

# НС

РЕНТГЕНІВСЬКА  
ДІАГНОСТИКА І  
ТОМОГРАФІЯ

## ЕФЕКТИВНИЙ HI-TECH: обладнання, яке допомагає бути успішним

докладніше на с. 20



електронна система  
вимірів ARCUS digma



апарат діагностики  
карієсу DIAGNOdent



лазерна установка  
KEY LASER III+ 1243



комп'ютерний томограф  
Gendex GXCB-500

операційний мікроскоп  
LEICA M320



[www.inspe.com.ua](http://www.inspe.com.ua)



ДЛЯ ПРОФЕСІОНАЛІВ У СТОМАТОЛОГІЇ

УДК 616.314 - 002:578/579

Гаджула Н.Г.

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова,  
каф. терапевтичної стоматології (зав. - проф. В.М. Кулигіна)

N.G. Gadzhula

## Вивчення біодоступності лікарських препаратів на основі мінеральних компонентів для профілактики карієсу зубів

### Bioavailability Research of Medicinal Drugs on the Basis of Mineral Components for Dental Caries Prevention

**Резюме** У дослідженнях *in vivo* вивчено біодоступність кальцієвмісних лікарських препаратів молодих здорових жінок віком 20-22 років. Встановлено високу біологічну доступність Біокальцевіту при одноразовому прийманні препарату за показниками максимальної концентрації активних інгредієнтів у крові (кальцію –  $2,72 \pm 0,03$  ммоль/л, фосфатів –  $1,60 \pm 0,02$  ммоль/л, магнію –  $1,03 \pm 0,03$  ммоль/л), часу її досягнення (на 4-й годині випробування) і тривалості циркуляції (кальцій, магній – 10 годин, фосфати – 9 годин).

**Summary** In the research *in vivo* bioavailability of cariesprotective medicinal drugs in young healthy women aged 20-22 was investigated. The high biological availability of Biocalcevite was revealed after one-time intake of the drug according to the maximum concentration of the active ingredients in blood index (calcium –  $2,72 \pm 0,03$  mmol/l, phosphates –  $1,60 \pm 0,02$  mmol/l, magnesium –  $1,03 \pm 0,03$  mmol/l), the time of attaining it (during the fourth hour of the experiment) and the circulation continuability (calcium and magnesium – 10 hours, phosphates – 9 hours).

**Ключові слова** біодоступність, мінеральний обмін, сироватка крові, карієспрофілактичні препарати

**Key words** bioavailability, mineral metabolism, blood, caries preventive medicines

#### Вступ

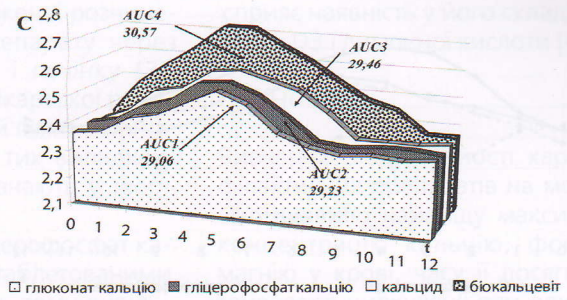
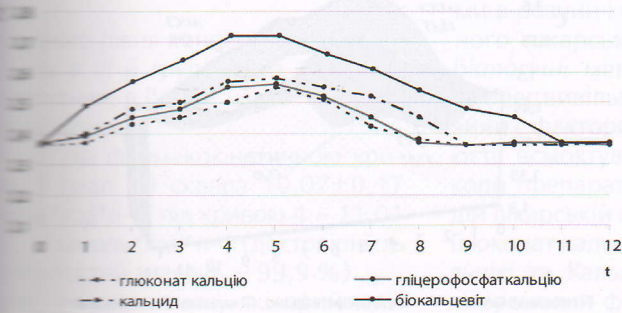
Загальновідомо, що корекцію мінерального обміну в твердих тканинах зубів проводять за допомогою препаратів, які містять макро- і мікроелементи. В останні роки поряд з відомими препаратами (глюконат кальцію, гліцерофосфат кальцію та ін.) для профілактики карієсу зубів застосовують біологічно активні добавки на основі яєчної шкарлупи: Біокальцевіт (Україна), Сунамол-Лд3 (Україна), Кальцид (Росія) та ін. Проте в літературі відсутні відомості щодо вивчення порівняльної оцінки кальцієвмісних препаратів і визначення найефективніших профілактичних засобів. Тому метою дослідження є вивчення біодоступності карієспрофілактичних препаратів та визначення найбільш вискоелективного лікарського засобу, який здатний активно всмоктуватись і зберігати високу концентрацію протягом тривалого терміну часу.

#### Матеріали та методи дослідження

Біодоступність лікарських препаратів вивчали у 48 здорових жінок віком від 20 до 22 років. Придатність жінок для дослідження була підтверджена за допомогою стандартних лабораторних тестів, вивчення анамнезу і фізичного обстеження. Маса їх тіла була в межах вікової норми. Для проведення дослідження були забезпечені стандартні умови [1, 2]: харчовий і водний режим (стандартна дієта); повне виключення приймання лікарських засобів до і під час проведення дослідження; рухливий режим дня; виключення вживання алкоголю, нікотину, кофеїну, наркотичних засобів, концентрованих соків.

Жінок розподілили на 4 групи по 12 осіб у кожній. Жінки 1-ї групи отримали натщесерце, за 2 год. до їди, 0,5 г глюконату кальцію (потім згідно з рекомендаціями через 4 год. двічі по 0,5 г); 2-ї групи – 0,5 г гліцерофос-

фату кальцію (аналогічно через 4 год. двічі по 0,5 г); 3-ї групи – 0,4 г гліцерофосфату через 4 год. двічі по 0,4 г препарату Кальцид, 4-ї групи – 0,4 г препарату Біокальцевіт, запиваючи склянкою (100 мл) кип'яченої води. Концентрацію кальцію, неорганічних фосфатів і магнію визначали в сироватці капілярної крові за вмістом цих елементів за вихідним рівнем і через кожну годину дослідження протягом 12 годин, з урахуванням часу циркуляції цих препаратів в організмі. Рівень кальцію, фосфатів і магнію в сироватці крові визначали фотометричним способом за допомогою біохімічного аналізатора Specific Biochem фірми «KONE» (Фінляндія). Оцінку біодоступності карієспрофілактичних лікарських засобів проводили за показниками максимальної концентрації кальцію, неорганічних фосфатів і магнію в крові досліджуваної групи часу досягнення максимальної концентрації цих речовин у крові та площі під фармакокінетичною кривою [3].



Мал. 1. Зміна концентрації кальцію в крові після прийняття per os дозової карієспрофілактичних препаратів

Примітка. C — концентрація препарату, ммоль/л; t — період відбору проби, год.

Мал. 2. Біологічна активність кальцію у крові після прийняття per os дозової карієспрофілактичних препаратів

Примітка. C — концентрація препарату, ммоль/л; t — період відбору проби, год.; AUC — площа під кривою, ммоль\*год\*л<sup>-1</sup>.

Під кривими визначали методично на елементарні сегменти (площі), підрахунок площі кожного сегменту і подальшим їх сумуванням за формулою:

$$AUC(S_n) = T/2 (C_0 + C_n + 2 \sum_{i=1}^{n-1} C_i)$$

де AUC(S<sub>n</sub>) — площа під фармакокінетичною кривою; T — період відбору проби, год.; C<sub>0</sub> — початкова концентрація препарату в крові, ммоль/л; C<sub>n</sub> — наступні концентрації препарату, ммоль/л; C<sub>i</sub> — величина концентрації препарату в крові в момент відбору проби, ммоль/л.

Результати обстеження жінок перед клінічним випробуванням, хід роботи та результати оформляли у вигляді одного протоколу. Оцінку ступеня достовірності результатів дослідження проводили за критерієм Ст'юдента шляхом статистичного обчислення за використанням пакета статистичних програм Statistica V6, EXCEL.

## Результати дослідження та обговорення

Результати дослідження відносно біологічної доступності лікарських засобів, які вивчали за показниками концентрації загального кальцію, неорганічних фосфатів і магнію у біологічних пробах (сироватці крові) у визначені моменти часу після прийняття разової та повторної дози, наведено на мал. 1-6.

Результати дослідження встановлено, що в сироватці крові здорових жінок I, II, III груп через 1 годину обстеження рівень загального кальцію в крові достовірно не змінився, порівняно з початковим рівнем до прийняття кальцієвих препаратів (p > 0,05). На відміну від них у жінок IV групи концентрація кальцію вже на 1-й годині обстеження достовірно зросла і становила 2,49 ± 0,02 ммоль/л (проти

2,37 ± 0,03 ммоль/л у I групі, 2,39 ± 0,02 ммоль/л — у II групі і 2,40 ± 0,02 ммоль/л — у III групі, p < 0,01). Починаючи з другої години випробування, в усіх обстежених молодих жінок виявлено достовірне (ступінь достовірності від 95 до 99,9 %) збільшення вмісту кальцію у сироватці крові відносно його початкового рівня. Відзначений характер змін цього показника мінерального обміну виявлено у жінок, які приймали глюконат і гліцерофосфат кальцію включно до 7-ої години дослідження. Кальцид — до 8-ої години, Біокальцевіт — до 10-ої години і відповідно, різниця значень загального кальцію між показниками IV і I, II, III груп до 10-ї години була достовірною (вірогідність різниці 95—99,9 %). Разом з тим, протягом майже всього періоду клінічного випробування між показниками I, II, III груп жінок достовірних відмінностей не виявлено (p > 0,05). Максимальних значень концентрація загального кальцію досягла у I-й групі — 2,55 ± 0,02 ммоль/л, у II-й групі — 2,56 ± 0,03 ммоль/л, у III-й групі — 2,58 ± 0,03 ммоль/л, у IV-й групі — 2,72 ± 0,03 ммоль/л (мал. 1).

Час досягнення максимальної концентрації загального кальцію у I-й, II-й, III-й групах обстежених жінок виявлено на 5-й годині дослідження, у IV-й групі — на 4 годині. Таку відмінність у часі можна пояснити високою швидкістю всмоктування Біокальцевіту та швидким досягненням найвищої концентрації.

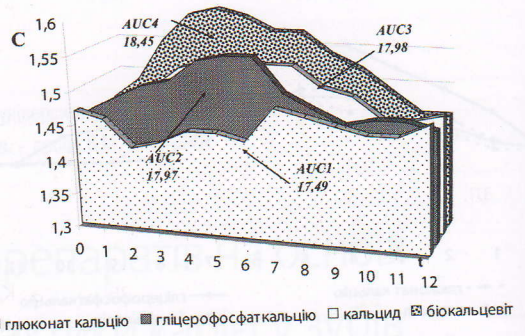
У результаті дослідження встановлено, що максимальна концентрація кальцію в I-й, II-й, III-й групах молодих жінок значно нижча відносно IV-ї групи обстежених, що свідчить про знижену швидкість вивільнення лікарської речовини (в цьому випадку кальцію) із лікарської форми (таблетки) і неповне всмоктування його в організмі.

Концентрація кальцію в I-й (2,36 ± 0,03 ммоль/л) та III-й (2,36 ± 0,03 ммоль/л) групах обстежених жінок набула вихідного рівня через 9 годин клінічного випробування, в II-й групі (2,37 ± 0,03 ммоль/л) — через 8 годин, у IV-й групі (2,37 ± 0,02 ммоль/л) — через 11 годин дослідження. З отриманих результатів видно, що найдовшу циркуляцію кальцію встановлено у IV-й групі жінок.

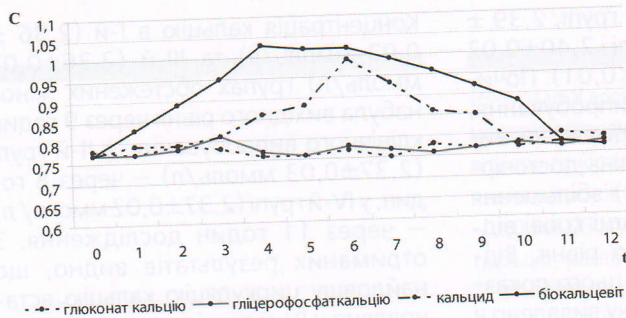
При визначенні площі під фармакокінетичними кривими встановлено (мал. 2), що ці криві мають різну форму, різні піки і неоднаковий час досягнення максимальних концентрацій. Площі під кривими 1, 2, 3 були близькими за величиною та достовірної різниці значень між ними не встановлено (p > 0,05): AUC1 — 29,06 ± 0,15 ммоль\*год\*л<sup>-1</sup>, AUC2 — 29,23 ± 0,17 ммоль\*год\*л<sup>-1</sup>, AUC3 — 29,46 ± 0,16 ммоль\*год\*л<sup>-1</sup>. Площа під кривою 4 була достовірно більшою, ніж під кривими 1, 2, 3 і становила AUC4 — 30,57 ± 0,18 ммоль\*год\*л<sup>-1</sup> (p < 0,001). Достовірне збільшення площі під кривою 4 свідчило про збільшення часу дії препарату Біокальцевіт, що може сприяти підвищенню його терапевтичного ефекту. При вивченні показників фосфорного обміну протягом дослідження у жінок I групи достовірних відмінностей не виявлено, порівняно з вихідним рівнем фосфатів у сироватці крові (p > 0,05). При цьому незначні зміни концентрації досліджуваних показників не залежали від прийняття препарату і не мали закономірного характеру. Рівень фосфатів у крові II-ї та III-ї груп обстежених жінок рівномірно зростав (мал. 3), проте певної закономірності в достовірності різниці їх значень відносно початкового рівня не встановлено. На відміну від них, у жінок IV-ї групи виявлено вірогідне збільшення концентрації неорганічних фосфатів у



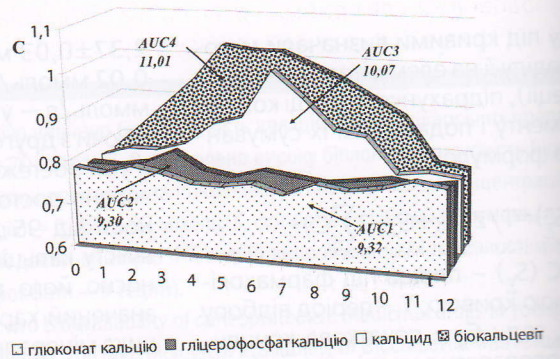
Мал. 3. Динаміка концентрації неорганічних фосфатів у крові після приймання per os добової дози карієспрофілактичних препаратів  
Примітка. С – концентрація препарату, ммоль/л; t – період відбору проби, год.



Мал. 4. Біологічна активність неорганічних фосфатів у крові після приймання per os добової дози карієспрофілактичних препаратів, ммоль\*год\*л<sup>-1</sup>  
Примітка. С – концентрація препарату, ммоль/л; t – період відбору проби, год.  
AUC – площа під кривою, ммоль\*год\*л<sup>-1</sup>.



Мал. 5. Динаміка концентрації магнію у крові після приймання per os добової дози карієспрофілактичних препаратів  
Примітка. С – концентрація препарату, ммоль/л; t – період відбору проби, год.



Мал. 6. Біологічна активність магнію у крові після приймання per os добової дози карієспрофілактичних препаратів  
Примітка. С – концентрація препарату, ммоль/л; t – період відбору проби, год.  
AUC – площа під кривою, ммоль\*год\*л<sup>-1</sup>.

крові з 3-ї до 7-ї години випробування, відносно вихідного рівня (достовірність різниці 99-99,9 %). У вказані години дослідження різниця показників між IV і I групами обстежених жінок також мала високу ступінь достовірності ( $p < 0,001$ ), в інших дослідженнях була недостовірною майже в усіх порівняннях. Концентрація фосфатів свого піку набула зі значеннями  $1,49 \pm 0,02$  ммоль/л у I-й групі,  $1,55 \pm 0,03$  ммоль/л у II-й,  $1,54 \pm 0,03$  ммоль/л у III-й,  $1,60 \pm 0,02$  ммоль/л у IV-й групі.

Час досягнення максимальної концентрації фосфатів у II-й та III-й групах обстежених жінок набув на 5 години випробування, у IV-й групі – на 4 години дослідження. Надалі у II-й, III-й та IV-й групах результати відзначеного показника знижувались і вихідного рівня набули через 9 годин ( $1,46 \pm 0,03$  ммоль/л) у II-й групі, через 10 годин ( $1,46 \pm 0,03$  ммоль/л) у III-й групі та через 11 годин дослідження ( $1,46 \pm 0,03$  ммоль/л) у IV-й групі жінок. Найбільш тривалу циркуляцію фосфатів встановлено у IV групі обстежених. Площа під фармакокінетичною кривою 1 (мал. 4) достовірно

менша площі під кривими 2, 3, 4 і становила  $AUC1 - 17,49 \pm 0,15$  (проти  $AUC2 - 17,97 \pm 0,17$ ,  $AUC3 - 17,98 \pm 0,16$   $p < 0,05$ ,  $AUC4 - 18,45 \pm 0,18$  ммоль\*год\*л<sup>-1</sup>  $p < 0,001$ ). Площі під кривими 2, 3 однакові за величиною і достовірно ( $p < 0,001$ ) менші, ніж площа під кривою 4. Достовірне збільшення площі під кривою 4 є підтвердженням тривалого (продовженого) часу дії препарату Біокальцевіт і високої біологічної доступності.

При дослідженні концентрації магнію (мал. 5) у сироватці крові I-ї і II-ї груп обстежених жінок достовірних змін, відносно вихідного рівня, пов'язаних з прийманням карієспрофілактичних препаратів, не виявлено ( $p > 0,05$ ). Середньостатистичні значення досліджуваного показника коливались у незначних межах: від  $0,75 \pm 0,03$  до  $0,80 \pm 0,03$  ммоль/л у I групі обстежених жінок і від  $0,76 \pm 0,02$  до  $0,81 \pm 0,02$  ммоль/л – у II.

Більш виражені зміни цього показника встановлено у жінок, які приймали препарат Кальцид. При цьому істотне збільшення рівня магнію у сироватці крові виявлено на 4-й годині дослідження і з високим ступенем досто-

вірності (від 95 до 99,9 %) зберігалося включно до 9-ї години клінічного випробування. У ці ж періоди дослідження була і висока ймовірність розбіжностей показників відносно аналогічних I і II груп обстежених жінок (99-99,9 %).

При аналізі рівня магнію у крові жінки, які отримали як протикаріозний препарат Біокальцевіт, виявлено найбільший приріст показника, який становив  $0,27$  ммоль/л. Причому, починаючи з 2-ї години дослідження до 10-ї години, різниця величин концентрації магнію в крові обстежених жінок порівняно з вихідним рівнем статистично достовірності ( $p < 0,001$ ). Аналогічна достовірність у вказані терміни дослідження виявлено при порівнянні цього показника з аналогічними у жінок I, II і III груп (від 95 до 99,9 %).

Максимальний рівень магнію в III групі становив  $0,99 \pm 0,03$  ммоль/л, у IV-й групі –  $1,03 \pm 0,03$  ммоль/л. Час досягнення максимальної концентрації магнію у III-й групі обстежених жінок встановлено на 6-й годині дослідження, в IV-й групі – на 4-й годині. Це, ймовірно, є результатом швидкого всмоктування макроелементу

прийманні препарату Біокальцевіт. Максимального рівня концентрація магнію була в III-й групі через 10 годин після прийняття, в IV-й – через 11 годин після прийняття. Під час фармакокінетичної кривої 3 (мал. 6) склала  $10,07 \pm 0,17$  нмоль\*год\*л<sup>-1</sup>, під кривою 4 –  $11,01 \pm 0,07$  нмоль\*год\*л<sup>-1</sup> (достовірність різниці значень – 99,9 %). Крім того, у крові жінок, які приймали Біокальцевіт, вміст кальцію, фосфору та магнію значно вищий відносно відповідних показників після прийняття глюконату кальцію, гліцерофосфату кальцію і Кальциду. Надходження лікарської речовини у велике кровообіг після прийняття Біокальцевіту полягає у вивільненні

активної речовини із лікарської форми в розчин і проходженні розчиненого лікарського препарату через біологічні мембрани і печінку [3]. Процес вивільнення лікарської речовини є фактором, який лімітує швидкість всмоктування у тих випадках, коли препарат призначають у твердій лікарській формі. Глюконат кальцію, гліцерофосфат кальцію та Кальцид є таблетованими лікарськими формами, тому вивільнення кальцію із таблетки включає як процес розпаду, так і процес розчинення. На відміну від них, порошкова лікарська форма Біокальцевіту викликає процес розпаду препарату і, можливо, сприяє швидшому всмоктуванню кальцію, фосфатів і магнію у кров. Крім того, процесу всмоктуван-

ня активних компонентів препарату сприяє наявність у його складі вітамінів С, D3 і лимонної кислоти [4].

## Висновки

Вивчення біодоступності карієспрофілактичних препаратів на моделі *in vivo* виявило найвищу максимальну концентрацію кальцію, фосфатів, магнію у крові, часу її досягнення і тривалості циркуляції при одноразовому прийомі Біокальцевіту. Тому перспективним є застосування кальційвмісного препарату Біокальцевіт для профілактики карієсу зубів, враховуючи його активне всмоктування та високу біологічну доступність, що встановлено під час клінічного випробування.

## Література

1. Исследования аналитические исследования биодоступности и биоэквивалентности лекарственных средств. Рекомендации / В. Т. Чумак, Н. П. Антонович, В. В. Лыбина, В. П. Антонович // Вісник фармації та фармації та Нормативний бюлетень «Вісник фармакології та фармації». — 2006. — № 2. — С. 52-64.

2. Investigation of Bioavailability and Bioequivalence. The rules governing medicinal products in the European Community. — 1992. — Vol. III. — P. 149-168.
3. Ковтун Л. И. Клинические испытания биодоступности и биоэквивалентности лекарственных средств / Л. И. Ковтун // Вісник фармакології та фармації та Нормативний бюлетень

журналу «Вісник фармакології та фармації». — 2006. — № 8. — С. 23-29.

4. Білищук М. В. Експериментальне дослідження виявлення карієспрофілактичної дії та впливу на мінеральний обмін різних кальційвмісних препаратів / М. В. Білищук // Вісник стоматології. — 2005. — № 2. — С. 2-5.