

Методы синтеза и технология производства лекарственных средств

© Коллектив авторов, 2007

А. А. Забозлаев, Э. Т. Оганесян, В. И. Погорелов

СОЛЮБИЛИЗАЦИЯ СОРБИТОМ МАЛОРАСТВОРИМЫХ КАЛЬЦИЕВЫХ СОЛЕЙ ОРГАНИЧЕСКИХ КИСЛОТ

ГОУ ВПО Пятигорская ГФА Росздрава, Пятигорск

С помощью компьютерного моделирования изучена и доказана возможность комплексообразования катиона кальция и кальция сукцината (КС) с сорбитом в водной среде. Рассчитаны дескрипторы комплексов, связанные с растворимостью веществ: энтальпии комплексообразования, гидратации, $\log P$. Экспериментально подтверждены теоретические расчеты путем определения растворимости кальция сукцината, цитрата и малата в растворах сорбита различной концентрации. Установлено солюбилизирующее действие водного раствора сорбита в отношении указанных солей. Полученные результаты позволили разработать технологию детского сиропа с КС на комбинированной основе сорбит-фруктоза.

Кальций является жизненно необходимым элементом для организма и участвует во многих метаболических процессах. Усвоению ионов кальция способствуют витамины группы D, соляная и лимонная кислоты, лактоза, фосфор, магний, пищевой белок и др. [1]. Как показали исследования, кальций лучше усваивается в виде солей органических кислот [2]. В настоящее время в фармацевтической практике применяются такие соли кальция, как глюконат, лактат, сукцинат, цитрат, малат, фумарат и др. Особенно благоприятным действием на метаболические процессы характеризуются соли кальция с органическими кислотами, участвующими в цикле Кребса: янтарной, лимонной и яблочной.

Технологическим недостатком указанных солей является низкая растворимость в воде, что ограничивает их биодоступность. Этим также объясняется, что ассортимент таких препаратов и БАД на их основе представлен преимущественно твердыми лекарственными формами: таблетками, капсулами, порошками и др. Однако известно, что в педиатрической и гериатрической практике удобнее применять лекарственные препараты в виде сиропов.

Исследования способов повышения растворимости указанных солей проводились и ранее [3 – 5]. Все они предусматривают присутствие в системе дополнительного количества кислоты, так как установлена обратная зависимость растворимости данных солей от pH среды. Особенно значительное повышение растворимости наблюдается при значениях pH менее 4. Однако изготовление сиропов с таким значением pH нецелесообразно ввиду неприятных органолептических свойств.

Целью данной работы является поиск технологических приемов и методов повышения растворимости кальция сукцината (КС), цитрата (КЦ) и малата (КМ) без добавления дополнительного количества кислоты.

Поставленная задача решается с помощью солюбилизации указанных солей раствором сорбита.

Влияние многоатомных спиртов, в частности сорбита, на растворимость солей кальция изучено недостаточно. Отмечено повышение устойчивости пересыщенных растворов кальция сульфата и кальция фосфата в присутствии сорбита и ксилита [6]. Вместе с тем, в [7] приводятся результаты, свидетельствующие о снижении растворимости кальция фосфата в системах с сорбитом и глицерином, объясняемые более низкой диэлектрической проницаемостью этих растворов в сравнении с водой. Имеются данные о способности мальгитола (4-О- α -глюкопиранозил-D-сорбитола) образовывать ассоциаты с катионами металлов, в частности, с кальцием [8]. Для взаимодействия Ca^{2+} -сорбит рассчитаны константы равновесия, равные $0,61 \text{ моль}^{-1}$ (36°C) и $1,21 \text{ моль}^{-1}$ (4°C) [9].

С целью объяснения взаимодействия иона кальция с сорбитом нами было проведено компьютерное моделирование данного процесса. Для сравнения аналогично рассматривали также комплексы с катионами Mg^{2+} и Na^+ . Моделирование проводили с учетом гидратной сферы молекул сорбита и соответствующих ионов. Для оптимизации геометрии и расчета необходимых дескрипторов был выбран полуэмпирический квантово-химический метод PM 3, с хорошим приближением описывающий водородные связи [10], а также термодинамические параметры системы [11]. Кроме того, полуэмпирические методы обеспечивают возможность расчета систем с большим количеством атомов за короткое время, сохраняя достаточную точность [12]. Неэмпирические квантовохимические методы требуют очень высоких затрат машинного времени и в нашем случае неприемлемы.

Число молекул воды для сорбита, а также катионов Ca^{2+} , Mg^{2+} и Na^+ было выбрано из условия заполнен-

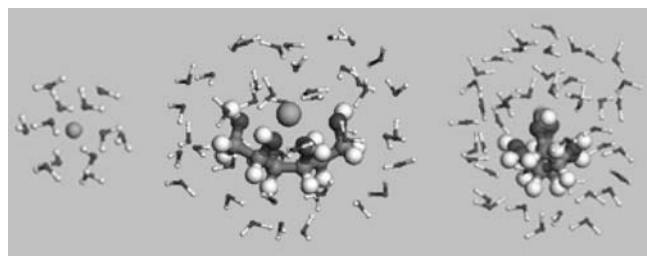


Рис. 1. *a* — $\text{Ca}^{2+}+12\text{H}_2\text{O}$; *b* — комплекс сорбит+ $\text{Ca}^{2+}+48\text{H}_2\text{O}$ (вид спереди); *v* — комплекс сорбит+ $\text{Ca}^{2+}+48\text{H}_2\text{O}$ (вид сбоку)

ности первой гидратной сферы. Данную операцию проводили поэтапным добавлением молекул воды к указанным структурам с последующей оптимизацией геометрии до заполнения первой гидратной сферы. Начальная геометрия молекул задавалась с помощью методов молекулярной механики. После поиска конформации с минимальной энергией ее геометрию оптимизировали методом РМ 3. В результате моделирования формульный состав предполагаемых комплексов представлен следующим образом: сорбит+ $36\text{H}_2\text{O}$, $\text{Ca}^{2+}+12\text{H}_2\text{O}$, $\text{Mg}^{2+}+10\text{H}_2\text{O}$, $\text{Na}^{+}+12\text{H}_2\text{O}$, сорбит+ $\text{Ca}^{2+}+48\text{H}_2\text{O}$, сорбит+ $\text{Mg}^{2+}+46\text{H}_2\text{O}$, сорбит+ $\text{Na}^{+}+48\text{H}_2\text{O}$. Структурные особенности гидратов представлены на рис. 1. Комплексы с катионами Mg^{2+} и Na^{+} имеют сходную структуру.

Известно, что процесс формирования любого комплекса находится в прямой зависимости от энтальпии реакции. Данная термодинамическая характеристика использована нами как критерий стабильности образующегося комплекса и рассчитана по формуле 1:

$$\Delta H = H_1 - H_2 - H_3, \quad (1)$$

где ΔH — энтальпия реакции комплексообразования, кДж/моль; H_1 — энтальпия образования комплекса сорбита с катионом в гидратной оболочке, кДж/моль; H_2 — энтальпия образования гидратированного сорбита в гидратной оболочке, кДж/моль; H_3 — энтальпия образования гидратированного катиона в гидратной оболочке, кДж/моль.

Энтальпию образования рассчитывали методом РМ 3 для структур с наиболее устойчивой конформацией.

Энтальпия образования гидратированного сорбита в гидратной оболочке равна — 9956,83 кДж/моль.

Таблица 1

Энтальпия образования и энтальпия реакции комплексообразования исследуемых структур

Гидрат	Энтальпия, кДж/моль		
	образования	образования комплекса с сорбитом в гидратной оболочке	реакции комплексообразования
$\text{Ca}^{2+} (+12\text{H}_2\text{O})$	-2703,82	-13213,61	-552,96
$\text{Mg}^{2+} (+10\text{H}_2\text{O})$	-1171,10	-13318,97	-191,04
$\text{Na}^{2+} (+12\text{H}_2\text{O})$	-2829,82	-12874,83	-88,11

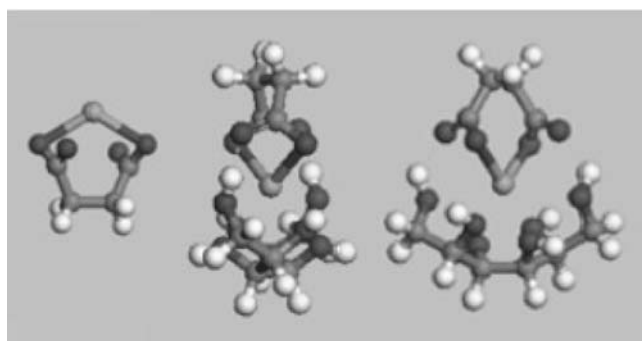


Рис. 2. *a* — КС; *b* — комплекс КС+сорбит (вид сбоку); *v* — комплекс КС+сорбит (вид спереди)

Результаты расчетов приведены в табл. 1.

Результаты расчета энтальпии процессов комплексообразования показали, что теоретически наиболее вероятно образование комплекса сорбита с катионом кальция. Кроме того, табл. 1 иллюстрирует диагональное сходство катионов Ca^{2+} и Na^{+} согласно закономерностям периодической системы. Близкие значения энтальпии образования гидрата и одинаковое число молекул воды в первой гидратной сфере катионов Ca^{2+} и Na^{+} объясняются значениями ионных радиусов: 0,95 Å для Na^{+} и 0,99 Å для Ca^{2+} . В то же время Mg^{2+} , ионный радиус которого составляет 0,65 Å, имеет меньшее количество молекул воды в первой гидратной сфере [13]. Кроме того, указанное сходство проявляется в значениях окислительно-восстановительного потенциала ионов: -2,71 В для Na^{+} , -2,87 В для Ca^{2+} и -2,37 В для Mg^{2+} [14].

Для теоретического подтверждения взаимодействия и возможного увеличения растворимости КС в присутствии сорбита был проведен расчет дескрипторов для минимально энергетических конформаций КС, сорбита и комплекса КС с сорбитом (рис. 2).

Помимо энтальпии комплексообразования были рассчитаны дескрипторы, связанные с растворимостью веществ: энтальпия гидратации и $\log P$. При расчетах методом РМ 3 рассматривались два варианта — с учетом гидратации и без нее. Учет гидратации основан на инициации расчета с применением модели поляризуемого континуума (COSMO — conductor-like screening model). Энтальпию гидратации рассчитывали по формуле 2:

$$H_{\text{гидр}} = H_1 - H_2, \quad (2)$$

где $H_{\text{гидр}}$ — энтальпия гидратации, H_1 — энтальпия образования вещества с учетом гидратации в модели поляризуемого континуума, H_2 — энтальпия образования вещества без учета гидратации.

Для уточнения возможности или невозможности аддитивного подхода к описанию процесса гидратации были рассчитаны площадь поверхности и число молекул воды в первой гидратной сфере для отдельных молекул и комплекса. Результаты приведены в табл. 2.

Таблица 2
Значения дескрипторов КС, сорбита и комплекса КС-Сорбит

Дескриптор	Структура		
	КС	Сорбит	Комплекс КС+сорбит
Энтальпия об- без учета разования, гидратации кДж/моль с учетом гидратации	-1193,48	-1169,72	-3005,91
	-1341,47	-1255,99	-3190,13
Энтальпия гидратации, кДж/моль	-147,99	-86,27	-184,22
Log P	-0,15	-2,20	-2,20
Площадь поверхности молекулы, Å ²	136,65	203,09	287,68
Число молекул воды в первой гидратной сфере	28	36	44
Число молекул воды в первой гидратной сфере на единицу поверхности	0,20	0,18	0,15

Энтальпия комплексообразования КС-сорбит без учета гидратации равна $-642,71$ кДж/моль, а с учетом гидратации она составляет $-592,67$ кДж/моль.

Высокое значение энтальпии реакции комплексообразования свидетельствует о большой вероятности существования комплекса КС с сорбитом в водном растворе. В результате предполагаемого процесса отмечается уменьшение суммарной площади поверхности комплекса, а также числа молекул воды в первой гидратной сфере комплекса по сравнению с суммарной площадью и суммарным числом молекул воды в первой гидратной сфере исходных компонентов. Указанное обстоятельство говорит о невозможности аддитивного подхода при расчетах энтальпии гидратации. Данный показатель для комплекса имеет достаточно высокое значение, что позволяет предполагать хорошую растворимость в воде.

Известно, что коэффициент распределения вещества в системе октанол – вода характеризует степень гидрофильности. Установлена зависимость десятичного логарифма данного показателя ($\log P$) от растворимости в воде [15, 16]. В нашем случае снижение $\log P$ комплекса КС сорбит по сравнению с КС может говорить об увеличении растворимости в воде исследуемого соединения.

Все указанное выше подтверждает возможность комплексообразования катиона кальция и КС с сорбитом в водном растворе. Следует отметить, что подобный расчет справедлив и для других стереоизомеров гексангексаола. Нами экспериментально доказано сольбилизирующее действие маннита по отношению к КС. Однако детальное изучение растворимости кальциевых солей в системах с маннитом не являлось основной целью нашей работы в связи с тем, что для изготовления сиропов указанный многоатомный спирт непригоден из-за низкой по сравнению с сорбитом растворимости в воде (22 и 230 г/100 г при 20 °С соответственно) и выраженного осмотического эффекта.

Таблица 3
Зависимость растворимости КМ, КС и КЦ от концентрации сорбита

Концентрация сорбита, %	Растворимость (в пересчете на безводную соль), г/100 г (20 °С)		
	Кальция малат (КМ)	Кальция сукцинат (КС)	Кальция цитрат (КЦ)
0	0,283	1,23	0,086
5	0,334	1,51	0,110
10	0,381	1,78	0,124
15	0,403	2,11	0,143
20	0,444	2,44	0,172
25	0,498	2,71	0,215
30	0,542	3,06	0,252
35	0,603	3,43	0,275
40	0,623	3,83	0,300
45	0,673	4,04	0,349
50	0,704	4,27	0,387
55	0,715	4,54	0,427
60	0,726	4,74	0,442
65	0,756	5,11	0,428
70	0,781	5,21	0,428

Для экспериментального подтверждения теоретических расчетов была определена растворимость КС, КМ и КЦ в растворах сорбита различной концентрации. Результаты приведены в табл. 3. В таблице указано среднее значение 6 определений.

Приведенные в табл. 3 данные свидетельствуют о значительном увеличении растворимости КС, КЦ и КМ в системах с сорбитом.

Вместе с тем сольбилизирующее действие растворов сорбита было незначительным в отношении, например, кальция глюконата. По-видимому, на растворимость кальциевых солей в системах с сорбитом большее влияние оказывает и анион.

Экспериментальная часть

Квантово-химические расчеты. Для построения структур и расчетов использовали программу “Accelrys Materials Studio Modeling(c)” V3.0.1, 2003 (Великобритания), свободную для использования в академических целях. Расчеты методами молекулярной механики и полуэмпирической квантовой химии проводились на рабочей станции с процессором Athlon 64 3000 и 1 Гб оперативной памяти с использованием модулей “Forcite”, “VAMP” и QSAR (для расчета $\log P$). Время полной оптимизации геометрии методом молекулярной механики — менее 1 мин, методом РМ 3 — до 6 ч для каждого комплекса.

Получение солей. КС, КЦ и КМ получали взаимодействием 50 % раствора кальция хлорида с реакционной смесью натрия гидроксида и соответствующей кислоты в водной среде [17]. Целевой продукт отделяли фильтрованием, промывали дистиллированной водой до отрицательной реакции на хлорид-ион и высушивали при 100 °С до получения кристаллогидратов следующего состава: $C_4H_4O_4Ca \cdot H_2O$ (КС), $C_4H_4O_5Ca \cdot H_2O$ (КМ) и $(C_6H_5O_7)_2Ca_3 \cdot 4H_2O$ (КЦ).

Определение растворимости. В раствор сорбита концентрацией 5 – 70 % (по массе) добавляли соответствующую соль кальция до насыщения, то есть до получения суспензии, которую, периодически перемешивая, выдерживали в течение суток для достижения полноты растворения. Полученный насыщенный раствор фильтровали (растворы сорбита концентрацией 30 – 70 % фильтровали под вакуумом). Содержание соли (в пересчете на безводную) устанавливали комплексонометрическим методом: отвешивали около 3,5 – 5,0 г раствора КС (точная навеска; для КМ — 15,0 – 30,0 г; для КЦ — 35,0 – 50,0 г), добавляли 10 мл аммиачного буферного раствора и титровали 0,05 М раствором трилона Б (индикатор хромоген черный). Опыт проводили при 20 °С.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. А. Корж, Н. В. Дедух, С. Д. Шевченко, *Харьковский мед. ж.*, № 1, 21 – 24 (1997).
2. S. Coder and S. Edelstein, *The World of Food Ingredients. J. Practising Food Technologist*, Oct / Nov, 66 – 69 (2001).
3. Патент США 5,389,387 (1995).
4. Патент США 6,235,322 (2001).
5. C. Pak, J. Harvey, and M. Hsu, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **65**(4), 801 (1987).
6. K. K. Makinen and E. Soderling, *Calcif. Tissue Int.*, **36**(1), 64 – 71 (1984).
7. M. S. Tung and D. Skrtic, *J. Dental Res.*, **83**(Special Issue A), 3598 (2004).
8. Патент РФ 2004107128 (2005).
9. J. K. Beattie and M. T. Kelso, *Australian J. Chem.*, **34**(12), 2563 – 2568 (1981).
10. C. J. Cramer and D. G. Truhlar, *J. Comput. Chem.*, **13**, 1089 – 1097 (1992).
11. И. И. Баскин, В. А. Палюлин, Н. С. Зефилов, *Вестник Московского Ун-та, Сер. 2. Химия*, **42**(6), 387 – 389 (2001).
12. А. В. Погребняк, *Молекулярное моделирование и дизайн биологически активных веществ*, СКНЦ ВШ, Ростов-на-Дону (2003), сс. 169 – 183.
13. Р. М. Гаррелс, Ч. Л. Крайст, *Растворы, минералы, равновесия*, МИР, Москва (1968), с. 362.
14. C. Chambers and A. K. Holliday, *Modern inorganic chemistry*, Butterworth & Co, London (1975), p. 120.
15. V. Tantishaiyakul, *Int. J. Pharm*, **4**, 275(1 – 2), 133 – 139 (2004).
16. О. А. Раевский, *Рос. хим. ж. (Ж. Рос. хим. об-ва им. Д. И. Менделеева)*, **L**(2), 97 – 107 (2006).
17. А. А. Забозлаев, Э. Т. Оганесян, В. И. Погорелов, *Сб. науч. тр.: Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции (ПятГФА)*, Вып. 61, Пятигорск (2006), сс. 89 – 90.

Поступила 24.07.06

SOLUBILIZATION OF CALCIUM SALTS OF ORGANIC ACIDS IN SORBITOL SOLUTIONS

A. A. Zabozaev, E. T. Oganeyan, and V. I. Pogorelov

Pyatigorsk State Pharmaceutical Academy, Pyatigorsk, Russia

The possibility of binding calcium and calcium succinate cations to sorbitol in an aqueous medium has investigated and proved with the aid of computer simulation. The descriptors of complexes describing the solubility of substances are calculated, including the heats of complexation and hydration and logP. Theoretical calculations are experimentally confirmed by determining the solubility of calcium succinate, calcium citrate, and calcium malate in sorbitol solutions. It is established that the solubility of indicated salts increases in sorbitol solutions. Based on these results, a technology of syrup containing calcium succinate on a combined sorbitol – fructose basis is developed.