

## **БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ГЕЛЯ И ПЛЕНОК ЛЕКАРСТВЕННЫХ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КАРИЕСА ЭМАЛИ**

**Рюмина Т.Е.<sup>1</sup>, Голованенко А.Л.<sup>1</sup>, Третьякова Е.В.<sup>1</sup>, Березина Е.С.<sup>1</sup>, Алексеева И.В.<sup>1</sup>,  
Першина Р.Г.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия Министерства здравоохранения Российской Федерации», Пермь, Россия (614000, г. Пермь, ул. Полевая, 2), e-mail: annagolovanenko@yandex.ru

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера Министерства здравоохранения Российской Федерации», Пермь, Россия (614000, г. Пермь ул. Куйбышева, 39)

**Изучены кинетические закономерности высвобождения лекарственных средств из пленок для лечения кариеса эмали. Для кинетического исследования процесса высвобождения лекарственных средств из полимерных основ использован физико-химический метод анализа – кондуктометрия. По полученным экспериментальным данным определены константы растворения и диффузионные характеристики. Изученные кинетические закономерности высвобождения лекарственных средств являются основой для рационального выбора состава и конструкции пленок лекарственных в процессе их разработки. Проведены исследования реологических показателей геля для лечения кариеса эмали. По полученным экспериментальным данным рассчитаны касательное напряжение сдвига и динамическая вязкость. В результате изучения тиксотропных свойств, установлено, что исследуемый гель является аномально-вязкой структурированной системой.**

Ключевые слова: пленки лекарственные, гель, кинетика растворения, кондуктометрический метод, вязкость, тиксотропность.

## **BIOPHARMACEUTICAL RESEARCHES OF GEL AND FILMS MEDICINAL FOR TREATMENT OF CARIES OF ENAMEL**

**Riymina T.E.<sup>1</sup>, Golovanenko A.L.<sup>1</sup>, Tretyakova E.V.<sup>1</sup>, Berezina E.S.<sup>1</sup>, Alekseeva I. V.<sup>1</sup>,  
Perschina R.G.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, Russia (614000, Perm, Polevaya St., 2), e-mail: annagolovanenko@yandex.ru;

<sup>2</sup>Perm State Medical University of a name of academician E.A. Vagner, Perm, Russia (614000, Perm, Kuibyshev St., 39)

**Kinetic regularities of release of medicines from films for treatment of caries of enamel are studied. For kinetic research of process of release of medicines of polymeric bases used a physical and chemical method of the analysis conductometry. Constants of dissolution and diffusive characteristics were defined on the basis of experimental data. The studied kinetic regularities of release of medicines are a basis for a rational choice of composition and structure of films medicinal in the course of their development. Researches of rheological indicators of gel for treatment of caries of enamel were conducted. The tangent tension of shift and dynamic viscosity were calculated on the basis of experimental data. As a result of studying the thixotropic of properties, it is established that the studied gel is the abnormal and viscous structured system.**

Keywords: films medicinal, gel, dissolution kinetics, conductometric method, viscosity, tiskotropnost.

Кариес зубов в настоящее время является наиболее распространенным заболеванием человечества. Начальной стадией кариозного процесса является деминерализация. При своевременном насыщении эмали минеральными компонентами можно добиться полного ее восстановления и повысить резистентность зубов к кариесу.

Перспективным направлением отечественной научно-практической фармации является создание аппликационных лекарственных форм на основе полимеров синтетического и природного происхождения – гелей и плёнок лекарственных (ПЛ). Благодаря структурированному водному пространству в гелях и ПЛ предотвращается

взаимодействие химически несовместимых лекарственных средств, что позволяет ионам легко высвободиться и взаимодействовать с эмалью зуба, а их высокие концентрации обеспечивают высокий реминерализующий потенциал, по сравнению со слюной, во много раз [1,2,3].

Целью данной работы являлось исследование кинетических закономерностей ПЛ и реологических показателей геля для лечения кариеса эмали.

Основными действующими компонентами в ПЛ и геле являются кальция хлорид, калия фосфат двузамещенный и натрия фторид. В качестве полимерной матрицы использована натрий карбоксиметилцеллюлоза с добавлением пластификатора [2,3].

Предварительной степенью растворения ПЛ является набухание. Определяя степень набухания ПЛ через определенные промежутки времени, получили кривые, характеризующие кинетику набухания. Они имеют вид неограниченного набухания и проходят через максимум. О предельной величине набухания говорить нельзя, так как одновременно с процессом набухания идет процесс растворения. До значения максимума скорость набухания превышает скорость растворения, после экстремума – наоборот. Скорость набухания матриц можно сравнить по наклону касательных, проведенных к кривым через начало координат. Большей степени набухания матрицы соответствует и более высокая скорость набухания.

Для кинетического исследования процесса растворения использовали физико-химический метод анализа – кондуктометрию. По мере растворения ПЛ происходит высвобождение ионов, поэтому с повышением концентрации увеличивается электропроводимость раствора. Этот показатель мы и регистрировали, измеряя удельную электрическую проводимость ( $\kappa$ , См\*м<sup>-1</sup>) на кондуктометре марки НІ 8333 [4].

Значение удельной электропроводимости обладает свойством аддитивности и складывается из проводимостей всех компонентов раствора, т.е. ионов плацебо и лекарственных средств (ЛС), поэтому изучали кинетику растворения ПЛ как с ЛС, так и без них.

Экспериментальные данные зависимости удельной электрической проводимости от времени приведены на рис. 1. Из рисунка видно, что ПЛ полностью растворяются через 25 минут, плацебо через 40 минут. Разное время растворения доказывает то, что при введении ЛС ослабляются межмолекулярные связи и процесс идет быстрее.

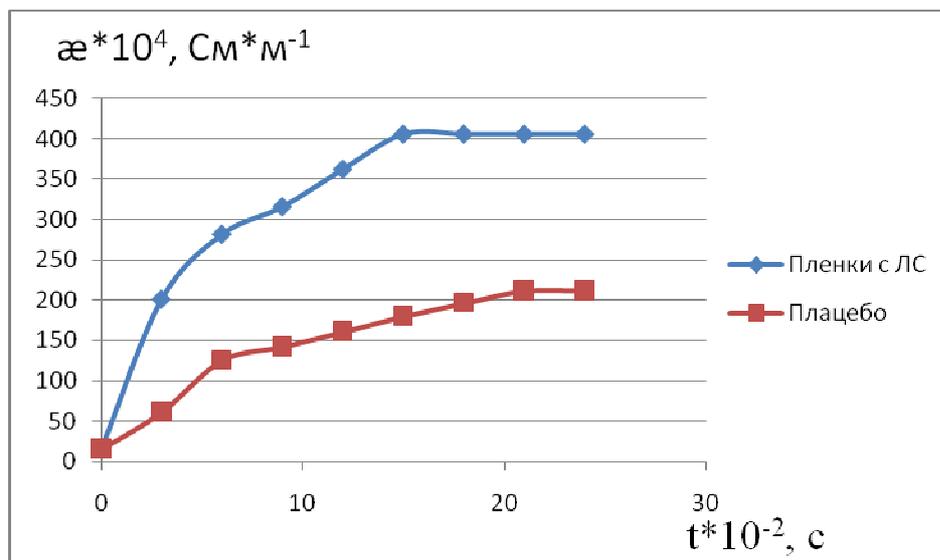


Рис. 1. Кинетические кривые высвобождения ЛС из ПЛ ( $T=310\text{ K}$ )

По полученным экспериментальным данным установлена линейная зависимость в координатах  $\ln(\alpha_{\max} - \alpha_i) = f(t)$  (рис.2), где  $\alpha_{\max}$  – удельная электропроводимость при полном растворении пленки;  $\alpha_i$  – удельная электропроводимость в данный момент времени.

Установленная линейная зависимость подтверждает, что высвобождение действующих веществ соответствует реакции первого порядка. Из рис. 2 определены константы растворения плацебо и ПЛ как тангенс угла наклона к положительному направлению оси абсцисс. Константа растворения ПЛ равна  $1,63 \cdot 10^{-3} \text{ с}^{-1}$ , плацебо  $1,33 \cdot 10^{-3} \text{ с}^{-1}$ .

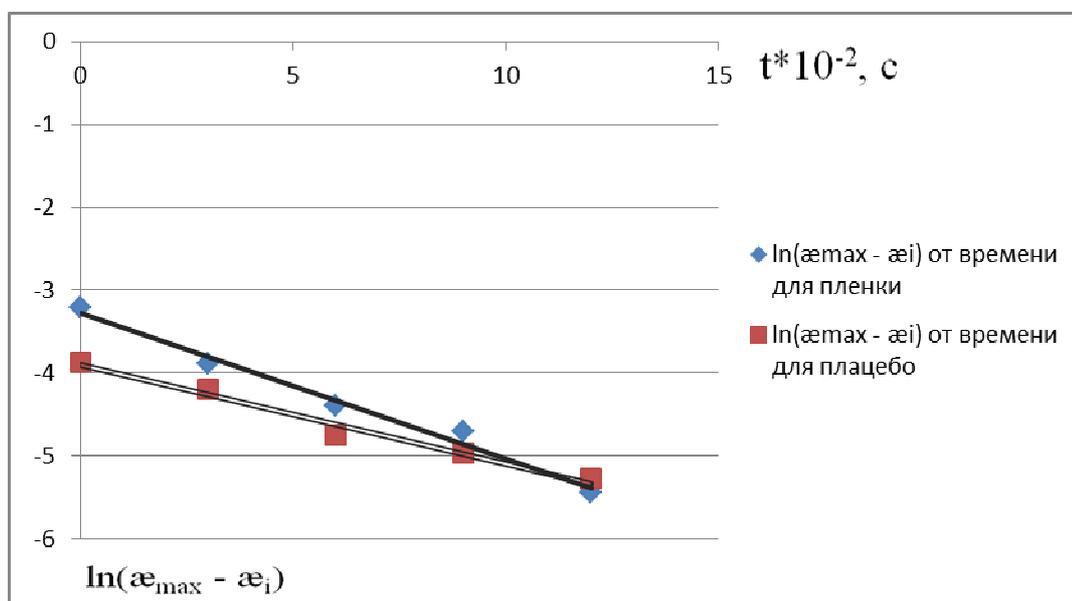


Рис. 2. Зависимость  $\ln(\alpha_{\max} - \alpha_i)$  от времени

По этим же экспериментальным данным строили дифференциальные кривые растворения ПЛ и плацебо в координатах  $\Delta\alpha/\Delta t = f(t)$ . Значение скорости растворения проходит через максимум. При этом резкое увеличение скорости наблюдается в начальный

момент времени, снижение ее со временем может быть объяснено уменьшением количества ЛС в поверхностных слоях матрицы-носителя, что свидетельствует о принадлежности исследуемых ПЛ к матричным системам диффузионного типа [4].

ПЛ «работают» по диффузионному механизму, поэтому изучали и диффузионные характеристики. Их определяли методом диализа через полупроницаемую мембрану. Ее моделью служил целлофан марки «Купрофан», толщиной 0,09 мм. Опыты проводили при температуре 37<sup>0</sup> С и 25<sup>0</sup> С. В качестве акцепторной среды использовали воду очищенную. По результатам диализа рассчитывали коэффициенты диффузии по периоду полупревращения по известной методике, получены следующие значения  $D_{\text{пленки}} - 1,2 \cdot 10^{-14} \text{ м}^2/\text{с}$  и  $D_{\text{плацебо}} - 0,91 \cdot 10^{-14} \text{ м}^2/\text{с}$ .

Процесс растворения гетерогенный. Кинетическое сопротивление гетерогенного процесса, протекающего через ряд последовательных стадий, равно сумме кинетических сопротивлений его стадий:  $1/k = 1/k_k + 1/k_d$ , где

$k$  – константа скорости суммарного процесса;

$k_k$  – константа скорости кинетической стадии процесса;

$k_d$  – константа скорости диффузионной стадии процесса (коэффициент диффузии).

Стадия, имеющая наибольшее кинетическое сопротивление является лимитирующей. Сравнив константы растворения и диффузии, можно сделать вывод, что скорость процесса растворения лимитируется процессом диффузии, так как значения сопротивления у этого процесса значительно больше.

Таким образом, установлены кинетические закономерности высвобождения действующих веществ из ПЛ, определены кинетические и диффузионные характеристики. Эти данные позволяют регулировать процесс высвобождения ЛС и их поступление в организм.

Реологические свойства гелей служат объективными показателями качества при их производстве и хранении. К структурно-механическим свойствам мягких лекарственных форм относятся: пластичность, структурная вязкость и тиксотропность [5,6].

Для снятия реологических показателей использовали ротационный вискозиметр “Reotest – 2” типа RV (Германия), используя конусо-пластинчатое устройство. На основании построенных реограмм делали вывод о строении системы.

Для изучения тиксотропных свойств строили кривые кинетики деформации в области изменения градиентов скорости течения от малых к большим и от больших к малым. “Восходящие” (нижние) и “нисходящие” (верхние) кривые имели одинаковый вид [5].

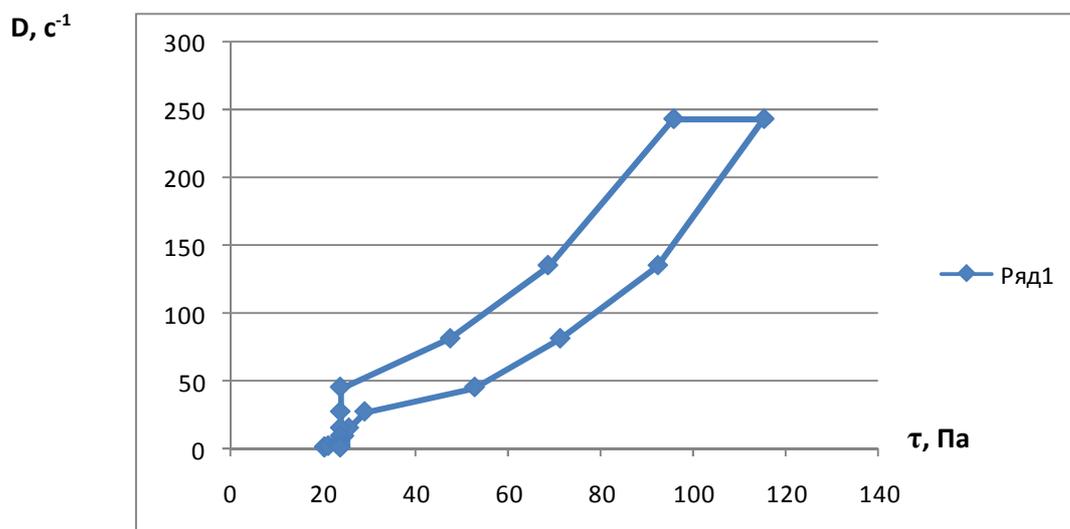


Рис.3. Графическая зависимость  $D = f(\tau)$

Графическая зависимость  $D = f(\tau)$  для композиции приведена на рис. 3. Из рисунка видно, что при малых напряжениях скорость сдвига минимальна, в этом случае структура разрушалась в незначительной степени. С увеличением напряжения сдвига разрушение структуры начинало преобладать под воздействием восстановления, и скорость сдвига увеличивалась. На кривых наблюдалось образование петли гистерезиса, характерной для тиксотропных систем. Это указывает на то, что исследуемые образцы геля характеризуются хорошей намазываемостью и хорошей способностью к выдавливанию из туб. Отличие между кривыми можно объяснить сохранением остаточной деформации. Ширина петли гистерезиса может служить относительной оценкой степени структурообразовательных процессов в дисперсных системах [5,6].

На рис. 4 приведена зависимость вязкости от скорости сдвига. Зависимость скорости сдвига от напряжения сдвига не проходит через начало координат, наблюдается значение предела текучести (примерно 19 Па). Наличие предела текучести – необходимый структурно-механический параметр. Это подтверждает, что исследуемый гель является ньютоновской жидкостью. Данный гель будет использоваться при температурах 37 – 39<sup>0</sup> С, поэтому применяемый состав должен обеспечивать необходимую вязкость, способность к фиксации и необходимую сорбцию.

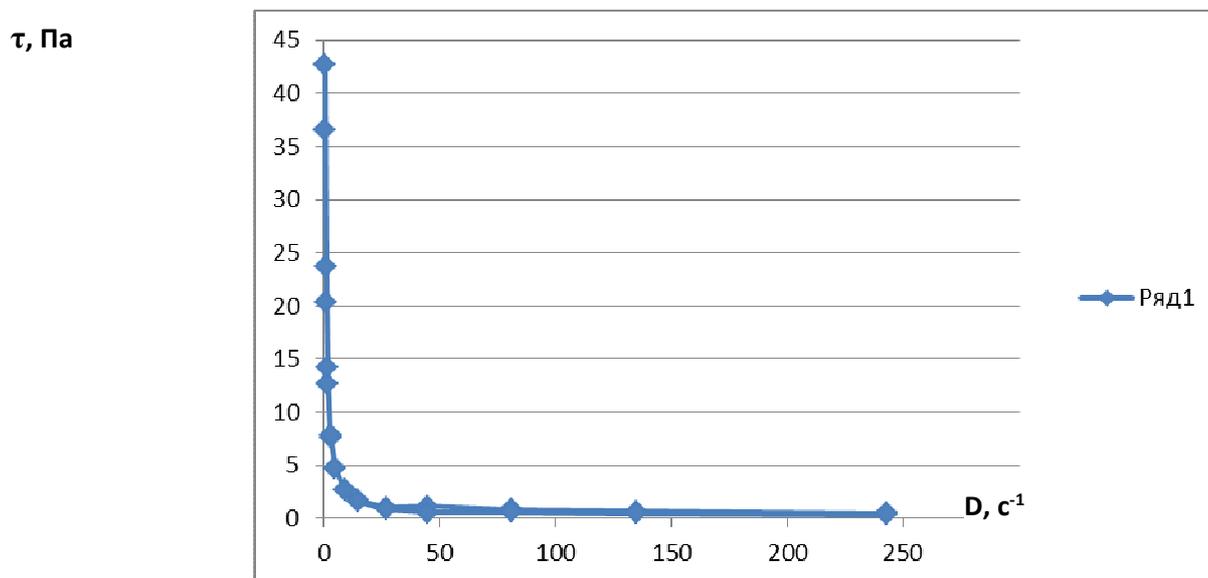


Рис.4. Зависимость вязкости от скорости сдвига

Из рис. 4 видно, что наблюдается сильная зависимость вязкости от скорости сдвига.

Кривая вязкости показала, что система имеет наибольшую вязкость при малых скоростях сдвига, т.е. структура разрушалась и полностью восстанавливалась. С увеличением скорости сдвига значение вязкости уменьшалось, разрушение структуры начинало преобладать над восстановлением. При полностью разрушенной структуре вязкость минимальна. Зависимость в логарифмических координатах вязкости от скорости сдвига  $\ln \eta = f(\ln D)$  обратно пропорциональна. Это подтверждает, что исследуемая композиция является аномально-вязкой структурированной системой [5,6].

Таким образом, проведенные биофармацевтические исследования геля и ПЛ для лечения кариеса эмали являются основой для рационального выбора состава и конструкции в процессе их разработки.

### Список литературы

1. Голованенко А.Л., Смирнова М.М., Алексеева И.В., Блинова О.А. Основные подходы к стандартизации пленок лекарственных // Современные проблемы науки и образования. - 2012. - № 2.
2. Голованенко А.Л., Березина Е.С., Третьякова Е.В., Першина Р.Г., Алексеева И.В. Стандартизация пленок для лечения кариеса эмали // "Фундаментальные исследования". - 2014. - № 9 (часть 5) - С. 1038-1041.
3. Голованенко А.Л., Третьякова Е.В. Рациональное использование реминерализующих лекарственных средств для лечения кариеса эмали и дентина // Ученые записки Орловского государственного университета, научный журнал. - 2014. - № 7 (63). – С.35-36.

4. Рюмина Т.Е., Голованенко А.Л. Биофармацевтические исследования пленок лекарственных анестезирующего и реминерализирующего действия // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 1.
5. Шрамм Г. Основы практической реологии и реометрии. – М.: Колос, 2003. – 312с.

**Рецензенты:**

Олешко О.А., д.фарм.н., профессор кафедры фармацевтической технологии, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Пермь;

Гейн В.Л., д.х.н., профессор, зав. кафедрой общей и органической химии, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Пермь.