

Mechanoactivated Medical Preparation Calcium Gluconate: X-Ray Structural, Microscopic and X-Ray Electron Investigations

G. N. KONYGIN, F. Z. GILMUTDINOV, S. G. BYSTROV, O. V. KARBAN', G. A. DOROFEEV, E. P. YELSUKOV, A. A. SHAKOV, N. S. STRELKOV, E. P. TYUL'KIN, V. V. POZDEEV, S. B. SHISHKIN, P. N. MAKSIMOV, A. N. FILIPPOV and V. V. KOREPANOVA

УДК 541.17

Механоактивированный лекарственный препарат кальция глюконат: рентгеноструктурные, микроскопические и рентгеноэлектронные исследования

Г. Н. КОНЫГИН¹, Ф. З. ГИЛЬМУТДИНОВ¹, С. Г. БЫСТРОВ¹, О. В. КАРБАНЬ¹, Г. А. ДОРОФЕЕВ¹, Е. П. ЕЛСУКОВ¹, А. А. ШАКОВ¹, Н. С. СТРЕЛКОВ², Е. П. ТЮЛЬКИН², В. В. ПОЗДЕЕВ², С. Б. ШИШКИН², П. Н. МАКСИМОВ², А. Н. ФИЛИПPOB², В. В. КОРЕПАHOBA²

¹Физико-технический институт Уральского отделения РАН, ул. Кирова, 132, Ижевск 426001 (Россия)

E-mail: konygin@fnms.udm.ru

²Ижевская государственная медицинская академия, ул. Коммунаров, 281, Ижевск 426034 (Россия)

Аннотация

Методом механоактивации официального лекарственного препарата кальция глюконата получена его модифицированная форма. Рентгеноструктурным и микроскопическими методами исследования установлено, что механоактивированный порошок является рентгеноаморфным и нанодисперсным с размером частиц от 50 до 500 нм. Рентгеноэлектронным спектральным анализом принципиальных изменений химического состава кальция глюконата в процессе механоактивации не обнаружено.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время для модификации и механохимического синтеза лекарственных препаратов широко применяется метод механоактивации [1–3]. Известно, что обработка в высокоэнергетических измельчительных устройствах позволяет получить быстрорастворимые, усвояемые и более эффективные медицинские препараты. Одним из них, например, является быстрорастворимый аспирин [4–6]. Однако оказалось, что до сих пор никто не занимался механохимическим модифицированием официальных лекарственных препаратов кальция. Полученный нами впервые механоактивированный глюконат кальция был апробирован на клинической базе Ижевской государственной медицинской академии для лечения остеопороза и других, обусловленных им, костных заболеваний у детей в возрасте от нескольких месяцев до 17 лет [7–

10]. Результаты показали, что модифицированный препарат способен положительно влиять на процессы ремоделирования костных тканей. Анализ предварительных данных показал, что ввиду перспективности этого направления необходимо продолжить комплексные исследования.

Цель настоящей работы – проведение постановочных исследований, направленных на вскрытие причин, вызывающих эффективное терапевтическое действие, увеличение биодоступности и улучшение фармакокинетических свойств модифицированного методом механоактивации официального лекарственного препарата кальция глюконата.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Для проведения работы была выбрана таблетированная форма официального лекар-

ственного препарата кальция глюконата. Механоактивированные порошки получали методом механического измельчения таблеток кальция глюконата в шаровой планетарной мельнице Pulverisette-7 в герметичных сосудах в газовой среде с добавлением аргона. Время измельчения $t_{\text{изм}}$ составляло от 15 мин до 16 ч. Сосуды и шары были изготовлены из стали марки ШХ15. Сталь ШХ15 обладает высокой твердостью, износостойкостью, низколегированная и содержит минимальное количество примесей (массовая доля Cr – 1.5 %, C – 1 %), что практически исключает возможность загрязнения получаемых порошков материалом измельчающих тел (Fe и Cr). Проведенные ранее исследования показали, что при времени измельчения $t_{\text{изм}} = 4-8$ ч использование стали ШХ15 не приводит к загрязнению даже металлических систем Fe–C и Fe–Si [11], которые по сравнению с глюконатом кальция обладают значительно большими абразивными свойствами. Для первичного контроля проводили гравиметрические измерения сосудов, шаров и образцов до и после измельчения.

Анализ химического состава таблеток и измельченного порошка проводили методом рентгеновской фотоэлектронной спектроскопии (РФЭС) на спектрометре ЭС-2401 с MgK_{α} -возбуждением. Предельное остаточное давление газов в спектрометре не превышало 10^{-6} Па. Методика проведения измерений и обработки результатов изложена в [12]. Структурно-фазовый анализ таблеток и механоактивированных порошков проводился методом рентгеновской дифракции (РД) на дифрактометре ДРОН-3 в монохроматизированном CuK_{α} -излучении. Размер частиц порошка определяли на Оже-микросзонде JAMP-10S в растровом режиме, оптическом микроскопе Neophot-2 и методом атомно-силовой микроскопии (АСМ) на микроскопе P47(NT-MDT, Россия).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Гравиметрические измерения показали, что масса порошка остается неизменной вплоть до максимального времени измельчения 16 ч. Рентгеновские дифрактограммы исходной таблетки глюконата кальция

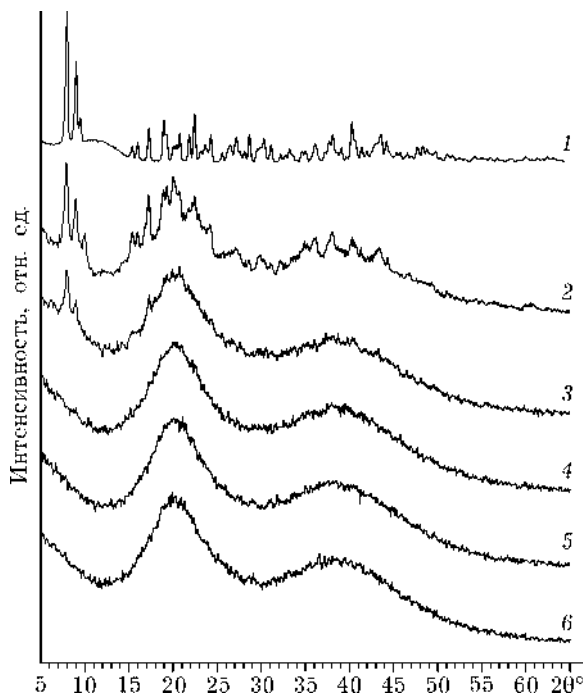


Рис. 1. Рентгеновские дифрактограммы глюконата кальция (CuK_{α} -излучение). $t_{\text{изм}}$, ч: 0 (1), 0,25 (2), 0,5 (3), 1,0 (4), 2,0 (5), 16,0 (6).

$\text{Ca}[\text{CH}_2\text{OH}(\text{CHOH})_4\text{COO}]_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ и измельченных порошков представлены на рис. 1. В исходном состоянии наблюдается характерный для кристаллического состояния глюконата кальция набор структурных рефлексов [13]. В интервале $t_{\text{изм}}$ от 0,25 до 0,5 ч происходит возрастание аморфного гало и уменьшение интенсивности структурных рефлексов. При $t_{\text{изм}} = 1$ ч полностью достигается рентгеноаморфное состояние порошка, и дальнейшее увеличение времени обработки не приводит к каким-либо изменениям рентгеновских дифрактограмм. Следовательно, $t_{\text{изм}}$, равное 1 ч, – это время, достаточное для исчезновения трансляционной симметрии и образования композиционного и топологического беспорядка. Отсутствие структурных рефлексов α -Fe свидетельствует о том, что при механическом измельчении в пределах чувствительности РД не произошло загрязнения образцов материалом используемых измельчающих тел.

Оценка размеров частиц, проведенная на Оже-микросзонде и оптическом микроскопе для образцов с $t_{\text{изм}} = 2$ ч, показала, что они не превышают 1 мкм. Более детальное исследование проведено методом АСМ (рис. 2). После 15 мин измельчения порошок состоял в

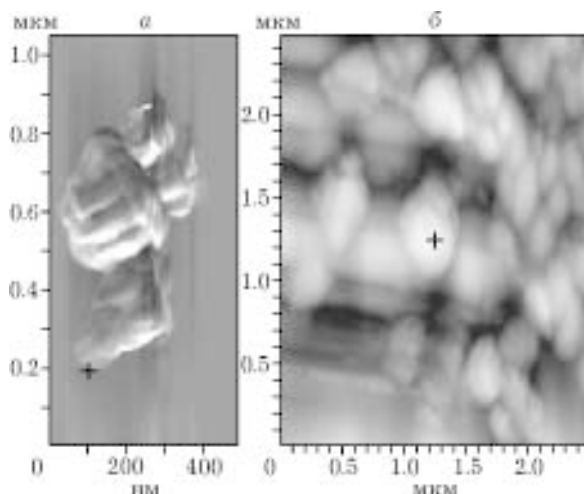


Рис. 2. АСМ изображения порошков кальция глюконата. $t_{\text{изм}}$, ч: 0,25 (а), 2 (б).

основном из частиц с размерами 100–300 нм, образующих агломераты размером до 800 нм. После 2 ч измельчения диапазон размера частиц составлял от 50 до 500 нм. Таким образом, согласно данным АСМ и РД, можно с достаточной определенностью утверждать, что при $t_{\text{изм}} \geq 1$ ч формируется рентгеноаморфное состояние лекарственного препарата кальция глюконата с размером частиц в диапазоне от 50 до 500 нм.

Рентгеноэлектронным спектральным анализом не обнаружено присутствия в полученных механоактивированных порошках Fe и Sr. Наблюдались только линии кальция и углерода. С увеличением времени измельчения происходило увеличение концентрации кислорода на 5 % и уменьшение концентрации углерода на 6 % по сравнению с исходным состоянием (табл. 1). Изменения могут быть обусловлены влиянием остаточной атмосферы в измельчающем устройстве и взаимодей-

ТАБЛИЦА 1

Результаты РФЭС исследований механоактивированного глюконата кальция

$t_{\text{изм}}$, ч	Относительное количество атомов на поверхности образцов, ат. % (ошибка 1 %)			Полуширина линии $\text{Ca}2p_{3/2}$, эВ
	C	O	Ca	
0	53	45	3	2.3
0.25	51	45	4	2.3
0.5	51	47	3	2.1
1	49	49	3	2.2
16	47	50	3	2.3

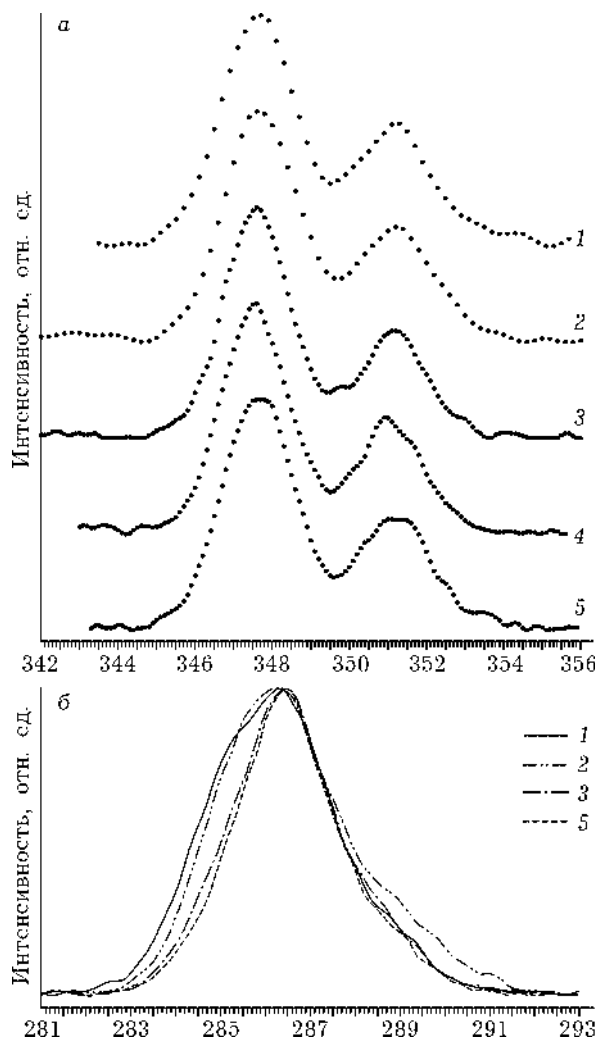
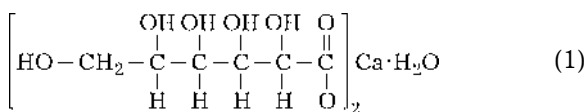


Рис. 3. Рентгеноэлектронные спектры $\text{Ca}2p_{3/2}$ (а) и $\text{C}1s$ (б) глюконата кальция. $t_{\text{изм}}$, ч: 0 (1), 0,25 (2), 0,5 (3), 1,0 (4), 16,0 (5).

ствием механоактивированных порошков с атмосферой при их извлечении из измельчающего устройства. Тем не менее можно утверждать, что каких-либо значимых изменений химического состава лекарственных препаратов не произошло. Форма линии и полуширина линии $\text{Ca}2p_{3/2}$ для исходного образца и образцов после измельчения оставались постоянными (см. табл. 1 и рис. 3, а). Более существенные изменения наблюдались в спектрах $\text{C}1s$ (см. рис. 3, б). Согласно структурной формуле кальция глюконата [14]



в спектрах углерода должны присутствовать только две линии с энергиями связи

$E_{\text{CB}} = 286.5$ эВ (C–OH-группы) и $E_{\text{CB}} = 288.8$ эВ – от карбоксилата Ca [15] при соотношении интенсивностей 5 : 1. Однако в C1s-спектрах присутствует линия с $E_{\text{CB}} = 285$ эВ от СН-групп, наличие которой может быть обусловлено углеводородными загрязнениями поверхности образца при съемке спектра. С увеличением $t_{\text{изм}}$ наблюдается уменьшение относительной интенсивности линии с $E_{\text{CB}} = 285$ эВ. Наиболее интенсивное изменение C1s-спектра происходит в интервале $t_{\text{изм}}$ от 0.25 до 0.5 ч. При дальнейшем увеличении $t_{\text{изм}}$ существенных изменений не наблюдается. В конечном состоянии интенсивность линии с $E_{\text{CB}} = 285$ эВ составляет 11 %, с $E_{\text{CB}} = 286.5$ – 71 % и с $E_{\text{CB}} = 288.8$ эВ – 28 % от общей площади пика углерода, т. е. с увеличением времени измельчения C1s-спектр механоактивированного порошка глюконата кальция более соответствует структурной формуле (1).

Установлено, что рН раствора таблетки глюконата кальция (0.5 г в 0.25 мл свежеприготовленной дистиллированной воды) равен 6.5 (дистиллированная вода имела рН 6.53). После 2 и 16 ч измельчения рН раствора составил 8.97 и 9.21 соответственно.

В целом из приведенных выше результатов исследований следует, что механическое измельчение не загрязняет измельчаемый препарат и не меняет существенно его элементного химического состава. В результате проведенной обработки препарат становится наноразмерным аморфным порошком со значительно возросшей долей активной поверхности и с измененным вследствие аморфизации локальным атомным окружением углерода. Полученные данные позволяют утверждать, что при механическом измельчении кальция глюконата не произошло каких-либо критических химических превращений с образованием принципиально новых соединений и исследуемый препарат можно рассматривать как механоактивированный аморфизированный кальция глюконат.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Методом механоактивации официально-лекарственного препарата кальция глюконата получена его модифицированная форма. Она представляет собой рентгеноаморфный порошок с размером частиц от 50 до 500 нм. Принципиальных изменений химического состава кальция глюконата в процессе механоактивации не обнаружено. Повышенная биологическая активность аморфизированного нанодисперсного препарата кальция, по всей вероятности, обусловлена его высокой химической активностью и значительно большей поверхностью частиц. Полученные результаты в целом носят предварительный характер и для понимания природы повышенной биосвояемости механоактивированного препарата кальция необходимы дальнейшие физико-химические, биохимические исследования и клинические испытания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 E. Boldyreva and V. Boldyrev (Eds.), *Reactivity of Molecular Solids*, John Wiley & Sons, London, 1999, p. 328.
- 2 В. В. Болдырев, *Бюлл. СО РАМН*, 2, 96 (2000) 143.
- 3 А. М. Дубинская, *Успехи химии*, 68(8) (1999) 708.
- 4 Пат. 2099058 РФ, 1992.
- 5 В. А. Полубояров, З. А. Коротаева, С. Н. Киселевич и др., *ЖФХ*, 73(7) (1999) 1227.
- 6 Пат. 2170582 РФ, 2000.
- 7 Г. Н. Коньгин, Ф. З. Гильмутдинов, Г. А. Дорофеев и др., *Материалы конф. «Актуальные вопросы детской хирургии»*, Ижевск, 2003, с. 56.
- 8 Н. С. Стрелков, Е. П. Тюлькин, В. В. Поздеев и др., Там же, с. 59.
- 9 Е. П. Тюлькин, В. В. Поздеев, Н. С. Стрелков и др., *Материалы науч.-практ. конф. детских травматологов-ортопедов России*, Воронеж, 2004, с. 106.
- 10 Н. С. Стрелков, В. В. Поздеев, П. Н. Максимов и др., *Материалы конф. «Состояние окружающей среды и здоровье детей»*, Ижевск, 2005, с. 174.
- 11 Г. Н. Коньгин, Т. Številová, А. Дорофеев, Е. П. Елсуков, *Химия в интересах устойчивого развития*, 10, 1–2, (2002) 119.
- 12 S. S. Mikhailova, O. M. Mikhaylyk, A. M. Dorfman, V. I. Povstugar, *SIA*, 29 (2000) 519.
- 13 Powder Diffraction File, Alphabetical Index, Inorganic phases, Int. Center for Diffraction Data, Pennsylvania, 1985.
- 14 М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Медицина, Москва, 1978.
- 15 G. Beamson, D. Briggs, *High Resolution XPS of Organic Polymers*. The Scienta ESCA300 Database, Chichester etc., John Wiley&Sons, 1992, p. 582.