраны. По полученным экспериментальным данным установлена линейная зависимость в координатах $\ln(\chi_o - \chi_i) = f(t)$, что указывает на соответствие процесса высвобождения лекарственных средств реакции первого порядка.

Графически определены константы растворения геля. Значение их составило:

$$k_{\text{раств (без мембраны)}} = 5{,}94 \cdot 10^{-3}\text{с}^{-1},$$

и

$$k_{\text{раств (с мембраной)}} = 2{,}57 \cdot 10^{-4}\text{с}^{-1}.$$

Зная начальную концентрацию лекарственных средств в геле и константу растворения, можно рассчитать концентрацию лекарственных средств в любой момент времени по уравнениям:

$$C_{\text{(без мембраны)}} = C_0 \cdot e^{-5{,}94 \cdot 10^{-3} t};$$

$$C_{\text{(с мембраной)}} = C_0 \cdot e^{-2{,}57 \cdot 10^{-4} t}.$$

Для управления процессом динамики высвобождения лекарственных средств из геля и создания системы с заданной скоростью дозирования изучали влияние наиболее значимых факторов: температуры, объема растворителя, массы геля.

Повышение температуры диализной среды от 20 до 40 °С ускоряет процесс высвобождения действующих веществ. Из графической зависимости $\lg k = f(1/T)$ определена энергия активации процесса растворения. Невысокое значение энергии активации характеризует способность геля к самопроизвольному растворению и нет необходимости использовать активаторы растворения.

Объем растворителя в выбранных условиях проведения эксперимента влияет незначительно на высвобождение лекарственных средств.

Кинетические закономерности высвобождения лекарственных средств из геля в зависимости от массы приведены на рис. 3.

Из экспериментальных данных видно, что чем больше навеска растворенного вещества, тем большее количество ионов высвобождается в единицу времени, так как при увеличении массы геля площадь их соприкосновения значительно увеличивается.

Количество высвобождаемых ионов можно регулировать, меняя и концентрацию лекарственных средств в геле.

Таким образом, регулируя факторы, влияющие на растворение лекарственных средств, можно создавать лекарственные формы с заданной скоростью дозирования.

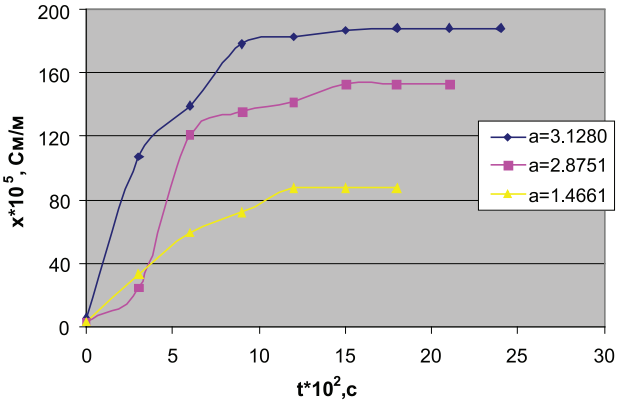

Рис. 3. Кинетические кривые высвобождения ЛС из геля в зависимотси от навески при t =20° и V = 100 мл (метод растворения)

Список литературы

1. Голованенко А.Л., Кириллова Р.В., Павлова Г.А. Рациональное использование реминерализующих лекарственных средств для лечения глубокого кариеса / Фармация и общественное здоровье: материалы международ. конф. посвящ. 10-летию организ. фарм. факультета. – Екатеринбург, 2011.

2. Стандартизация геля для лечения глубокого кариеса / А.Л. Голованенко, Р.В. Кириллова, Т.Ф. Одегова, Г.А. Павлова // Хим. фарм. журн. – 2006. – № 4. – С. 54–56.

3. Павлова Г.А., Голованенко А.Л., Тетерина Л.Н Клинико-лабораторная оценка нового состава и свойств ремгеля // Стоматология XX1 века. Клиническая пародонтология: материалы 5 Всерос. конгр. – Пермь, 2005. –С. 178–181.

4. Рюмина Т.Е., Голованенко А.Л. Изучение кинетических закономерностей высвобождения ЛВ из пленок анестезирующего и реминерализирующего действия // Вестник 70-ию ПГФА. – Пермь, 2007. – С. 367–370.

5. Рюмина Т.Е., Голованенко А.Л. Биофармацевтические исследования пленок лекарственных анестезирующего и реминерализирующего действия // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 1; URL: http://www.science-education.ru/101-5430 (дата обращения: 02.02.2012).

References

1. Golovanenko A.L., Kirillova R.V., Pavlova G.A. Racional'noe ispol'zovanie remineralizujushhih lekarstvennyh sredstv dlja lechenija glubokogo kariesa / Farmacija i obshhestvennoe zdorov'e: Mat. mezhdunarod. konf. posvjashh. 10-letiju organiz. farm. fakul'teta, Ekaterinburg. 2011.

2. Golovanenko A.L., Kirillova R.V., Odegova T.F., Pavlova G.A. Standartizacija gelja dlja lechenija glubokogo kariesa / Him. farm. zhurn., 2006. no. 4.pp. 54–56.

3. Pavlova G.A., Golovanenko A.L., Teterina L.N Klinikolaboratornaja ocenka novogo sostava i svojstv remgelja / Stomatologija HH1 veka. Klinicheskaja parodontologija: Mat. 5 Vseros. kongr., Perm'. 2005. pp. 178–181.

4. Rjumina T.E., Golovanenko A.L. Izuchenie kineticheskih zakonomernostej vysvobozhdenija LV iz plenok anestezirujushhego i remineralizirujushhego dejstvija / Vestnik 70-iju PGFA, Perm', 2007. pp. 367–370.

5. Rjumina T.E., Golovanenko A.L. Biofarmacevticheskie issledovanija plenok lekarstvennyh anestezirujushhego i remineralizirujushhego dejstvija // Sovremennye problemy nauki i obrazovanija. 2012. no. 1; URL: http://www.science-education.ru/101-5430 (data obrashhenija: 02.02.2012).

Рецензенты:

Олешко О.А., д.фарм.н., профессор кафедры фармацевтической технологии, ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Пермь;

Гейн В.Л., д.х.н., профессор, зав. кафедрой физической и коллоидной химии, ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Пермь.

Работа поступила в редакцию 18.03.2013.