

УДК 543.51:547.7:547.9

ИЗУЧЕНИЕ СОСТАВА И СТРУКТУРЫ ГЛЮКОНАТА КАЛЬЦИЯ И ЕГО МЕХАНОАКТИВИРОВАННОЙ (НАНОДИСПЕРСНОЙ) ФОРМЫ

© 2010 Д.Р. Шарафутдинова^{1*}, Ю.Я. Ефремов¹, И.Х. Ризванов¹, Г.Н. Коныгин²,
Д.С. Рыбин², Н.С. Стрелков³

¹Учреждение Российской академии наук Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН, Казань

²Учреждение Российской академии наук Физико-технический институт УрО РАН, Ижевск

³Ижевская государственная медицинская академия

Статья поступила 5 ноября 2009 г.

С доработки — 15 апреля 2010 г.

Методами масс-спектрометрии электронной и химической ионизации и MALDI изучен медицинский препарат — глюконат кальция (ГК) и его более активная механоактивированная форма (МАГК). Выявлены примеси, содержащиеся в ГК. Показано, что при механоактивации не образуется никаких новых соединений. Предположено, что усиление лекарственной активности МАГК может быть связано с переходом его в иную конформацию.

Ключевые слова: глюконат кальция, механоактивация, масс-спектрометрия.

ВВЕДЕНИЕ

Кальций относится к группе элементов, обеспечивающих нормальное течение жизнедеятельности организма, поэтому поиск его новых биологически активных форм и модификация старых является актуальной задачей. Глюконат кальция (ГК) — хорошо изученная и широко используемая лекарственной форма. Однако в последнее время появилась новая, более активная форма ГК — механоактивированная нанодисперсная форма — МАГК.

Было установлено, что механоактивированная нанодисперсная (аморфная) форма глюконата кальция является намного более активной, чем его обычная (кристаллическая) форма [1, 2]. В настоящее время МАГК успешно применяется для лечения остеопороза, пародонтоза и т.д. В представленной работе приводятся данные масс-спектрометрического исследования ГК как исходной, так и механоактивированной нанодисперсной его формы.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Масс-спектры электронной ионизации (ЭИ) и химической ионизации (ХИ) получены на масс-спектрометре МАТ-212 с использованием системы прямого ввода образца при температуре от 20 до 450 °С, энергии ионизации 70 эВ. В качестве газа-реагента для ХИ использовали пентан. Масс-спектры MALDI получены на масс-спектрометре ULTRAFLEX III на металлической пластине. В качестве матрицы использовали дигидроксibenзойную кислоту. Объектами исследования являлись ГК производства завода "Белвитамины" и его механоактивированная форма, полученная на опытном производстве [1].

* E-mail: drsh@iopc.knc.ru

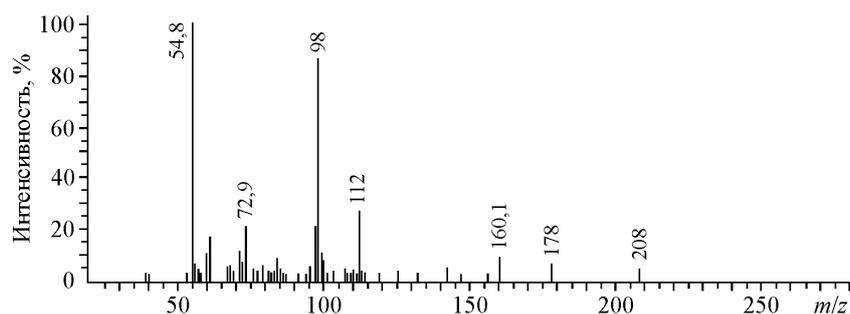


Рис. 1. Масс-спектр ЭИ исходного ГК

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Поскольку ГК является солью органической глюконовой кислоты, то, как и следовало ожидать, в масс-спектре ЭИ [3, 4] при низкой температуре присутствуют лишь малоинтенсивные пики ионов примесей (m/z 31, 61, 73, 160). При повышении температуры происходит деструкция образца. Однако в масс-спектре присутствуют несвойственные для производных глюконовой кислоты пики с m/z 98 и 112 (рис. 1). Это говорит о наличии примеси в ГК.

При исследовании глюконата кальция методом ХИ, где, как известно, образуются в основном протонированные молекулярные и небольшое число осколочных ионов, обнаружено, что при температуре до 200 °С в масс-спектре наиболее интенсивным является протонированный ион $[\text{МН}]^+$ 179, что свидетельствует о наличии Δ -лактона в глюконате. При повышении температуры испарителя молекулярных протонированных ионов не выявлено, наблюдается термическая деструкция с появлением интенсивных пиков с m/z 99 и 113. Логично предположить, что они образуются при деструкции труднолетучей примеси, также являющейся солью кальция, но более труднолетучей. Для исследования органической части в водный раствор ГК добавляли щавелевую кислоту. После выпадения осадка оксалата кальция и осветления раствора прозрачный раствор отделяли и высушивали. Остаток проанализировали методами ЭИ и ХИ. Как и следовало ожидать, в масс-спектрах ЭИ проявился набор пиков, характерный для Δ -лактона, в который превратилась образовавшаяся глюконовая кислота. При повышении температуры более высокомолекулярных пиков не обнаружено, однако появились осколочные ионы с m/z 98 и 112. Поскольку в масс-спектре присутствовали лишь пики, характерные для Δ -лактона, было предположено, что примесь является соединением на основе глюконовой кислоты. В масс-спектре ХИ (рис. 2) при невысокой температуре (до 150 °С) присутствует пик $[\text{МН}]^+$ 179, являющийся протонированной молекулой Δ -лактона, и небольшой пик $[\text{МН}]^+$ 197 — протонированная молекула глюконовой кислоты. При постепенном фракционировании образца (постепенное повышение температуры испарителя) появляется пик $[\text{МН}]^+$ 277, одновременно с ним появляются пики осколочных ионов с m/z 99 и 113; методом совмещения пиков при разрешении 10 000 были определены их точная масса и состав. Также определены масса и состав про-

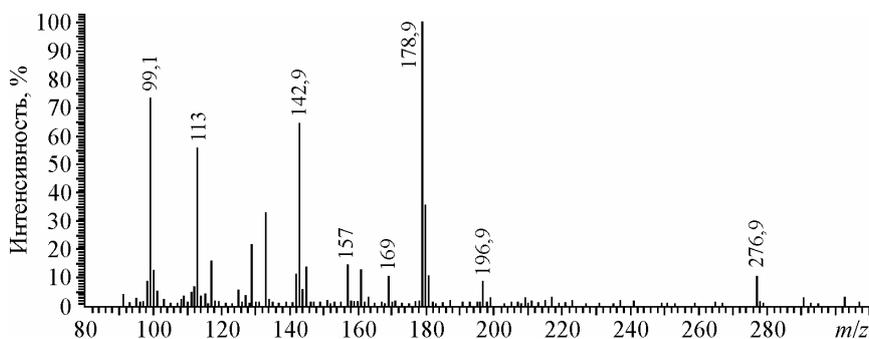


Рис. 2. Масс-спектр ХИ органической части ГК

тонирующей молекулы $[\text{MH}]^+ \cdot 277$. $[\text{MH}]_{\text{опр}} = 277,0923$, состав протонированного иона $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{O}_9$, $[\text{MH}]_{\text{выч}} = 277,0922$. Состав молекулярного иона $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_9$.

Это может свидетельствовать о присоединении к молекуле глюконовой кислоты фурилового спирта. Возможно, что эта примесь образовалась в процессе синтеза глюкозы, окислением которой из целлюлозного сырья образуется глюконовая кислота и в качестве побочного продукта — фуриловый спирт.

В масс-спектрах MALDI ГК и МАГК присутствуют пики массой 430 — $[\text{M}]^+$; 431 — $[\text{MH}]^+$; 453 — $[\text{M}+\text{Na}]^+$; 468 — $[\text{M}+\text{K}]^+$; поскольку примесь не проявилась в масс-спектрах MALDI, это может свидетельствовать о ее малом количестве.

При перемолке до аморфного состояния действие некоторых лекарственных препаратов усиливается, причем усиление этого действия нельзя связать просто с переходом вещества в аморфное состояние [5]. Как уже упоминалось выше, при перемолке ГК до аморфного состояния именно это и происходит — резко усиливался его лечебный эффект при лечении остеопороза, остеохондроза, пародонтоза. В первую очередь возникает вопрос — не образуются ли какие-либо новые соединения при перемолке ГК? При исследовании МАГК вышеперечисленными методами масс-спектрометрии никаких новых продуктов обнаружено не было. Примеси, характерные для исходного ГК, присутствуют и в МАГК в неизменном виде. Отличие в масс-спектрах ГК и МАГК заключалось в температуре испарителя, при которой начинается регистрация малоинтенсивного иона m/z 160, характерного для начала деструкции ГК. Так, если в обычном ГК он регистрируется начиная с температуры 210 °С, то в МАГК — при температуре 180 °С.

Можно предположить, что при механоактивировании изменяется конформация молекулы ГК, что согласуется с ранее полученными данными ИК спектроскопии [2, 6], где также было отмечено изменение конформации глюконата кальция.

ВЫВОДЫ

1. При получении наноразмерного МАГК не образуется новых продуктов, способных влиять на его лечебные свойства.
2. Примеси, характерные для исходного ГК, присутствуют и в МАГК в неизменном виде.
3. Усиление лечебных свойств может быть связано с изменением конформации глюконата кальция.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Коньгин Г.Н., Стрелков Н.С., Тюлькин В.П. и др.* // Патент РФ № 2268053, от 20.01.2006 г.
2. *Стрелков Н.С., Коньгин Г.Н., Рыбин Д.С., Поздеев В.В. и др.* // Альманах клинической медицины. — 2008. — XVII. — Часть II. — С. 366.
3. *Заикин В.Г., Варламов А.В., Микая А.И., Простаков Н.С.* Основы масс-спектрометрии органических соединений. — М.: МАИК "Наука/интерпериодика", 2001.
4. *Лебедев А.Т.* Масс-спектрометрия в органической химии. — М.: Бином. Лаборатория знаний, 2003.
5. *Болдырев В.В.* // Бюллетень СО РАМН. — 2000. — № 2. — С. 143.
6. *Рыбин Д.С., Коньгин Г.Н., Елсуков Е.П. и др.* // Химия в интересах устойчивого развития. — 2007. — № 2-1. — С. 163.