

УДК 615.036: 615.212: 615.284: 544.032.2

МЕХАНОХИМИЧЕСКОЕ ПОЛУЧЕНИЕ И СВОЙСТВА ТВЕРДЫХ ДИСПЕРСИЙ, ОБРАЗУЮЩИХ ВОДОРАСТВОРИМЫЕ СУПРАМОЛЕКУЛЯРНЫЕ СИСТЕМЫ

¹Душкин А.В., ¹Метелева Е.С., ¹Чистяченко Ю.С., ²Халиков С.С.

¹Институт химии твердого тела и механохимии Сибирского отделения РАН,
Новосибирск, e-mail: dushkin@solid.nsc.ru;

²Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН,
Москва, e-mail: salavatkhaliakov@mail.ru

В статье рассмотрены возможности механохимической технологии для повышения водорастворимости лекарственных веществ (ЛВ) путем получения их твердых дисперсий с вспомогательными веществами – полисахаридами – арабиногалактаном (из лиственниц сибирской и Гмелина), фруктовым пектином, гидроксипропилакрахмалом, декстранами, а также глицирризиновой кислотой. Твердые дисперсии получали путем обработки смесей исходных порошкообразных ЛВ и вспомогательных веществ в мельницах с различной энергонапряженностью. При этом происходит полная или частичная потеря кристалличности твердых фаз ЛВ и, вероятно, их молекулярное диспергирование в матрицу вспомогательных веществ, сопровождаемое образованием межмолекулярных комплексов. Во всех случаях наблюдается значительное (до ~10² раз) повышение водорастворимости ЛВ за счет образования межмолекулярных комплексов с полисахаридами. Показано, что наибольшая стабильность комплексов достигается при использовании арабиногалактана. Методом гель-фильтрационной хроматографии показано образование мицелл в водных растворах глицирризиновой кислоты и ее твердых дисперсий с ЛВ. Повышение водорастворимости достигается за счет включения молекул ЛВ в мицеллы. Приводятся краткие результаты фармакологических исследований полученных твердых дисперсий ЛВ.

Ключевые слова: лекарственные вещества, растворимость, твердые дисперсии, механохимия, глицирризиновая кислота, полисахариды, супрамолекулярные комплексы, мицеллы, фармакологическая активность

MECHANOCHEMICAL OBTAINING OF SOLID DISPERSIONS FORMING WATER SOLUBLE SUPRAMOLECULAR SYSTEMS

¹Dushkin A.V., ¹Metelleva E.S., ¹Chistyachenko Y.S., ²Khalikov S.S.

¹Institute of Solid State Chemistry and Mechanochemistry SB RAS, Novosibirsk,
e-mail: dushkin@solid.nsc.ru;

²A.N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds of RAS, Moscow,
Russia e-mail: salavatkhaliakov@mail.ru

The possibilities of mechanochemical technology to improve the water solubility of drugs by obtaining there solid dispersions with various adjuvants – polysaccharides, such as arabinogalactane (from the Siberian larch and the Gmelin larch), fruit pectin, hydroxyethyl starch, dextrans and glycyrrhizic acid are observed. Solid dispersions were received by treatment mixes of initial powdered drugs and adjuvants in ball mills with different energy intensity. Thus there is a total or partial loss of crystallinity of the solid phases of drugs, and probably their molecular dispersion in the matrix of excipients, followed by the formation of supramolecular complexes. In all observed cases there is a significant (up to ~10² fold) increase in solubility of drugs due to formation of supramolecular complexes with polysaccharide. Shown that the most stable complexes are formed when arabinogalactane was used as adjuvant. By gel-permeation chromatography shows the formation of micelles in aqueous solutions of glycyrrhizic acid after dissolution its solid dispersions with drugs. Increasing of water solubility of drugs is achieved by inclusion of their molecules in micelles. Summarizes the results of pharmacological studies of the noted solid dispersions of drugs.

Keywords: drugs, solubility, solid dispersions, mechanochemistry, glycyrrhizic acid, polysaccharides, supramolecular complexes, micelles, pharmacological activity

В статье [7] мы рассмотрели актуальность вопроса увеличения растворимости различных лекарственных субстанций путем получения их твердых дисперсий с различными вспомогательными веществами и показали возможность твердофазной механохимической технологии для синтеза таких композиционных материалов. Преимущества механохимического «подхода» были продемонстрированы на примерах малорастворимых лекарствен-

ных веществ (ЛВ), подвергающихся аморфизации, либо обладающих кислотно-основными свойствами – ацетилсалициловой кислоты и растительных флавоноидов. В этой части нашей работы мы рассмотрим получение и свойства твердых дисперсий ЛВ и вспомогательных веществ, образующих в водных растворах супрамолекулярные системы – межмолекулярные комплексы или мицеллярные образования.

Получение и свойства твердых дисперсий, образующих водорастворимые комплексы с полисахаридами по типу «гость-хозяин»

В работе [6] мы провели сравнительное исследование эффективности различных условий механохимического синтеза и использования различных комплексообразователей – арабиногалактана (АГ) – водорастворимого полисахарида лиственницы сибирской (*Larix sibirica* Ledeb.) и лиственницы Гмелина (*Larix gmelinii* (Rupr.), фибрегама (ФГ) (fibregum) – гликопротеина из камеди (gum) акации, фруктового пектина (ПК) (Пектин), гидроксипропилкрахмала (ГЭК) (Hydroxyethyl starch, HES 200/0,5), декстранов (Д) (Декстран) 10, 40, 70, а также β-циклодекстрина (ЦД) (β-cyclodextrin, CD). При этом β-циклодекстрин, уже широко применяющийся в фармации именно в целях повышения растворимости малорастворимых ЛВ, был выбран в качестве эталона.

Процесс механохимического синтеза заключался в обработке смеси порошков компонентов – полисахаридов/комплексообразователей с субстанциями лекарственных веществ в шаровых мельницах различной энергонапряженности. Использовали два режима механической обработки – интенсивный – в планетарной лабораторной мельнице, а также более «мягкий» – в ротационной шаровой мельнице. Интенсивный режим более популярен в лабораторных исследованиях по механохимической модификации лекарств [1] и позволяет производить смешение компонентов на «молекулярном» уровне. Недостатками этого режима активации являются частичная деструкция обрабатываемых веществ, а также затруднения в масштабировании таких высокоинтенсивных механохимических процессов. В связи с этим мы применили малоинтенсивные механохимические воздействия, реализующиеся в обычной ротационной шаровой мельнице, и было показано [16, 2], что такой вид обработки позволяет получать твердые дисперсные системы компонентов – композитные агрегаты ультрадисперсных частиц, при гидратации которых происходит взаимодействие обрабатываемых веществ. Таким образом, удастся снизить энергонапряженность процесса механической обработки и обеспечить возможность его промышленного масштабирования.

В полученных композициях характеризовалось содержание лекарственных веществ с целью исключения их нежелательных химических превращений. Об-

разование межмолекулярных комплексов определялось по изменениям растворимости лекарственных веществ (ЛВ) в водном растворе полученных композиций [4].

Процессы растворения и комплексообразования малорастворимых ЛВ могут быть наглядно описаны упрощенными схемами:



Равновесие по схеме (2) описывается уравнением (3):

$$K_{\text{к}} = [(\text{ЛВ} \cdot \text{К})_{\text{РР}}] / [\text{ЛВ}_{\text{РР}}] \times [\text{К}_{\text{РР}}], \quad (3)$$

где $\text{ЛВ}_{\text{ТВ}}$ – твердая кристаллическая фаза лекарственного вещества, находящаяся в равновесии с раствором; $\text{ЛВ}_{\text{РР}}$ – лекарственное вещество, находящееся в растворе в свободном виде; $\text{К}_{\text{РР}}$ – комплексообразователь (complexing agent) в растворе в свободном виде; $(\text{ЛВ} \cdot \text{К})_{\text{РР}}$ – комплекс комплексообразователя и лекарственного вещества в растворе; $K_{\text{к}}$ – константа образования межмолекулярного комплекса.

Величина $[\text{ЛВ}_{\text{РР}}]$ соответствует равновесному (термодинамическому) значению растворимости в отсутствии комплексообразователя. При комплексообразовании общая концентрация ЛВ в растворе $C_{\text{ЛВ}}$ будет равна сумме концентраций свободного ЛВ и ЛВ, находящегося в составе комплексов.

$$C_{\text{ЛВ}} = [\text{ЛВ}_{\text{РР}}] + [(\text{ЛВ} \cdot \text{К})_{\text{РР}}]. \quad (4)$$

Таким образом, увеличение растворимости ЛВ в растворе X , в присутствии комплексообразователя будет:

$$X = C_{\text{ЛВ}} / [\text{ЛВ}_{\text{РР}}] = 1 + K_{\text{к}} \cdot [\text{К}_{\text{РР}}]. \quad (5)$$

По нашему мнению, эту величину удобно использовать для характеристики «прочности» межмолекулярных водорастворимых комплексов ЛВ с различными водорастворимыми полимерами.

Данные по изменению растворимости некоторых лекарственных веществ из композиций с комплексообразователями, полученные в [3–6, 9–11, 13, 16, 19, 20, 24] или впервые опубликованные в настоящей статье, приведены в табл. 1.

Во всех исследованных системах имеет место значительное повышение растворимости малорастворимых ЛВ. При этом «прочность» межмолекулярных комплексов возрастает в ряду: декстран 70 < декстраны 40 и 10 < ГЭК < β-циклодекстрин, фибрегам < пектин < арабиногалактан. В случае пектина с ЛВ-мезапамом (Medazepam) и азалаптином (Clozapine) комплексообразование наиболее вероятно за счет кислотно-основ-

ных взаимодействий, что объясняет относительно высокую «прочность» связывания. Однако в остальных комплексообразователях не содержатся кислотные-основные функциональные группы, таким образом, наиболее вероятен т.н. «гидрофобный» механизм взаимодействия по аналогии с комплексами циклодекстринов. Во всех описанных при-

мерах механохимическая обработка композиций значительно повышает прочность связывания ЛВ. Также во всех случаях растворимость ЛВ повышается в зависимости от способа получения смесей в ряду: смешение без механической обработки < интенсивная механическая обработка < механическая обработка в «мягких» условиях.

Таблица 1

Увеличение водорастворимости различных лекарственных веществ в результате комплексообразования

ЛВ	Комплексирующее вещество/ЛВ массовое соотношение	Растворимость ЛВ/Растворимость $C_{лв}$, г/л	Увеличение растворимости, X ¹	Ссылка
1	2	3	4	5
Диазепам (сибазон)	Арабиногалактан (1/10) ²	0,048/0,058	1,2	[4,9]
	Арабиногалактан (1/10) ³	0,048/0,115	2,4	[4,9]
	Арабиногалактан (1/10) ⁴	0,048/2,31	48,2	[6]
	Пектин (1/10) ³	0,048/0,67	14,2	[6]
	Гидроксиэтилкрахмал (1/10) ⁴	0,048/0,075	1,53	[6]
	Бета-циклодекстрин(1/10) ³	0,048/0,086	1,8	[6]
	Глицирризиновая кислота(1/10) ³	0,048/0,16	3,4	[5]
	Декстран 10 ⁴	0,048/0,09	1,9	[6]
	Декстран 40 ⁴	0,048/0,092	1,9	[6]
Декстран 70 ⁴	0,048/0,057	1,2	[6]	
Индометацин	Арабиногалактан (1/10) ²	0,04/0,044	1,1	[4,9]
	Арабиногалактан (1/10) ³	0,04/0,396	9,9	[4,9]
	Арабиногалактан (1/10) ⁴	0,04/1,59	39,7	[6]
	Гидроксиэтилкрахмал (1/10) ⁴	0,04/0,54	13,5	[6]
	Бета-циклодекстрин(1/10) ³	0,04/0,096	2,4	[6]
Мезапам	Арабиногалактан (1/10) ²	0,02/0,98	4,9	[4, 9]
	Арабиногалактан (1/10) ³	0,02/0,382	19,1	[4, 9]
	Арабиногалактан (1/10) ⁴	0,02/2,81	140,6	[6]
	Пектин (1/10) ³	0,02/1,54	77,1	[6]
	Гидроксиэтилкрахмал(1/10) ⁴	0,02/0,04	2,0	[6]
Клозапин (азалептин)	Арабиногалактан (1/10) ²	0,04/0,176	4,4	[4, 9]
	Арабиногалактан (1/10) ³	0,04/0,82	20,5	[4, 9]
	Арабиногалактан (1/10) ⁴	0,04/4,32	107,9	[6]
	Пектин (1/10) ³	0,04/1,63	40,8	[6]
	Гидроксиэтилкрахмал(1/10) ⁴	0,04/0,222	5,5	[6]
	Бета-циклодекстрин(1/10) ³	0,04/0,60	15,1	[6]
	Глицирризиновая кислота(1/10) ³	0,04/0,088	2,2	[5]
Нифедипин	Арабиногалактан (1/10) ³	0,18/1,24	6,9	[10]
	Арабиногалактан (1/20) ³	0,18/2,46	13,7	[10]
	Глицирризиновая кислота(1/10) ³	0,18/0,92	5,1	[11]
Дигидрокверцетин	Арабиногалактан (1/10) ⁴	0,65/3,75	5,9	[6, 28]
	Гидроксиэтилкрахмал(1/10) ⁴	0,65/1,97	3,0	[6]
	Фибрегам(1/10) ⁴	0,65/5,72	8,8	[6, 3]

Окончание табл. 1

1	2	3	4	5
Кверцетин	Арабиногалактан (1/10) ³	0,019/0,21	11,6	[20]
	Арабиногалактан (1/20) ³	0,019/1,28	71,0	[20]
Ибупрофен	Арабиногалактан (1/10) ²	0,03/0,036	1,2	[5]
	Арабиногалактан (1/10) ⁴	0,03/0,85	28,4	[5]
	Гидроксиэтилкрахмал (1/10) ⁴	0,03/0,08	2,6	[5]
	Глицирризиновая кислота(1/10) ³	0,03/0,441	14,7	[5]
Бета-каротин	Арабиногалактан (1/40) ³	< 0,001/2,65	> 2000	[19], эта статья
Варфарин	Арабиногалактан (1/40) ³	0,021/0,111	5,3	[24]
Контаксантин	Арабиногалактан (1/40) ³	< 0,001/2,64	> 2000	[19], эта статья
Альбендазол	Арабиногалактан (1/10) ²	0,003/0,039	3,3	Эта статья
	Арабиногалактан (1/10) ⁴	0,003/0,174	58,0	[13]
	Гидроксиэтилкрахмал(1/10) ⁴	0,003/0,094	31,3	[13]
	Бета-циклодекстрин(1/6) ²	0,003/0,015	1,3	Эта статья
	Бета-циклодекстрин(1/6) ⁴	0,003/0,009	3,0	[13]
	Пектин (1/5) ³	0,003/0,0135	4,5	Эта статья
	Бета-циклодекстрин(1/6) ³	0,003/0,0591	19,7	Эта статья
Карбендацим	Арабиногалактан (1/10) ⁴	0,009/0,146	16,2	[13]
	Гидроксиэтилкрахмал(1/10) ⁴	0,009/0,020	2,1	[13]
	Бета-циклодекстрин(1/6) ⁴	0,009/0,013	1,4	[13]
	Пектин (1/5) ⁴	0,009/0,087	9,7	Эта статья
	Арабиногалактан (1/10) ³	0,009/0,341	37,9	Эта статья
	Гидроксиэтилкрахмал(1/10) ³	0,009/0,025	2,8	Эта статья
Симвастатин	Глицирризиновая кислота(1/10) ³	0,0012/0,314	260	Эта статья
	Арабиногалактан (1/10) ³	0,0012/0,044	36,7	Эта статья
Фенбендазол	Арабиногалактан (1/10) ²	0,003/0,027	9,7	Эта статья
	Арабиногалактан (1/10) ³	0,003/0,038	12,7	Эта статья
	Арабиногалактан (1/10) ⁴	0,003/0,047	15,7	Эта статья
	Гидроксиэтилкрахмал(1/10) ²	0,003/0,013	4,3	Эта статья
	Гидроксиэтилкрахмал(1/10) ⁴	0,003/0,033	11,0	Эта статья
	Бета-циклодекстрин(1/6) ²	0,003/0,010	3,3	Эта статья
	Бета-циклодекстрин(1/6) ³	0,003/0,027	9,0	Эта статья
Бета-циклодекстрин(1/6) ⁴	0,003/0,040	13,3	Эта статья	
Салициловая кислота	Арабиногалактан (1/10) ²	2,20/2,20	–	Эта статья
	Арабиногалактан (1/10) ⁴	2,20/2,42	1,1	Эта статья
	Арабиногалактан (1/20) ²	2,20/2,20	–	Эта статья
	Арабиногалактан (1/20) ⁴	2,20/2,72	1,2	Эта статья

Примечания:

1 – Для определения растворимости лекарственных веществ полученная смесь комплексирующего и лекарственного веществ в количестве 0,4 г растворялась в 5 см³ дистиллированной воды при интенсивном перемешивании при + 25 °С до достижения постоянной концентрации. Концентрация лекарственного вещества в растворе определялась методом ВЭЖХ;

2 – смешение без механической обработки;

3 – механическая обработка в планетарной мельнице, ускорение 40 g;

4 – механическая обработка в шаровой мельнице, ускорение 1 g.

Изучение методами рентгенофазового и термического анализа полученных композиций показало, что в необработанных смесях присутствуют характерные для кристаллических фаз лекарственных веществ рефлексы рентгенограмм и фазовый переход плавления в термограммах, исчезающие либо значительно уменьшающиеся после механической обработки в мельницах. Из этих данных следует, что в механически обработанной смеси происходит частичная или полная потеря кристалличности исследованных лекарственных веществ. Очевидно, что происходит разупорядочение твердой фазы ЛВ и молекулярное диспергирование ЛВ в избыток твердой фазы комплексообразователей с образованием твердых растворов или межмолекулярных комплексов. В последнем случае результаты изменений растворимости свидетельствуют о формировании более прочных комплексов в твердой фазе, чем из водных растворов исследованных композиций.

**Получение и свойства
супрамолекулярных структур
глицирризиновой кислоты (ГК)
и малорастворимых
лекарственных веществ**

Использование углеводсодержащих метаболитов биосинтетического и растительного происхождения для образования комплексов с ЛВ становится всё более широко применяемым подходом к разработке новых транспортных форм известных лекарственных препаратов. Возможным механизмом взаимодействия ГК с ЛВ в растворе является включение молекул этих веществ в самоассоциаты – мицеллы, образуемые в растворах ГК в широком диапазоне концентраций. Однако существование мицелл не имело прямых доказательств и основывалось на измерениях концентрационных зависимостей вязкости водных растворов ГК [21], либо исследовалось методами динамической спектроскопии ЯМР в водно-метанольных растворах [18]. Однако в качестве среды растворения по методическим причинам были также использованы водно-метанольные (30%) растворы. Таким образом, к сожалению, в вышеуказанных исследованиях оставался невыясненным вопрос о молекулярном механизме комплексования молекул лекарственных веществ – включении в мицеллы или межмолекулярные комплексы с ГК в водных растворах без добавок органических растворителей, существенно меняющих характер взаимодействий молекул ЛВ и ГК.

В работе [5] для исследования структуры водных растворов ГК, в том числе

в присутствии малорастворимых лекарственных веществ, был также применен метод гель-проникающей хроматографии, позволяющий определить наличие и размеры самоассоциатов/мицелл и оценить диапазон концентраций их существования [22]. С другой стороны, для получения твердых композиций ГК с лекарственными веществами мы использовали механохимический подход [2, 15]. Для сравнительной оценки прочности связывания молекул ЛВ в межмолекулярные комплексы или мицеллы ГК в водных растворах был использован критерий повышения растворимости изученных малорастворимых ЛВ [4], для которых была изучена фармакологическая активность.

В гель-хроматограммах водных растворов ГК во всех диапазонах исследованных концентраций наблюдаются пики высокомолекулярных образований молекулярной массой ~ 46–67 кДа, в то время как молекулярная масса ГК составляет 836,96 Да. Характеристики молекулярно-массовых распределений приведены в табл. 2. Площади пиков линейно-пропорциональны концентрациям анализируемых растворов. Расчет площадей пиков относительно известных количеств стандартов-декстранов показывает, что в них сосредоточена практически вся масса ГК в исследуемых образцах. Таким образом, по мнению авторов, в гель-хроматограммах наблюдаются самоассоциаты ГК – мицеллы. Ранее [21] по изучению изменений вязкости растворов ГК была оценена критическая концентрация мицеллообразования (ККМ) – 0,004 вес % (0,05 мМ). В нашем случае точное определение ККМ затруднено – во-первых, из-за ограниченной чувствительности рефрактометрического детектирования и, во-вторых, из-за разбавления анализируемого раствора ГК в процессе его элюирования в хроматографической колонке. Однако эту величину можно оценить, зная время выхода хроматографического пика и скорость элюирования. По нашим оценкам, при элюировании исследуемого раствора в колонке происходит разбавление примерно в 10 раз. Таким образом, нашей оценкой ККМ является концентрация $\sim \leq 0,0001$ вес. %, (0,001 мМ). В то же время в водно-метанольных растворах эта величина оценена [18] 0,04–0,08 вес. % (0,5–1,0 мМ), что значительно превышает значение ККМ для водных сред. В разбавленных растворах 0,01–0,001 вес. % наблюдается только один тип мицелл массой ~ 66 кДа, характеризующийся очень малой степенью полидисперсности – $M_w/M_n = 1,08-1,06$. При увеличении концентрации растворов ГК до 0,5 вес. %

(см. табл. 2) масса мицелл уменьшается, увеличивается их полидисперсность, образуются мицеллы массой ~ 46 кДа. Таким образом, можно сделать вывод, что в водных растворах в диапазоне концентраций

0,001–0,5 вес. % глицирризиновая кислота практически полностью самоассоциирована в мицеллы, причем наиболее стабильны мицеллы $MW = \sim 66$ кДа, состоящие из приблизительно 80 молекул ГК.

Таблица 2

Молекулярно-массовые характеристики водных растворов ГК и ее механохимически полученных композиций

Состав композиции, массовые отношения	Молекулярно-массовые характеристики	Концентрация в исследуемом растворе, %вес.			
		0,001	0,01	0,1	0,5
ГК исходная	Mw/Mn	77300/73300	77500/74900	73300/70900	49200/54800
ГК/ибупрофен 10/1	Mw/Mn	78800/76500	80000/77400	74800/72400	57000/52700
ГК/азалептин 10/1	Mw/Mn	76200/73900	75600/73000	70300/67900	54500/50300
ГК/нифедипин 10/1	Mw/Mn	72900/71000	73500/71100	68400/66300	54300/52000
ГК/сибазон 10/1	Mw/Mn	77800/75000	81100/78300	74600/72100	59200/55300
ГК/бутадион 10/1	Mw/Mn	79400/77300	79500/77000	74600/72100	60200/57500

Композиции ГК с малорастворимыми лекарственными веществами

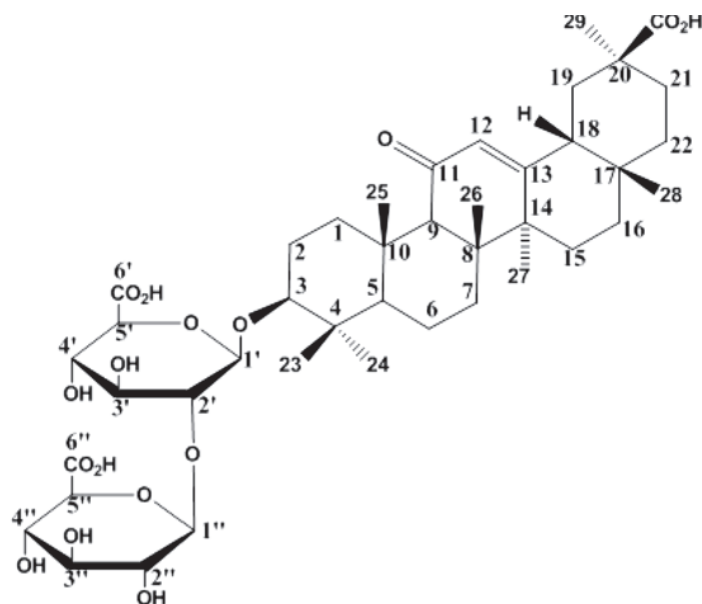
Мы получили механохимическим способом твердые дисперсии ГК с ибупрофеном (Ibuprofen), бутадионом (Phenylbutazone), азалептином (Clozapine) и сибазоном (Diazepam). Использовался массовый избыток ГК 10/1, что соответствует мольным соотношениям 2,5/1–4/1. На основании полученных данных термического анализа можно заключить, что при механохимической обработке происходит разупорядочение кристаллической фазы изученных лекарственных веществ вплоть до полной потери ее кристалличности. По нашему мнению, возможно диспергирование молекул ЛВ в избыток твердой фазы ГК с образованием твердых растворов.

При растворении полученных дисперсий наблюдается значительное повышение водорастворимости ЛВ, что демонстрирует высокую эффективность ГК в качестве солюбилизатора и эффективности механохимического способа получения водорастворимых твердых дисперсий. Представляет интерес сравнить эффективность ГК как солюбилизатора с ранее изученными нами полисахаридами. В табл. 1 на примере ЛВ – сибазона и ибупрофена – приведены сравнительные данные водных концентраций ЛВ, достигаемые за счет образования водорастворимых комплексов/ассоциатов с ГК и полисахаридами – арабиногалактаном (из лиственницы сибирской) и гидроксиптилкрахмалом (ГЭК). Из них следует, что ГК является более эффективным солюбилизатором, чем ГЭК, но уступает по этому параметру арабиногалактану.

Гель-хроматографическое исследование водных растворов композиций ГК-ЛВ

Характеристики молекулярно-массовых распределений самоассоциатов ГК, образовавшихся при растворении в воде исходной субстанции ГК, а также ее механохимически полученных композиций с различными лекарственными веществами приведены в табл. 2. Площади пиков линейно-пропорциональны концентрациям анализируемых растворов. Расчет площадей пиков относительно известных количеств стандартов-декстранов показывает, что в них сосредоточена практически вся масса образцов ГК-лекарственное вещество в исследуемых образцах. Таким образом, в водных растворах композиций ГК-ЛВ растворенные вещества также самоассоциированы в мицеллы, стабильные в широком диапазоне концентраций, также как и в растворах исходной ГК. Учитывая эти данные, мы считаем, что повышение водорастворимости малорастворимых лекарственных веществ происходит за счет их включения в мицеллы/самоассоциаты ГК, что сопровождается определенным увеличением массы мицелл.

В молекуле ГК присутствуют гидрофильный (два глюкуроноидных (glucuronid) остатка) и гидрофобный (тритерпеновый (triterpene) фрагменты (рисунок)). Наиболее вероятно, что в мицелле молекулы ГК ориентированы гидрофобными фрагментами внутрь, а гидрофильными частями на внешнюю поверхность самоассоциата. При этом молекулы ЛВ могут находиться как во внутренней гидрофобной части мицеллы, так и комплексоваться с внешними гидрофильными фрагментами.



Структура глицирризиновой кислоты

К сожалению, на основе полученных в настоящей работе экспериментальных данных затруднительно сделать вывод о таких тонких механизмах взаимодействия молекул ЛВ с самоассоциатами ГК. В целом ММ мицелл композиций ГК с ЛВ, как правило, превышают ММ в водных растворах ГК. Особенно это характерно для концентрированных – 0,5 вес.% – растворов. Таким образом, полученные данные обосновывают предположение о возможности включения молекул ЛВ в мицеллы ГК. Также возможно замещение части молекул ГК при общем увеличении размеров мицелл. По мере увеличения концентрации растворов разница размеров мицелл также увеличивается. Следует заметить, что область повышенных концентраций ГК ближе к условиям проведенного нами измерения растворимости ЛВ, и это, по нашему мнению, дополнительно подтверждает обсуждаемый механизм увеличения их водорастворимости. Возможной причиной уменьшения разниц ММ при разбавлении является предположение, что в процессе гель-фильтрационного хромато-

графирования разбавленных растворов возможен «выход» молекул ЛВ из мицеллы ГК, при этом они элюируются с существенно разными скоростями и должны проявляться в хроматограммах как индивидуальные вещества [14]. В любом случае, для уточнения характера взаимодействий ЛВ-ГК необходимы дальнейшие исследования.

Фармакологические свойства межмолекулярных комплексов и мицелл, включающих малорастворимые ЛВ

Фармакологические исследования механохимически полученных композиций ЛВ с различными полисахаридами показали, что содержащиеся в них ЛВ имеют повышенную в 3–5 раз активность, либо эффективно действуют в существенно (2–20 раз) сниженных дозах. Особо важным свойством препаратов является резкое снижение токсичности и степени деструктивных поражений слизистой оболочки желудка. Некоторые из полученных результатов [12, 23, 17, 8] суммированы в табл. 3.

Таблица 3

Результаты фармакологических исследований механохимически синтезированных композиций

Лекарственные вещества	Состав вспомогательных веществ/комплексообразователей	Фармакологические свойства
1	2	3
Гипохолестеринимические – симвастатин, аторвастатин	Арабиногалактан, глицирризиновая кислота	Снижение действующих доз в 3 раза и снижение побочных эффектов
Транквилизаторы – диазепам, мезапам, лепонекс, буспирон Нейролептик – азалептин	Арабиногалактан, гидроксиптилкрахмал, пектин	Снижение действующих доз до 10 раз

Окончание табл. 3

1	2	3
Нестероидные противовоспалительные – ацетилсалициловая кислота, ибупрофен, индометацин, бутадион, анальгин, ортофен рофекоксиб	Арабиногалактан, гидроксипектин глицирризиновая кислота	Усиление терапевтического эффекта Снижение действующих доз в 10–20 раз Снижение ulcerогенного эффекта в 2–3 раза
Гипотензивные – нифедипин, нисолдипин и антиаритмические – амиодарон, антикоагулянты – варфарин	Арабиногалактан, глицирризиновая кислота	Снижение действующих доз в 3–10 раз
Гипогликемические – росиглитазон, метформин, инсулин	Арабиногалактан, глицирризиновая кислота	Снижение побочных эффектов
Флавоноиды – кверцетин, дигидрокверцетин, рутин	Арабиногалактан, фибрегам	Увеличение антиоксидантного, капилляропротективного действия в 3–10 раз
Иммунодепрессанты – азатиоприн, циклоспорин, вилим	Гидроксипектин	Снижение действующих доз до 10 раз Снижение токсических эффектов
Антигельминтики – медамин	Пектин яблочный	Обнаружение нового спектра антигельминтной активности – лечение лаврального эхинококкоза

Заключение

Механохимическая технология зарекомендовала себя как эффективный путь получения твердых дисперсных систем лекарственных веществ с целью повышения их водорастворимости и биодоступности. Наибольшие эффекты увеличения растворимости и повышения фармакологической активности достигаются при высвобождении лекарственных веществ в раствор в виде солей и межмолекулярных комплексов и мицелл со вспомогательными веществами – полисахаридами и глицирризиновой кислотой.

К преимуществам механохимической технологии относятся:

- возможность получения продуктов в одну технологическую стадию;
- отсутствие растворителей и расплавов;
- возможность «сочетания» твердых веществ, не имеющих областей совместной растворимости или разлагающихся при плавлении/нагревании, а также реагирующих между собой при растворении;
- образование более «прочных» супрамолекулярных комплексов по сравнению с жидкофазным синтезом, обеспечивающих наибольшее увеличение водорастворимости и проявляющих высокую фармакологическую активность;
- возможность использовать в качестве адъювантов – комплексообразователей – хорошо изученные и применяющиеся в фармацевтической или пищевой промышленности растительные или растительные модифицированные полисахариды, отличающиеся низкой токсичностью;

– «гибкость» технологического процесса, позволяющая минимизировать протекание побочных нежелательных химических превращений.

Список литературы

1. Дубинская А.М. Превращения органических веществ под действием механических напряжений // Успехи химии. – 1999. – Т. 68. – С. 708–724.
2. Душкин А.В. Возможности механохимической технологии органического синтеза и получения новых материалов // Химия в интересах устойчивого развития. – 2004. – Т. 12, № 3. – С. 251–274.
3. Композиция с повышенной фармакологической активностью на основе дигидрокверцетина и растительных полисахаридов (варианты): патент России № 2421215.2011 / А.В. Душкин, Е.С. Метелева, В.П. Тихонов, В.А. Бабкин, Ю.А. Колесник, И.А. Родина, Е.Ю. Белянкина, Т.В. Шевченко.
4. Душкин А.В., Метелева Е.С., Толстикова Т.Г., Толстиков Г.А., Поляков Н.Э., Медведева Е.Н., Неверова Н.А., Бабкин В.А. // Известия РАН, серия химическая. – 2008. – № 6. – С. 1274–1282.
5. Душкин А.В., Метелева Е.С., Толстикова Т.Г., Хвостов М.В., Долгих М.П., Толстиков Г.А. // Химия в интересах устойчивого развития. – 2010. – Т.18, № 4. – С. 517–525.
6. Душкин А.В., Метелева Е.С., Толстикова Т.Г., Хвостов М.В., Толстиков Г.А. // Химия в интересах устойчивого развития. – 2010. – Т.18, № 6. – С. 719–728.
7. Душкин А.В., Сунцова Л.П., Халиков С.С. Механохимическая технология для повышения растворимости лекарственных веществ // Фундаментальные исследования. – 2012.
8. Ляхов Н.З., Душкин А.В., Толстикова Т.Г. Эффективные и недорогие лекарства от сибирских ученых // Известия РАН, серия химическая. – 2012.
9. Водорастворимая лекарственная композиция и способ её получения: Патент России № 2337710.2006 / Толстикова Т.Г., Толстиков Г.А., Душкин А.В., Метелева Е.С.
10. Лекарственное средство для лечения артериальной гипертензии и нарушения ритма сердца // Патент России № 2391980.2010 / Толстикова Т.Г., Толстиков Г.А., Хвостов М.В., Душкин А.В., Метелева Е.С.

тов М.В., Брызгалов А.О., Душкин А.В., Метелева Е.С., Нифантьев Н.Э. – Бюл. № 17.

11. Толстикова Т.Г., Хвостов М.В., Брызгалов А.О., Душкин А.В., Метелева Е.С. // Биомедицинская химия. – 2010. – Т. 56, Вып.2. – С. 187–194.

12. Халиков С.С., Кутлымуратов А.П., Кристаллович Э.Л., Абдуллаев Н.Д., Ходжаева М.А., Садилов Т., Арипов Х.Н. // Химия природных соединений. – 1995. – № 4. – С. 556–562.

13. Халиков С.С., Халиков М.С., Метелева Е.С., Гуськов С.А., Евсеенко В.И., Душкин А.В., Буранбаев В.С., Фазлаев Р.Г., Галимова В.З., Галиуллина А.М. // Химия в интересах устойчивого развития. – 2011. – Т.19, № 6. – С. 699–703.

14. Determan H. *Gel Chromatography* / New York: Springer Verlag, 1969. – 252 p.

15. Dushkin A.V. *Mechanochemical synthesis of organic compounds and rapidly soluble materials // High-energy ball milling. Mechanochemical processing of nanopowders.* – Woodhead Publishing Limited, Oxford, 2010. – P. 249–273.

16. Dushkin A.V., Rykova Z.Yu., Boldyrev V.V., Shaktshneider T.P. // *Int. J. Mechanochem. Alloying.* – 1994. – № 1. – P. 1–10.

17. Dushkin A.V., Tolstikova T.G., Khvostov M.V., Tolstikov G.A. *Complexes of polysaccharides and glycyrrhizic acid with drug molecules. Mechanochemical synthesis and pharmacological activity // The Complex World of Polysaccharides*, ed by Dr. D.N. Karunaratne. – Publisher: InTech. – 2012. – P. 573–602.

18. Polyakov N.E., Khan V.K., Taraban M.B., Leshina T.V. // *J. Phys. Chem. B.* – 2008. – Vol. 112. – P. 4435–4440.

19. Polyakov N.E., Leshina T.V., Meteleva E.S., Dushkin A.V., Konovalova T.A., Kispert L.D. // *J. Phys. Chem. B.* – 2009. – Vol. 113. – P. 275–282.

20. Pribytkova L.N., Gus'kov S.A., Dushkin A.V., Pisareva S.I. // *Chemistry of Natural Compounds.* – 2011. – Vol. 47, № 3. – P. 333–336.

21. Romanko T.V., Murinov Yu.V. *Some features of the flow of dilute solutions of glycyrrhizic acid // Rus. J. Phys. Chem. A.* – 2011. – Vol. 75, № 9. – P. 1459–1462.

22. Striegel A.M., Kirkland J.J., Yau W.W., Bly D.D. *Modern Size Exclusion Liquid Chromatography, Practice of Gel Permeation and Gel Filtration Chromatography* / 2nd ed.; New York: Wiley, 2009. – 494 p.

23. Tolstikova T.G., Khvostov M.V., Bryzgalov A.O. *The Complexes of Drugs with Carbohydrate-Containing Plant Metabolites as Pharmacologically Promising Agents // Mini-Reviews in Medicinal Chemistry.* – 2009. – Vol. 9, № 11. – P. 1317–1328.

24. Tolstikova T.G., Khvostov M.V., Lifshits G.I., Dushkin A.V., Meteleva E.S. // *Letters in Drug Design & Discovery.* – 2011. – Vol. 8, № 3. – P. 201–204.

References

1. Dubinskaya A.M. *Uspekhi Khimii*, 1999, T.68, pp. 708–724.

2. Dushkin A.V. *Khimiya v interesakh ustoychivogo razvitiya*, 2004, T.12, no. 3, pp. 251–274.

3. Dushkin A.V., Meteleva E.S., Tikhonov V.P., Babkin V.A., Kolesnik Yu.A., Rodina I.A., Belyankina E.Yu., Shevchenko T.V. *Kompozitsiya s povyshennoy farmakologicheskoy aktivnostyu na osnove digidrokvertsetina i rastitelnykh polisakharidov (varianty).* Russia patent 2421215. 2011.

4. Dushkin A.V., Meteleva E.S., Tolstikova T.G., Tolstikov G.A., Polyakov N.E., Medvedeva E.N., Neverova N.A., Babkin V.A. *Izvestiya RAN, seriya khimicheskaya*, 2008, no. 6, pp. 1274–1282.

5. Dushkin A.V., Meteleva E.S., Tolstikova T.G., Khvostov M.V., Dolgikh M.P., Tolstikov G.A. *Khimiya v interesakh ustoychivogo razvitiya*, 2010, T. 18, no. 4, pp. 517–525.

6. Dushkin A.V., Meteleva E.S., Tolstikova T.G., Khvostov M.V., Tolstikov G.A. *Khimiya v interesakh ustoychivogo razvitiya*, 2010, T.18, no. 6, pp. 719–728.

7. Dushkin A.V., Suntsova L.P., Khalikov S.S. *Fundamentalnye issledovaniya*, 2012, v pechati.

8. Lyakhov N.Z., Dushkin A.V., Tolstikova T.G. *Izvestiya RAN, seriya khimicheskaya*, 2012, v pechati.

9. Tolstikova T.G., Tolstikov G.A., Dushkin A.V., Meteleva E.S. *Vodorastvorimaya lekarstvennaya kompozitsiya i sposob ee polucheniya.* Russia patent 2337710. 2006.

10. Tolstikova T.G., Tolstikov G.A., Khvostov M.V., Bryzgalov A.O., Dushkin A.V., Meteleva E.S., Nifantsev N.E. *Lekarstvennoe sredstvo dlya lecheniya arterialnoy gipertenzii i narusheniya ritma serdtsa.* Russia patent 2391980. 2010. byul. no. 17.

11. Tolstikova T.G., Khvostov M.V., Bryzgalov A.O., Dushkin A.V., Meteleva E.S. *Biomeditsinskaya khimiya*, 2010. T. 56, no. 2, pp. 187–194.

12. Khalikov S.S., Kutlymuratov A.P., Kristallovich E.L., Abdullaev N.D., Khodzhaeva M.A., Sadikov T., Aripov Kh.N. *Khimiya prirodnykh soedineniy*, 1995, no. 4, pp. 556–562.

13. Khalikov S.S., Khalikov M.S., Meteleva E.S., Guskov S.A., Evseenko V.I., Dushkin A.V., Buranbaev V.S., Fazlaev R.G., Galimova V.Z., Galiullina A.M. *Khimiya v interesakh ustoychivogo razvitiya*, 2011, T. 19, no. 6, pp. 699–703.

14. Determan H. *Gel Chromatography.* Springer Verlag, New York, 1969, 252 p.

15. Dushkin A.V. *Mechanochemical synthesis of organic compounds and rapidly soluble materials. High-energy ball milling.* Mechanochemical processing of nanopowders. Woodhead Publishing Limited, Oxford, 2010, pp. 249–273.

16. Dushkin A.V., Rykova Z.Yu., Boldyrev V.V., Shaktshneider T.P. *Int. J. Mechanochem. Alloying*, 1994, no. 1, pp. 1–10.

17. Dushkin A.V., Tolstikova T.G., Khvostov M.V., Tolstikov G.A. *Complexes of polysaccharides and glycyrrhizic acid with drug molecules. Mechanochemical synthesis and pharmacological activity.* The Complex World of Polysaccharides, ed by Dr. D.N. Karunaratne, Publisher: InTech, 2012, pp. 573–602.

18. Polyakov N.E., Khan V.K., Taraban M.B., Leshina T.V. *J. Phys. Chem. B.*, 2008, Vol. 112, pp. 4435–4440.

19. Polyakov N.E., Leshina T.V., Meteleva E.S., Dushkin A.V., Konovalova T.A., Kispert L.D. *J. Phys. Chem. B.*, 2009, Vol. 113, pp. 275–282.

20. Pribytkova L.N., Gus'kov S.A., Dushkin A.V., Pisareva S.I. *Chemistry of Natural Compounds*, 2011, Vol. 47, no. 3, pp. 333–336.

21. Romanko T.V., Murinov Yu.V. *Some features of the flow of dilute solutions of glycyrrhizic acid.* Rus. J. Phys. Chem. A., 2011, Vol. 75, no. 9, pp. 1459–1462.

22. Striegel A.M., Kirkland J.J., Yau W.W., Bly D.D. *Modern Size Exclusion Liquid Chromatography, Practice of Gel Permeation and Gel Filtration Chromatography.* 2nd ed. Wiley. New York, 2009, 494 p.

23. Tolstikova T.G., Khvostov M.V., Bryzgalov A.O. *The Complexes of Drugs with Carbohydrate-Containing Plant Metabolites as Pharmacologically Promising Agents.* Mini-Reviews in Medicinal Chemistry, 2009, Vol. 9, no. 11, pp. 1317–1328.

24. Tolstikova T.G., Khvostov M.V., Lifshits G.I., Dushkin A.V., Meteleva E. S. *Letters in Drug Design & Discovery*, 2011, Vol. 8, no. 3, pp. 201–204.

Рецензенты:

Мордвинов В.А., д.б.н., заведующий лабораторией молекулярной и клеточной биологии, заместитель директора по научной работе Института цитологии и генетики СО РАН, г. Новосибирск;

Верещагин Е.И., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии Новосибирского государственного медицинского университета, г. Новосибирск.

Работа поступила в редакцию 11.01.2013.