

## ИССЛЕДОВАНИЕ ТРАНСПОРТНЫХ СВОЙСТВ ГИДРОКСИАПАТИТА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ

Е.А. Богданова<sup>1</sup>, Т.Г. Хонина<sup>2</sup>, Н.А. Сабирзянов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУН «Институт химии твердого тела Уральского отделения Российской академии наук»

620108, Россия, Екатеринбург, ул. Первомайская, 91;

<sup>2</sup>ФГБУН «Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук»

620108, Россия, Екатеринбург, ул. Софьи Ковалевской, д. 22/20  
chemi4@rambler.ru

DOI: 10.26456/pcascnn/2023.15.659

**Аннотация:** В статье обсуждается возможность практического применения гидроксиапатита и фторапатита в качестве компонентов лекарственных средств, фармацевтических композиций и биоматериалов, применение которых основано на трансдермальном пути доставки действующего вещества. С использованием современных физико-химических методов анализа оценены вязкость, плотность, степень дисперсности и транспортные свойства (трансмукозная проницаемость) гидроксиапатита и фторапатита. Особое внимание уделено совместному использованию исследуемых веществ и глицеролатов кремния в качестве проводника, обладающего выраженными транскутанными, пенетрирующими свойствами, способствующему накоплению в биологических мембранах (кожа, слизистая и пр.) применяемых местно лекарственных средств без нарушения ее структуры. Показано, что транспортные свойства, обуславливающие эффективность действия, зависят от физико-химических характеристик пенетрируемых веществ. Диффузионный перенос и возможность осуществления контроля происходящих процессов могут быть использованы для оптимального конструирования лекарственных препаратов для адресной доставки через кожу и слизистые оболочки.

**Ключевые слова:** гидроксиапатит, фторзамещенный гидроксиапатит, глицеролаты кремния, трансмукозная проницаемость.

### 1. Введение

Гидроксиапатит (ГАП) состава  $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$  и фторапатит (ФАП) состава  $Ca_{10}(PO_4)_6F_2$  – известные биологически активные вещества, широко используемые в хирургии и стоматологии, благодаря своему сходству по структуре и химическому составу с природной костной тканью и зубной эмалью [1, 2]. В настоящее время как чистый ГАП, так и его производные применяются преимущественно в твердом, кристаллическом состоянии в виде гранул, композиционных и керамических материалов [1, 3-5]. При этом в медицинской практике, связанной с проблемой регенерации костной и мягких тканей, существует потребность в новых лекарственных формах, обеспечивающих наиболее эффективное взаимодействие лекарственных средств и биоматериалов с тканями и системами организма за счет оптимальных показателей резорбции, направленного транспорта к пораженному органу, контролируемого по времени взаимодействия. В

этой связи кальций-фосфорные соединения в гелеобразном и коллоидном состояниях, где размер частиц имеет порядок менее 100 нм, являются перспективными материалами для разработки на их основе лекарственных средств и композиций.

Это могут быть лекарственные препараты, как системного действия, так и средства для местного применения. Использование последних в ряде случаев является более предпочтительным, поскольку вероятность проявления побочных действий уменьшается. В настоящее время для оказания, как местного, так и резорбтивного воздействия в различных отраслях медицины (стоматологии, дерматологии и др.) широко используется трансдермальный путь введения лекарственных веществ через кожу и слизистую [6-8].

Трансдермальный путь доставки, наряду с безболезненностью и удобством в применении, имеет ряд преимуществ. Является оптимальным способом доставки лекарственного вещества к патологически измененной ткани или органу, расположенным близко к коже. Обеспечивает пролонгированное действие и повышение эффективности препаратов за счет их накопления в роговом слое кожи в необходимых для организма количествах. Позволяет минимизировать побочные действия, и, в случае возникновения нежелательных побочных эффектов, приостановить воздействие невсосавшихся лекарственных препаратов [9].

Трансдермальные системы работают по принципу пассивной диффузии. Биологически активные соединения проникают через кожу или слизистую оболочку благодаря градиенту концентрации по обе стороны биологической мембраны (кожа, слизистые оболочки и пр.). Время наступления эффекта и его сила зависят от скорости и полноты резорбции лекарства с места введения, т.е. от его биологической доступности, что определяется природой вещества, его физико-химическими свойствами.

Для усиления действия активного вещества и снижения его концентрации в препаратах местного и наружного применения часто используются транскутанные проводники различной химической природы (диметилсульфоксид, 2-пирролидон, тиогликолят кальция и др.). Известно, что глицераты кремния и глицерогидрогели на их основе являются перспективной биологически активной мазевой основой для фармацевтических композиций местного и наружного действия с широким спектром клинического применения. Они проявляют высокие транспортные свойства по отношению к различным лекарственным и биологически активным добавкам, что позволяет увеличить эффективность действия фармацевтических композиций и снизить в них дозу активных добавок [10].

Ранее авторами были разработаны и исследованы композиции,

содержащие ГАП и глицеролаты кремния. Получен комбинированный кремниевый глицерогидрогель, содержащий наноразмерный гидроксипатит и изучено его реминерализующее действие [11]. Установлено, что комбинированный гель обладает выраженным реминерализующим действием, уменьшает шероховатость и делает поверхность эмали более однородной. Кремний, содержащийся в глицеролатах в биологически активной и доступной форме, оказывает дополнительное положительное влияние на процесс реминерализации зубной эмали.

Поскольку факторами, влияющим на резорбцию вещества через биологические мембраны, являются природа вещества, его агрегатное состояние, представляло интерес исследовать транспортные свойства ГАП и ФАП в различных формах, отличающихся степенью дисперсности (наноразмерный порошок, коллоидная суспензия), изучить влияние анионного замещения и присутствия глицератов кремния на проницаемость ГАП и ФАП через слизистую. Проведенные исследования позволят оценить возможность практического применения исследуемых веществ в качестве компонентов лекарственных средств, фармацевтических композиций и биоматериалов.

## **2. Материалы и методы**

Гидроксипатит  $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$  и фторзамещенный гидроксипатит  $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_{2-x}F_x$  ( $x = 1; 2$ ) получены методом осаждения из раствора, в виде коллоидных суспензий и наноразмерного порошка, согласно [12-14]. Глицеролаты кремния состава  $Si(C_3H_7O_3)_4 \cdot 6C_3H_8O_3$ , используемые в работе в качестве транскутанного проводника, получены согласно [10].

Для аттестации исходных кристаллических образцов ГАП и ФАП использовали современные физико-химические методы анализа: рентгенофазовый анализ (Shimadzu XRD 700, ДРОН-2,0; излучение  $CuK\alpha$ , интервал углов  $10^\circ \leq 2\theta \leq 70^\circ$ , шаг съемки 0,03, идентификация фаз с помощью картотеки Powder Diffraction File JCPDS-ICDD PDF2); метод БЭТ (анализатор площади поверхности и пористости Gemini VII 2390 V1.03, V1.03 t), с предварительной дегазацией образцов при  $T = 200^\circ C$  1 час на станции дегазации Sample Degas System VacPrep 061, Micromeritics; степень дисперсности стехиометрического и фторзамещенного гидроксипатита оценивали с помощью универсального лазерного экспресс-анализатора распределения размеров частиц Horiba LA-950. Измерение плотности осуществляли с помощью гелиевого пикнометра AccuPyc II 1340 (Micromeritics). Камеру пикнометра ( $1\text{ см}^3$ ) на 50-60% заполняли исследуемым материалом и проводили 15 измерений для каждого образца при комнатной температуре. Морфологические

характеристики оценивали методом растровой электронной микроскопии высокого разрешения на микроскопе Ultra 55, Carl Zeiss (коэффициент увеличения от  $\times 12$  до  $\times 900000$ , разрешающая способность 1 нм при 15 кВ).

Для изучения транспортных свойств и оценки влияния на них анионного замещения были приготовлены изотонические растворы (0,9%-ый раствор  $NaCl$ ), содержащие 1 масс.% исследуемого вещества (ГАП/ФАП в кристаллической (ультрадисперсный порошок) или коллоидной форме (суспензия)). Для оценки влияния транскутанных проводников на транспортные свойства ГАП и ФАП, были приготовлены изотонические растворы, содержащие 1 масс.% исследуемого вещества и 10 масс.% глицеролатов кремния состава  $Si(C_3H_7O_3)_4 \cdot 6C_3H_8O_3$ . Составы исследуемых композиций приведены в Таблице 1.

Таблица 1. Состав исследуемых композиций.

Исследуемое вещество	№ композиции	Концентрация компонентов, масс.%			
		форма исследуемого вещества		$Si(C_3H_7O_3)_4 \cdot 6C_3H_8O_3$	изотонич. р-р ( $NaCl$ 0,9%)
		коллоид. суспензия	порошок		
$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$	1	–	$\approx 1$	–	остальное
	2	–	$\approx 1$	10	остальное
	3	$\approx 1$	–	–	остальное
	4	$\approx 1$	–	10	остальное
$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)F$	5	–	$\approx 1$	–	остальное
	6	–	$\approx 1$	10	остальное
	7	$\approx 1$	–	–	остальное
	8	$\approx 1$	–	10	остальное
$Ca_{10}(PO_4)_6F_2$	9	–	$\approx 1$	–	остальное
	10	–	$\approx 1$	10	остальное
	11	$\approx 1$	–	–	остальное
	12	$\approx 1$	–	10	остальное

Для проведения эксперимента *in vitro* использовали диффузионные камеры специальной конструкции (см. рис. 1). В качестве биологической мембраны использовали интактный образец слизистой оболочки тонкого кишечника телят. Лоскуты слизистой оболочки (1 см<sup>2</sup>), обращенные эпителием в сторону исходного раствора, прочно закрепляли в диффузионных камерах между двумя ячейками объемом 7,5 мл; одну из ячеек заполняли раствором, содержащим исследуемое вещество, другую – изотоническим раствором (0,9%-ый раствор  $NaCl$ ). опыты проводили при температуре  $30 \pm 2^\circ C$  и времени выдержки 24 ч. После экспозиции растворы в ячейках методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (ИСП-МС, Spectromass 2000) определяли содержание кальция. Степень проницаемости материала оценивали по содержанию кальция в процентах к его исходной массе.

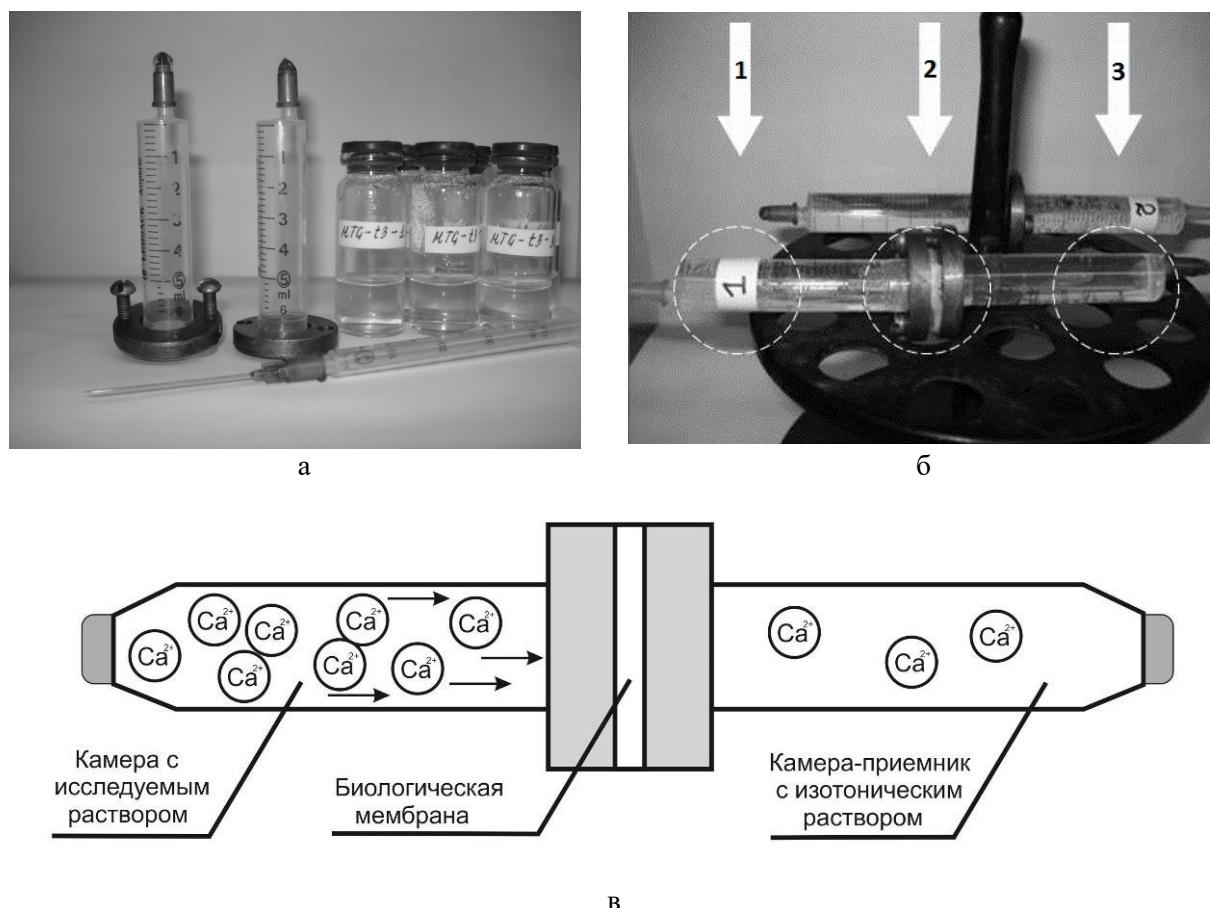


Рис. 1. Диффузионные камеры для исследования трансмукозной проницаемости ГАП и ФАП: а – до эксперимента, б – во время эксперимента (1 – исследуемая композиция; 2 – биологическая мембрана; 3 – изотонический раствор); в – схематическое изображение диффузионных камер.

### 3. Результаты и обсуждение

Исследуемые вещества в виде концентрированных коллоидных суспензий были получены согласно [12, 13] в процессе отстаивания с последующим декантированием раствора до получения устойчивых к седиментации дисперсных систем. Дисперсионный анализ коллоидных суспензий свидетельствует о том, что при отстаивании не происходит агломерации частиц, степень дисперсности остается постоянной (см. Таблицу 2), при этом вязкость коллоидной системы и содержание кальция в ней увеличиваются (см. Таблицу 3). Размер частиц коллоидных суспензий ГАП и ФАП не превышает 100 нм и 150 нм соответственно.

Наноструктурированные кристаллические порошки ГАП и ФАП (см. Таблицу 4 и рис. 2) также получали методом осаждения из раствора согласно [13, 14], но концентрирование системы осуществлялось в процессе старения суспензии на фильтре. В этом случае происходит агломерация наночастиц и уплотнение системы (см. Таблицы 2, 5). Следует отметить, что частицы суспензии  $Ca_{10}(PO_4)_6F_2$  в большей степени,

чем  $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ , склонны к образованию агрегатов, которые легко разрушаются при ультразвуковом воздействии (см. Таблицу 2).

Таблица 2 Результаты дисперсионного анализа при концентрировании различными способами на примере коллоидной суспензии  $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$  [16].

Способ концентрирования	Длительность, сутки	Размер частиц, мкм			
		Без УЗ-воздействия		УЗ-воздействия, 2 мин	
		Основной	Средний	Основной	Средний
Отстаивание суспензии	1	0,08	0,07	0,08	0,07
	7	0,08	0,07	0,08	0,07
	14	0,08	0,07	0,08	0,07
Высыхание суспензии на фильтре	1	5,43	4,75	1,64	1,51
	7	6,89	5,40	–	–
	14	7,19	6,04	1,27	1,10

Таблица 3. Результаты измерения физико-химических характеристик коллоидных суспензий ГАП и ФАП в процессе их отстаивания [16].

Исследуемый образец	Длительность отстаивания, сутки				
	1	2	3	8	18
Относительная вязкость, ( $\eta_{rel}$ ), отн. ед.					
суспензия $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$	2,08	3,03	5,02	6,90	9,63
суспензия $Ca_{10}(PO_4)_6F_2$	1,87	2,80	3,33	4,68	9,52
Кинематическая вязкость ( $\eta_{kin}$ ), мм <sup>2</sup> ·сек <sup>-1</sup>					
суспензия $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$	2,57	4,26	6,93	10,19	12,38
суспензия $Ca_{10}(PO_4)_6F_2$	2,31	3,93	4,60	6,90	12,23
Содержание кальция ( $C_{Ca}$ ), моль·л <sup>-1</sup>					
суспензия $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$	0,08	0,12	0,14	0,18	0,21
суспензия $Ca_{10}(PO_4)_6F_2$	0,10	0,13	0,17	0,18	0,22

Таблица 4. Результаты оценки характеристик наноструктурированного порошка гидроксиапатита и фторзамещенного гидроксиапатита, полученных осаждением из раствора.

Исследуемый образец	Характеристика образца			
	Площадь удельной поверхности ( $S_{red}$ ), м <sup>2</sup> /г	Пикнометрическая плотность ( $\rho_{pic}$ ), г/см <sup>3</sup>	Средний диаметр частиц $D_{cal}$ , нм (расчет)	Средний размер частиц, мкм (дисперсионный анализ)
$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$	98,80	2,93	20,73	1,78
$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)F$	97,53	2,84	21,68	1,88
$Ca_{10}(PO_4)_6F_2$	144,76	1,89	21,96	1,96

Проведенные исследования по изучению транспортных свойств стехиометрического и фторзамещенного гидроксиапатита показали, количество кальция, прошедшее через слизистую оболочку в растворы, содержащиеся в ячейках-приемниках, не превышает 2% от исходного

(см. Таблицу 6). В то же время во всех случаях исходная концентрация кальция существенно уменьшилась и составляла ~40-45% в присутствии транскутанного проводника и ~50% в чистом виде. Так, например, остаточное содержание кальция в композиции №2 составило 46% от начального, в композиции №3 – 52% и 41% в композиции №4, что свидетельствует о проникновении ГАП/ФАП в слизистую и об относительно высокой абсорбционной способности слизистой по отношению к кальцию.

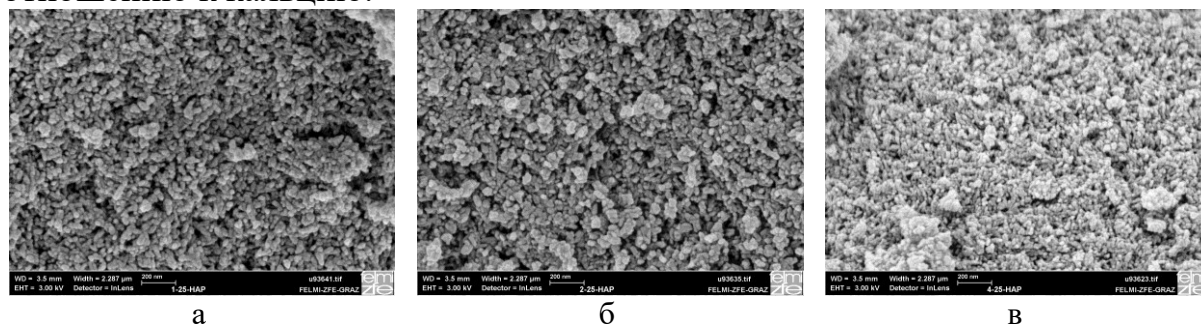


Рис. 2. Морфология поверхности исследуемых веществ в кристаллическом состоянии: а –  $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ , б –  $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)F$ , в –  $Ca_{10}(PO_4)_6F_2$  [15].

Таблица 5. Результаты измерения физико-химических характеристик суспензий ГАП и ФАП в процессе их высыхания на фильтре [15].

Исследуемый образец	Время старения, сутки					
	исходный	1	2	3	6	8
Потеря влаги, отн. %						
суспензия $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$	–	51,63	75,18	90,98	97,28	97,48
суспензия $Ca_{10}(PO_4)_6F_2$	–	26,41	48,78	65,65	90,00	93,90
Содержание ГАП/ФАП в суспензии, масс.%						
суспензия $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$	3,47	6,65	9,12	16,90	60,00	87,23
суспензия $Ca_{10}(PO_4)_6F_2$	4,74	10,10	14,02	25,70	92,92	100
Пикнометрическая плотность ( $\rho_{pic}$ ), г·см <sup>-3</sup>						
суспензия $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$	1,04	1,10	1,20	1,33	1,55	1,66
суспензия $Ca_{10}(PO_4)_6F_2$	0,94	1,06	1,11	1,22	2,06	2,10

Коллоидные формы с меньшей степенью дисперсности (см. Таблицу 2) обладают более высокой проникающей способностью по сравнению с кристаллическими порошковыми формами. Проникающая способность как кристаллического, так и коллоидного фторзамещенного ГАП снижается с увеличением содержания фтора в структуре, что объясняется меньшей растворимостью фторзамещенного ГАП по сравнению со стехиометрическим ГАП:  $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$  – 5%;  $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)F$  – 3,5%;  $Ca_{10}(PO_4)_6F_2$  – 3,3%.

В присутствии глицеролатов кремния степень диффузии фторзамещенного ГАП через биологическую мембрану увеличивается

(см. Таблицу 6). В то же время концентрация кальция, прошедшего через слизистую, как у кристаллического, так и у коллоидного ГАП в присутствии глицеролатов кремния ниже, чем у менее растворимых и химически менее активных фторзамещенных форм, что свидетельствует о проникновении ГАП в слизистую вследствие взаимодействия с  $Si(C_3H_7O_3)_4 \cdot 6C_3H_8O_3$  и согласуется с проведенными ранее исследованиями [17].

Таблица 6. Результаты определения содержания кальция в исследуемых системах.

Исследуемое вещество	№ композиции	Содержание Ca, прошедшее через мембрану, (отн. %)
$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$	1	1,05
	2	0,68
	3	1,14
	4	0,68
$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)F$	5	0,58
	6	1,56
	7	0,50
	8	1,58
$Ca_{10}(PO_4)_6F_2$	9	0,35
	10	1,21
	11	0,4
	12	1,23

Возможность практического применения гидроксиапатита, фторапатита и глицеролатов кремния при их совместном присутствии в качестве компонентов фармацевтических композиций, была доказана при создании средства для реминерализации твердых тканей зубов [18], повышающего показатели резистентности твердых тканей зубов, в среднем, в 2 раза. Кроме того, установлено, что использование в составе средства в качестве активного компонента  $Ca_{10}(PO_4)_6F_2$  наноразмерного диапазона оказывает положительный эффект, поскольку такая форма не обладает абразивными свойствами, характеризуется улучшенной совместимостью с тканью зуба и позволяет восстанавливать микродефекты эмали.

#### 4. Заключение

Таким образом, в ходе работы были изучены физико-химические характеристики ГАП и ФАП, находящихся в коллоидном и кристаллическом состояниях. Исследованы транспортные свойства устойчивых к седиментации и агломерации ультрадисперсных суспензий  $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$  и  $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_{2-x}F_x$  ( $x = 1; 2$ ), размер частиц в которых не превышает 100-150 нм, а также их кристаллических форм.

Показано, что биологическая активность ГАП/ФАП в значительной степени зависит от размера частиц (или зерен) и проявляется тем больше,



чем выше дисперсность вещества. Проведенные исследования показали, что ГАП в присутствии глицеролатов кремния проявляет более высокую пенетрирующую активность в ткани по сравнению с фторзамещенными формами. Проникающая способность как кристаллического, так и коллоидного фторзамещенного ГАП снижается с увеличением содержания фтора в структуре.

Проведенные исследования позволяют рекомендовать ГАП для дальнейшего исследования с целью практического использования, как в качестве самостоятельного лекарственного средства, так и компонента фармацевтических композиций с улучшенным качеством регенерации костной ткани, усиленным лечебным действием.

*Работа выполнена в соответствии с государственным заданием и планами НИР ИХТТ УрО РАН и ИОС им. И.Я. Постовского УрО РАН.*

#### **Библиографический список:**

1. **Баринов, С.М.** Биокерамика на основе фосфатов кальция / С.М. Баринов, В.С. Комлев. – М.: Наука, 2006. – 204 с.
2. **Dorozhkin, S.V.** Calcium orthophosphates / S.V. Dorozhkin // Journal of Materials Science. – 2007. – V. 42. – I. 4. – P. 1061-1095. DOI: 10.1007/s10853-006-1467-8.
3. **Basu, B.** Fundamentals of biomaterials and biocompatibility / B. Basu, S. Nath // In: Advanced Biomaterials: Fundamentals, Processing, and Applications. – 2010. – Ch. 1. – P. 3-18. DOI:10.1002/9780470891315.ch1.
4. **Karimi, E.** Electrophoretic deposition of double-layer HA/Al composite coating on NiTi / E. Karimi, J. Khalil-Allafi, V. Khalili // Materials Science and Engineering C. – 2016. – V. 58. – P. 882-890. DOI: 10.1016/j.msec.2015.09.035.
5. **Guidara, A.** The effects of MgO, ZrO<sub>2</sub> and TiO<sub>2</sub> as additives on microstructure and mechanical properties of Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Fap composite / A. Guidara, K. Chaari, S. Fakhfakh, J. Bouaziz // Materials Chemistry and Physics. – 2017. – V. 202. – P. 358-368. DOI: 10.1016/j.matchemphys.2017.09.039.
6. **Jampilek, J.** Transdermal application of drugs and techniques affecting skin barrier / J. Jampilek // Journal of Bioequivalence & Bioavailability. – 2013. – V. 5. – I. 6. – P. 233-235. DOI: 10.4172/jbb.1000164.
7. **Dehghan, M.H.G.** Bioadhesive drug delivery systems - background, applications and trends / M.H.G. Dehghan, B.H. Dandge, V.M. Gaikwad, S. Jagdale // Research Journal of Pharmacy and Technology. – 2010. – V. 3. – I. 1. – P. 234-238. DOI: DOI: 10.5958/0974-360X.
8. **Benson, H.A.E.** Transdermal drug delivery: penetration enhancement techniques / H.A.E. Benson // Current Drug Delivery. – 2005. – V. 2. – I. 1. – P. 23-33. DOI: 10.2174/1567201052772915.
9. **Васильев, А.Е.** Трансдермальные терапевтические системы доставки лекарственных веществ (обзор) / А.Е. Васильев. И.И. Краснюк, С. Равикумар, В.Н. Тохмахчи // Химико-фармацевтический журнал. – 2001. – Т. 35. – № 11. – С. 29-42.
10. **Пат. 2255939 Российская Федерация, МПК C07F 7/04, A61K 47/30, A61P 31/04.** Глицераты кремния, обладающие транскутанной проводимостью медикаментозных средств, и глицерогидрогели на их основе / Хонина Т.Г., Ларионов Л.П., Русинов Г.Л., Суворов А.Л., Чупахин О.Н.; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органического синтеза УрО РАН. – №2003124688/04; заявл. 07.08.2003; опубл.10.07.05, Бюл. № 19. – 13 с.
11. **Khonina, T.G.** Silicon-hydroxyapatite-glycerohydrogel as a promising biomaterial for dental applications / T.G. Khonina, O.N. Chupakhin, E.Y. Nikitina et al. // Colloids and Surfaces B: Biointerfaces. – 2020. – V. 189. – Art. № 110851. – 8 p. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2020.110851.
12. **Пат. 2406693 Российская Федерация, МПК C01B25/32.** Способ получения суспензии гидроксиапатита / Сабирзянов Н.А., Богданова Е.А., Хонина Т.Г.; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химии твердого тела УрО РАН. – № 2008140563/15; заявл. 13.10.08; опубл. 20.12.10, Бюл. № 35. – 5 с.
13. **Пат. 2652193 Российская Федерация, МПК C01B25/32.** Способ получения суспензии апатита /

Богданова Е.А., Сабирзянов Н.А., Скачков В.М.; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химии твердого тела УрО РАН. – № 2017113484; заявл. 19.04.17; опубл. 25.04.18, Бюл. № 12. – 5 с.

14. Пат. 2104924 Российская Федерация, МПК C01B25/32. Способ получения гидроксиапатита / Яценко С.П., Сабирзянов Н.А.; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химии твердого тела УрО РАН. – № 96120482/25; заявл. 07.10.1996; опубл. 20.02.1998, Бюл. № 2. – 6 с.

15. Bogdanova, E.A. Formation of nanodimensional structures in precipitated hydroxyapatite by fluorine substitution / E.A. Bogdanova, V.M. Skachkov, I.S. Medyankina et al. // SN Applied Sciences. – 2020. – V. 2. – I. 9. – Art. № 1565. – 7 p. DOI: 10.1007/s42452-020-03388-5.

16. Богданова, Е.А. Исследование реологических свойств гидроксиапатита и фторапатита, находящихся в коллоидном состоянии / Е.А. Богданова, В.М. Скачков // Физико-химические аспекты изучения кластеров, наноструктур и наноматериалов. – 2020. – Вып. 12. – С. 525-534. DOI: 10.26456/pcascnn/2020.12.525.

17. Bogdanova, E.A. Transport properties of some forms of hydroxyapatite / E.A. Bogdanova, N.A. Sabirzyanov, T.G. Khonina // International Journal of BioMaterials Science and Engineering. – 2015. – V. 2. – I. 1. – P. 1-4.

18. Пат. 2677231 Российская Федерация, МПК A61K 6/00, A61K 33/06, A61K 33/16, A61K 33/42, A61K 47/24, A61K 47/36, A61P 1/02. Стоматологический гель для реминерализации твердых тканей зубов и способ реминерализации твердых тканей зубов / Мандра Ю.В., Легких А.В., Богданова Е.А. и др.; заявители и патентообладатели УГМУ и Институт химии твердого тела УрО РАН. – № 2017135845; заявл. 10.10.17; опубл. 16.01.19, Бюл. № 2. – 16 с.

#### References:

1. Barinov S.M., Komlev V.S. *Biokeramika na osnove fosfatov kal'tsiya* [Calcium phosphate bioceramics]. Moscow, Nauka Publ., 2006, 204 p. (In Russian).
2. Dorozhkin S.V. Calcium orthophosphates, *Journal of Materials Science*, 2007, vol. 42, issue 4, pp. 1061-1095. DOI: 10.1007/s10853-006-1467-8.
3. Basu B., Nath S. Fundamentals of biomaterials and biocompatibility, *Advanced Biomaterials: Fundamentals, Processing, and Applications*, 2010, chapter 1, pp. 3-18. DOI: 10.1002/9780470891315.ch1.
4. Karimi E., Khalil-Allafi J., Khalili V. Electrophoretic deposition of double-layer HA/Al composite coating on NiTi, *Materials Science and Engineering C*, 2016, vol. 58, pp. 882-890. DOI: 10.1016/j.msec.2015.09.035.
5. Guidara A., Chaari K., Fakhfakh S., Bouaziz J. The effects of MgO, ZrO<sub>2</sub> and TiO<sub>2</sub> as additives on microstructure and mechanical properties of Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Fap composite, *Materials Chemistry and Physics*, 2017, vol. 202, pp. 358-368. DOI: 10.1016/j.matchemphys.2017.09.039.
6. Jampilek J. Transdermal application of drugs and techniques affecting skin barrier, *Journal of Bioequivalence & Bioavailability*, 2013, vol. 5, issue 6, pp. 233-235. DOI: 10.4172/jbb.1000164.
7. Dehghan M.H.G., Dandge B.H., Gaikwad V.M., Jagdale S. Bioadhesive drug delivery systems - background, applications and trends, *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 2010, vol. 3, issue 1, pp. 234-238. DOI: DOI: 10.5958/0974-360X.
8. Benson H.A.E. Transdermal drug delivery: penetration enhancement techniques, *Current Drug Delivery*, 2005, vol. 2, issue. 1, pp. 23-33. DOI: 10.2174/1567201052772915.
9. Vasilev A., Krasnyuk I.I., Ravikumar S., Tokhmachi V.N. Transdermal'nye terapevticheskie sistemy dostavki lekarstvennykh veshchestv (obzor) [Transdermal therapeutic drug delivery systems (review)], *Khimiko-Farmatsevticheskiy Zhurnal [Pharmaceutical Chemistry Journal]*, 2001, vol. 35, no. 11, pp. 29-42. (In Russian).
10. Khonina T.G., Larionov L.P., Rusinov G.L., Suvorov A.L., Chupakhin O.N. *Glitseraty kremniya, obladayushchie transkutannoy provodimost'yu medikamentoznykh sredstv, i glitserogidrogeli na ikh osnove* [Silicon glycerates eliciting transcutaneous conductivity of medical agents and glycerohydrogels based on thereof]. Patent RF, no. 2255939, 2005. (In Russian).
11. Khonina T.G., Chupakhin O.N., Nikitina E.Y. et al. Silicon-hydroxyapatite-glycerohydrogel as a promising biomaterial for dental applications, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2020, vol. 189, art. no. 110851, 8 p. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2020.110851.
12. Sabirzyanov N.A., Bogdanova E.A., Khonina T.G. *Sposob polucheniya suspenzii gidroksiapatita* [A method of obtaining a suspension of hydroxyapatite]. Patent RF, no. 2406693, 2010. (In Russian).
13. Sabirzyanov N.A., Bogdanova E.A., Skachkov V.M. *Sposob polucheniya suspenzii apatita* [A method of obtaining apatite suspension]. Patent RF, no. 2652193, 2018. (In Russian).
14. Yatsenko S.P., Sabirzyanov N.A., *Sposob polucheniya gidroksiapatita* [A method of obtaining

hydroxyapatite]. Patent RF, no. 2104924, 1998. (In Russian).

15. Bogdanova E.A., Skachkov V.M., Medyankina I.S. et al. Formation of nanodimensional structures in precipitated hydroxyapatite by fluorine substitution, *SN Applied Sciences*, 2020, vol. 2, issue 9, art. no. 1565, 7 p. DOI: 10.1007/s42452-020-03388-5.

16. Bogdanova E.A., Skachkov V.M. Issledovanie reologicheskikh svoystv gidroksiapatita i fluorapatita, nakhodyashchikhsya v kolloidnom sostoyanii [Investigation of rheological properties of hydroxyapatite and fluorapatite in colloidal state], *Fiziko-khimicheskie aspekty izucheniya klasterov, nanostruktur i nanomaterialov* [Physical and chemical aspects of the study of clusters, nanostructures and nanomaterials], 2020, issue 11, pp. 525-534. DOI: 10.26456/pcascnn/2020.12.525. (In Russian).

17. Bogdanova E.A., Sabirzyanov N.A., Khonina T.G. Transport properties of some forms of hydroxyapatite, *International Journal of BioMaterials Science and Engineering*, 2015, vol. 2, issue 1, pp. 1-4.

18. Mandra Y.V., Legkikh A.V., Bogdanova E.A. et al. *Stomatologicheskij gel' dlya remineralizatsii tverdykh tkaney zubov i sposob remineralizatsii tverdykh tkaney zubov* [Dental gel for remineralization of hard tissues of teeth and method of remineralization of hard tissues of teeth]. Patent RF, no. 2677231, 2019. (In Russian).

*Original paper*

## INVESTIGATION OF TRANSPORT PROPERTIES HYDROXYAPATITE AND ITS DERIVATIVES

E.A. Bogdanova<sup>1</sup>, T.G. Khonina<sup>2</sup>, N.A. Sabirzyanov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Institute of Solid State Chemistry of the Ural Branch of RAS, Ekaterinburg, Russia*

<sup>2</sup>*I.Ya. Postovsky Institute of Organic Synthesis Ural Branch of RAS, Ekaterinburg, Russia*

DOI: 10.26456/pcascnn/2023.15.659

**Abstract:** The article discusses the possibility of practical application of hydroxyapatite and fluorapatite as components of medicines, pharmaceutical compositions and biomaterials, the use of which is based on the transdermal delivery route of the active substance. The viscosity, density, degree of dispersion and transport properties (transmucosal permeability) of hydroxyapatite and fluorapatite were estimated using modern physicochemical methods of analysis. Particular attention is paid to the joint use of the studied substances and silicon glycerolates as a conductor with pronounced transcutaneous, penetrating properties, contributing to the accumulation of locally applied drugs in biological membranes (skin, mucosa, etc.) without disturbing its structure. It is shown that the transport properties that determine the effectiveness of the action depend on the physico-chemical characteristics of the substances being penetrated. Diffusion transfer and the ability to control the processes taking place can be used for optimal design of drugs for targeted delivery through the skin and mucous membranes.

**Keywords:** *hydroxyapatite, fluorsubstituted hydroxyapatite; silicon glycerolates; transmucosal permeability.*

*Богданова Екатерина Анатольевна – к.х.н., старший научный сотрудник лаборатории химии гетерогенных процессов, ФГБУН «Институт химии твердого тела Уральского отделения РАН»*

*Хонина Татьяна Григорьевна – д.х.н., ведущий научный сотрудник лаборатории органических материалов, ФГБУН «Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения РАН»*

*Сабирзянов Наиль Аделевич – д.т.н., главный научный сотрудник, заведующий лабораторией химии гетерогенных процессов, ФГБУН «Институт химии твердого тела Уральского отделения РАН»*

*Ekaterina A. Bogdanova – Ph.D., Senior Researcher, Laboratory of heterogeneous processes chemistry, Institute of Solid State Chemistry of the Ural Branch of RAS*

*Tatyana. G. Khonina. – Dr.Sc., Leading Researcher, Laboratory of Organic Materials, I.Ya Postovsky Institute of Organic Synthesis Ural Branch of RAS*

*Nail A. Sabirzyanov – Dr.Sc., Chief Researcher, Head of the Laboratory of heterogeneous processes chemistry, Institute of Solid State Chemistry of the Ural Branch of RAS*

Поступила в редакцию/received: 29.08.2023; после рецензирования/revision: 22.09.2023; принята/accepted: 26.09.2023.