

УДК 544-16; 615,31

Комплексирование фармаконов с глицирризиновой кислотой – путь создания препаратов повышенной эффективности

А. В. ДУШКИН¹, Е. С. МЕТЕЛЕВА¹, Т. Г. ТОЛСТИКОВА², М. В. ХВОСТОВ², М. П. ДОЛГИХ², Г. А. ТОЛСТИКОВ²¹Институт химии твердого тела и механохимии Сибирского отделения РАН, ул. Кутателадзе, 18, Новосибирск 630128 (Россия)E-mail: dushkin@solid.nsk.su²Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова Сибирского отделения РАН, проспект Академика Лаврентьева, 9, Новосибирск 630090 (Россия)

Аннотация

В настоящей работе проведено гель-хроматографическое исследование водных растворов глицирризиновой кислоты. Разработан механохимический путь получения ее композиций с малорастворимыми лекарственными веществами, изучены характеристики их водных растворов и проведены исследования их фармакологических свойств.

Ключевые слова: комплексирование, глицирризиновая кислота, лекарственные формы, повышение эффективности лекарств

ВВЕДЕНИЕ

Использование углеводсодержащих метаболитов биосинтетического и растительного происхождения для образования комплексов (клатратов) с лекарственными веществами (фармаконами) становится все более популярным подходом к разработке новых транспортных форм известных лекарственных препаратов. Начало исследований комплексообразования можно связать с работами [1–3], авторы которых изучали солюбилизующее действие глицирризиновой кислоты (ГК) и ее моноаммонийной соли глицирама в отношении ряда водонерастворимых фармаконов. В упомянутых работах, а также в публикациях [4, 5] была показана возможность получения водных растворов практически не растворимых в воде антибиотиков: окситетрациклина, нистатина, актиномицина С, кортистероидов гидрокортизона и преднизолона и сульфаниламидного препарата сульфазина [5]. Следует подчеркнуть, что ни в одной из этих работ не упоминается о способности ГК к образованию комплексов с фармаконами. Это положение впервые было сформулировано в ра-

боте [6], авторы которой отмечают, что именно межмолекулярные комплексы ГК и фармаконов являются новыми транспортными формами лекарственных препаратов. В последующих работах высказывалось мнение, что в водных растворах ГК при малых концентрациях за счет межмолекулярных водородных связей может образовывать циклические димерные структуры, обладающие гидрофобной полостью [7, 8]. Другой возможный механизм взаимодействия ГК с фармаконами в растворе – это 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 [9] либо исследовалось методами динамической спектроскопии ЯМР в водно-метанольных растворах [10]. Также методом ЯМР исследовалось комплексирование нифедипина и ГК, были произведены оценки констант стабильности их межмолекулярных комплексов [11]. Однако в качестве среды растворения по методическим причинам также использовались

водно-метанольные (30 %) растворы. Таким образом, в указанных исследованиях оставался открытым вопрос о молекулярном механизме комплексообразования молекул лекарственных веществ – включении в мицеллы или межмолекулярные комплексы с ГК в водных растворах, без добавок органических растворителей, которые существенно изменяют характер взаимодействий молекул фармакона и ГК.

В настоящей работе для исследования структуры водных растворов ГК, в том числе в присутствии малорастворимых лекарственных веществ, мы применили метод гелепроникающей хроматографии. Данный метод позволяет определить наличие и размеры самоассоциатов/мицелл и оценить диапазон концентраций их существования. С другой стороны, для получения твердых композиций ГК с лекарственными веществами мы использовали механохимический подход, развиваемый в ИХТТМ СО РАН [12, 13]. К его преимуществам относятся проведение операции получения в одну стадию, отсутствие жидких фаз (растворов или расплавов), возможность получения твердых дисперсий веществ, не имеющих совместной растворимости или разлагающихся при плавлении. Для сравнительной оценки прочности связывания молекул фармаконов в межмолекулярные комплексы или мицеллы ГК в водных растворах мы использовали критерий повышения растворимости изученных малорастворимых лекарственных субстанций [13], для которых была изучена фармакологическая активность.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Исходные вещества и методики экспериментов

В работе использована ГК, полученная из фармакопейного препарата глицирама по методу, описанному в работе [14]. Содержание основного вещества составляло $(97.1 \pm 1.2) \%$, т. пл. $223\text{--}224 \text{ }^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{20} +62.5^\circ$ (С 0.02; EtOH). Также использовали арабиногалактан, выделенный из лиственницы сибирской по методу, описанному в работе [15], и фармакопейный гидроксипропилкрахмал (ГЭК-200, 0.5).

1-2-(4-Изобутилфенил)-пропионовую кислоту (ибупрофен, растворимость в воде 0.030

г/л), 7-хлор-2-3-дигидро-1-мети-5-фенил-1Н-1,4-бензодиазепин-2-он (сибазон, растворимость в воде 0.050 г/л), 8-хлор-11-(4-метил-1-пиперазинил)-5Н-добензо-[b,e] [1,4]-диазепин (азалептин, растворимость в воде 0.039 г/л), 1,2-дифенил-4-н-бутил-3,5-пиразолидиндион (бутадион) квалификации “х.ч.” или фармакопейные использовали без дополнительной очистки.

Механохимическую обработку проводили в планетарной мельнице АГО-2. Режим обработки: ускорение мелющих тел 60g, масса обрабатываемой смеси 3 г, вместимость барабана 40 мл, мелющие тела – стальные шары диаметром 6 мм, загрузка 75 г. Продолжительность обработки составляла от 3 до 10 мин. При более длительной обработке происходило частичное химическое разложение образцов, в то время как при меньших временах обработки возможна недостаточная гомогенизация образца.

Для определения растворимости фармаконов механически обработанные смеси ГК/фармакон в количестве 0.4 г и навески индивидуальных веществ, эквивалентные их содержанию в указанных смесях, растворяли в 5 мл дистиллированной воды при перемешивании на магнитной мешалке (частота 600 мин^{-1}) в течение 6 и 24 ч при температуре $24 \text{ }^\circ\text{C}$. Концентрация фармакона в отобранных пробах анализировалась с помощью ВЭЖХ. Постоянные концентрации в растворах достигались за время растворения $\ll 6$ ч. Во всех случаях фармакон в растворе находился в равновесии с осадком нерастворившегося фармакона. При этом комплексобразователи полностью переходили в раствор.

Физико-химический анализ образцов

Анализы ВЭЖХ проводились на хроматографе Agilent 1200 с колонкой Zorbax Eclipse XDB-C18 (4.6×50 мм). Температура колонки $30 \text{ }^\circ\text{C}$. Детектор диодно-матричный. Метод ВЭЖХ использовался для определения растворимости фармаконов в воде из композиций комплексобразователь/фармакон. В качестве элюента использовалась система 25 % ацетонитрила + 75 % ацетатного буфера (pH 3.4), детектирование проводилось в диапазоне

254–280 нм. Концентрации исследуемых фармаконов определялись относительно их специально приготовленных спиртовых растворов.

Термический анализ исследуемых образцов проводился методом дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) с помощью прибора DSC-550 (Instrument Specialists Inc., США) в атмосфере Ar. Температурная программа 20–250 °С, скорость нагрева 5 °С/мин.

Молекулярно-массовое распределение (ММР) образцов определяли на хроматографе Agilent 1200 с гель-хроматографической колонкой PL aqul-ОН 30 (300×7.5 мм). Температура колонки 30 °С. Детектор рефрактометрический. В качестве растворителя и элюента использовали 0.02 % NaN₃, скорость потока – 1 мл/мин. Калибровку проводили по стандартам декстранов фирмы Sigma-Aldrich с молекулярными массами 1, 5, 12, 25, 80, 150, 270 и 410 кДа. Для обработки полученных результатов и расчета ММР использовали программу Agilent GPC Date Analysis (в предположении линейной зависимости lg ММ – время удерживания).

Фармакологические исследования

Работа выполнена на белых беспородных мышках массой 20–25 г и крысах линии Вистар массой 200–220 г, полученных из лаборатории экспериментальных животных Института цитологии и генетики СО РАН. Животные содержались в стандартных условиях вивария при свободном доступе к воде и стандартному гранулированному корму. Экспериментальные группы формировали по 8–10 особей одинаковой массы.

Для определения фармакологической активности использовались стандартные тесты [16].

Для изучения анальгетической активности комплексов использовали две модели экспериментальной боли – химическое раздражение “уксусные корчи” (0.75 % уксусная кислота по 0.1 мл на одно животное) и термическое раздражение “горячая пластина” (54 °С).

Наряду с положительными свойствами многие нестероидные противовоспалительные средства вызывают повреждение слизистой оболочки желудка (ульцерогенность), что значительно ограничивает их применение для

лечения воспалительных процессов. В связи с этим мы также оценили влияние эффекта комплексирования на степень изъязвления слизистой оболочки желудка, вызванную нестероидными противовоспалительными средствами. Проведены отдельные эксперименты по оценке количества язвенных поражений слизистой оболочки желудка при внутрижелудочном введении изучаемых комплексов в сравнении с индивидуальной субстанцией лекарственного вещества.

Для определения влияния комплексирования ГК с психотропными средствами на центральную нервную систему использовали тест “открытое поле”, позволяющий учитывать локомоторную и исследовательскую активность мышей, а также количество вертикальных стоек за 3 мин. Регистрация двигательных актов производилась автоматически в установке Truscan (Coulbourn Instruments, США). На модели “хлоралгидратового сна” изучали влияние комплексов на длительность снотворного эффекта хлоралгидрата. Этот тест позволяет оценить изменение седативных свойств психотропных средств при комплексировании.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программного пакета Statistica 7.0. Результаты представлены как среднее ± стандартная ошибка. О достоверности различий судили с использованием *t*-критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Гель-хроматографическое исследование водных растворов ГК

На рис. 1 представлены гель-хроматограммы водных растворов ГК. Во всех диапазонах исследованных концентраций наблюдаются пики высокомолекулярных образований с молекулярной массой, примерно равной 46–67 кДа. В то же время молекулярная масса ГК составляет 836.96 Да. Характеристики ММР приведены в табл. 1. Площади пиков линейно пропорциональны концентрациям анализируемых растворов. Расчет площадей пиков относительно известных количеств стандартов-декстранов показывает, что в них

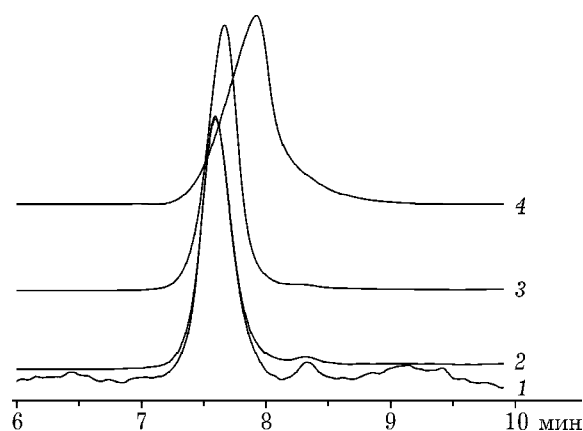


Рис. 1. Гель-хроматограммы раствора глицирризиновой кислоты. Концентрация в исследуемом растворе, мас. %: 0.001 (1), 0.01 (2), 0.1 (3), 0.5 (4).

сосредоточена практически вся масса ГК в исследуемых образцах. Таким образом, по нашему мнению, в гель-хроматограммах наблюдаются самоассоциаты ГК – мицеллы. Ранее [9] по изменению вязкости растворов ГК была оценена критическая концентрация мицеллообразования (ККМ), которая составила 0.004 мас. % (0.05 мМ). В нашем случае точное определение ККМ затруднительно: во-первых, ввиду ограниченной чувствительности рефрактометрического детектирования; во-вторых, из-за разбавления анализируемого раствора ГК в процессе его элюирования в хроматографической колонке. Однако эту величину можно оценить по времени выхода хроматографического пика и скорости элюирования. По нашим оценкам, при элюировании исследуемого раствора в колонке происходит разбавление примерно в 10 раз. Таким образом, расчетная величина ККМ составляет не более 0.0001 мас. % (0.001 мМ). В то же время, для водно-метанольных растворов ККМ равна 0.04–0.08 мас. % (0.5–1.0 мМ) [11], что

значительно превышает значение ККМ для водных сред. В разбавленных растворах (ККМ = 0.01–0.01 мас. %) наблюдается только один тип мицелл с массой, примерно равной 66 кДа, характеризующийся очень малой степенью полидисперсности ($M_w/M_n = 1.08–1.06$). С увеличением концентрации растворов ГК до 0.5 мас. % (см. рис. 1, табл. 1) масса мицелл уменьшается, увеличивается их полидисперсность, образуются мицеллы с массой, примерно равной 46 кДа. Таким образом, можно сделать вывод, что в водных растворах в диапазоне концентраций 0.0001–0.5 мас. % ГК практически полностью самоассоциирована в мицеллы, причем наиболее стабильны мицеллы с ММ ~ 66 кДа, состоящие из приблизительно 80 молекул ГК.

Композиции ГК с малорастворимыми лекарственными веществами

Механохимическим способом мы получили твердые дисперсии ГК с ибупрофеном, бутадионом, азалептином и сибазоном. Использовался массовый избыток ГК 10/1, что соответствует мольным соотношениям 2.5/1–4/1. Данные термического анализа на примере системы ГК–бутадион (рис. 2) позволяют сделать вывод о том, что при механохимической обработке происходит разупорядочение кристаллической фазы изученных фармаконов, вплоть до полной потери ее кристалличности. По нашему мнению, возможно диспергирование молекул фармакона в избыток твердой фазы ГК с образованием твердых растворов. Другие исследованные системы имеют аналогичные характеристики.

При растворении полученных дисперсий наблюдается значительное повышение водорастворимости фармаконов, что демонстри-

ТАБЛИЦА 1

Молекулярно-массовые характеристики самоассоциатов глицирризиновой кислоты (ГК) в водных растворах

Образец	Концентрация в исследуемом растворе, мас. %							
	0.001		0.01		0.1		0.5	
	t_r , мин	M_w/M_n	t_r , мин	M_w/M_n	t_r , мин	M_w/M_n	t_r , мин	M_w/M_n
Исходная ГК	7.59	77 300/73 300	7.59	77 500/74 900	7.67	73 300/70 900	7.92	49 200/54 800
ГК/ибупрофен (10 : 1, АГО 3 мин)	7.58	78 800/76 500	7.57	80 000/77 400	7.66	74 800/72 400	7.91	57 000/52 700

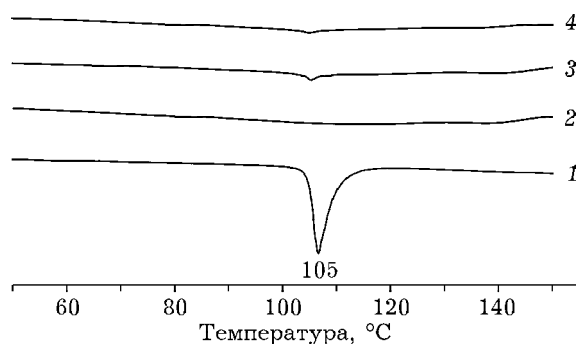


Рис. 2. Термограммы ДСК исходных бутадиона (1), ГК (2), смеси бутадиона и ГК (1 : 10) до (3) и после (4) механической обработки.

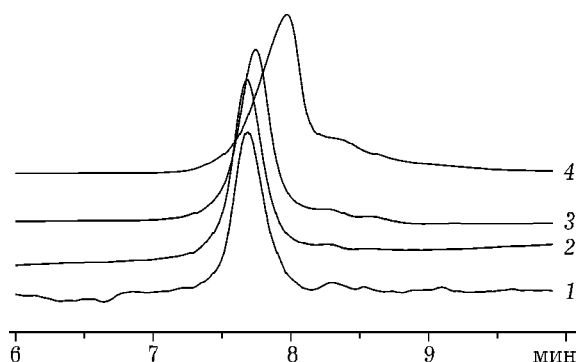


Рис. 3. Гель-хроматограммы раствора смеси ГК/ибупрофен (10 : 1). Концентрация в исследуемом растворе, мас. %: 0.001 (1), 0.01 (2), 0.1 (3), 0.5 (4).

рует высокую эффективность ГК в качестве солюбилизатора и эффективность механохимического способа получения водорастворимых твердых дисперсий. Данные о растворимости фармаконов приведены в табл. 2.

Представляет интерес сравнить эффективность ГК как солюбилизатора с ранее изученными нами полисахаридами [13, 17]. В табл. 2 на примере фармаконов сибазона и ибупрофена приведены сравнительные данные по их водным концентрациям, достигаемые за счет образования водорастворимых комплексов/ассоциатов с ГК и полисахаридами – арабиногалактаном (из лиственницы сибирской) и гидроксиэтилкрахмалом (ГЭК). Видно, что ГК более эффективен как солюбилизатор по сравнению с ГЭК, но уступает по этому параметру арабиногалактану.

Гель-хроматографическое исследование водных растворов композиций ГК–фармакон

Гель-хроматограммы водных растворов дисперсий на примере системы ГК–ибупрофен показаны на рис. 3; данные по их ММР приведены в табл. 1. Аналогичные данные получены в системах ГК–сибазон, ГК–бутадион и ГК–азалептин. Площади пиков линейно пропорциональны концентрациям анализируемых растворов. Расчет площадей пиков относительно известных количеств стандарт-декстранов показывает, что в них сосредоточена практически вся масса образцов ГК–фармакон в исследуемых образцах. Таким образом, в водных растворах композиций ГК–фармакон растворенные вещества самоассоциированы в мицеллы, стабильные в широком диапазоне концентраций, как и в рас-

ТАБЛИЦА 2

Увеличение растворимости фармаконов в воде из механохимически полученных композиций с различными комплексообразователями (массовое соотношение комплексообразователь/фармакон = 10 : 1)

Фармакон	Комплексообразователь	Растворимость фармакона, г/л	Увеличение растворимости (X)
Бутадион	Глицирризиновая кислота	>0.010*	>1.1
Азалептин	« «	0.081	2.0
Сибазон	« «	0.170	3.4
	Арабиногалактан	0.130	2.6
Ибупрофен	Глицирризиновая кислота	0.440	14.7
	Арабиногалактан	0.853	28.4
	Гидроксиэтилкрахмал	0.079	2.6

*Рассчитана по кетоформе бутадиона, не учтены енольные формы и бутадион, связанный с остатками ГК.

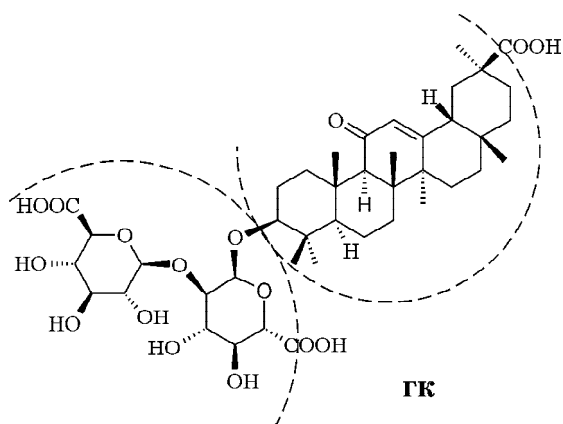


Рис. 4. Структура глицирризиновой кислоты.

творах исходной ГК. По-видимому, повышение водорастворимости малорастворимых фармаконов происходит за счет их включения в мицеллы/самоассоциаты ГК. В молекуле ГК присутствуют гидрофильный (два глюкуроновых остатка) и гидрофобный (тритерпеновый) фрагменты (рис. 4). Скорее всего, в мицелле молекулы ГК ориентированы гидрофобными фрагментами внутрь, а гидрофильными частями – на внешнюю поверхность самоассоциата. При этом молекулы фармаконов могут находиться как во внутренней гидрофобной части мицеллы, так и комплексоваться с внешними гидрофильными фрагментами. К сожалению, экспериментальные данные не позволяют сделать вывод о тонких механизмах взаимодействия молекул фармаконов с самоассоциатами ГК. В целом, ММ мицелл композиций ГК с фармаконами во всем диапазоне исследованных концентраций превышают ММ в водных растворах ГК на 5–7%. Полученные данные обосновывают предположение о возможности включения молекул фармаконов в мицеллы ГК. Также возможно замещение части молекул ГК при общем увеличении размеров мицелл. По мере увеличения концентрации растворов отличия в размерах мицелл также возрастают. Уменьшение различий в ММ при разбавлении может быть связано с тем, что в процессе гель-фильтрационного хроматографирования разбавленных растворов возможен “выход” молекул фармаконов из мицеллы ГК. При этом они элюируются с существенно разными скоростями и должны проявляться в хромато-

граммах как индивидуальные вещества [18]. В любом случае, для уточнения характера взаимодействий фармакон–ГК необходимы дальнейшие исследования.

Фармакологические свойства комплексов ГК–фармакон

Изучение анальгетической активности при комплексировании ГК с ибупрофеном и бутадионом. На двух моделях экспериментальной боли – химического раздражения “уксусные корчи” и термического раздражения “горячая пластина” (54 °С) – исследована анальгетическая активность композиций ГК с ибупрофеном, бутадионом с соотношением масс 10 : 1, что соответствует мольному соотношению 4 : 1 (табл. 3).

Как видно из данных табл. 3, комплексование нестероидного противовоспалительного средства ибупрофена с ГК механохимическим способом способствует снижению дозы в 10 раз с сохранением высокой анальгетической активности, но только для модели химического раздражения брюшины. Этот факт указывает также на сохранение противовоспалительного действия данного фармакона в комплексе.

В случае другого нестероидного противовоспалительного средства – бутадиона – комплексование не привело к снижению дозы (см. табл. 3), а следовательно, и к повышению анальгетической активности, в отличие от ибупрофена. Фармакологические данные коррелируют с изменениями растворимости этих фармаконов при комплексировании с ГК (см. табл. 2). Вместе с тем, оценка язвенного поражения под влиянием индивидуально введенного бутадиона и в виде композиции с ГК показала, что его комплексование способствует защите слизистой оболочки желудка от повреждений. Так, при пероральном введении бутадиона в дозах 200 и 20 мг/кг количество язвенных поражений составило 54.0 ± 1.7 и 5.0 ± 0.9 соответственно, в то время как при введении композиции ГК/бутадион (10 : 1) язвенных поражений не зафиксировано.

Фармакологические свойства при комплексировании ГК с сибазоном и азалептином. При исследовании эффекта комплексования исследуемых лекарственных веществ

ТАБЛИЦА 3

Анальгетическая активность композиций ГК/ибупрофен и ГК/бутадион в тестах “горячая пластина” и “уксусные корчи” (пероральное введение)

Агент	Доза, мг/кг	“Горячая пластина”, с	“Уксусные корчи”, количество
Контроль		26.2±2.9	5.1±1.1
ГК/ибупрофен (10 : 1)	200	13.5±1.0*	2.4±0.9*
Ибупрофен	200	18.0±2.6*	0.4±0.2*
Контроль		18.6±0.9	4.3±1.1
ГК/бутадион (10 : 1)	120	11.4±0.8	6.4±1.0
Бутадион	12	15.0±0.7	6.8±0.9

Примечание. Доза контроля составляла 0.2 мл/10 г.

* $p < 0.05$ относительно контроля.

с арабиногалактаном было показано, что улучшаются фармакологические свойства препаратов, снижается доза, а следовательно, и побочные эффекты [13, 19]. В связи с этим представляло интерес продолжить сравнительные исследования комплексирования ГК с психотропными средствами (табл. 4, 5).

Установлено (см. табл. 4), что комплексирование сибазона с ГК способствует восстановлению всех показателей двигательной активности до нормы, что связано со стимулирующим действием ГК [20].

На примере комплексирования с азалептином показано другое влияние на свойства

ТАБЛИЦА 4

Влияние комплексов конъюгации глицирризиновой кислоты (ГК) с сибазоном и азалептином (1 : 10) на показатели двигательной активности в тесте “открытое поле” (пероральное введение)

Группа	Доза, мг/кг	А	Б	В	Г	Д	Е	Ж	З
Контроль		14.3±2.1	98.3±3.4	21.8±3.5	155.5±16.3	1.3±0.2	3.0±0.6	3.3±0.6	0.0±0.0
Сибазон	2.5	10.3±1.3	107.0±2.1	20.9±2.9	233.0±26.2*	3.2±0.3	7.0±0.8	8.0±0.9	2.9±0.7
ГК/сибазон	2.5	16.9±2.4	93.7±5.4	26.3±5.4	161.3±23.6	2.4±0.8	3.6±0.8	3.8±0.8	0.0±0.0
Азалептин	25	14.7±1.1	80.1±4.5*	39.8±4.5*	103.5±13.5*	0.9±0.1*	2.1±0.9	2.7±1.3	0.0±0.0
ГК/азалептин	25	12.5±1.1	82.1±8.4	37.9±8.4*	104.4±14.2*	0.8±0.1*	3.9±0.7	4.4±0.8	0.0±0.0

Примечания. 1. А – общая двигательная активность (количество актов); Б – двигательная активность, с; В – неподвижный момент (иммобильность), с; Г – дистанция движения, см; Д – скорость движения, см/с; Е – количество исследованных отверстий; Ж – время исследовательских реакций, с; З – количество вертикальных стоек. 2. Доза сибазона и азалептина в комплексах с ГК составляла 0.25 и 2.5 мг/кг соответственно.

* $p < 0.05$ относительно контроля.

ТАБЛИЦА 5

Влияние композиций конъюгации ГК/сибазон и ГК/азалептин (10 : 1) на снотворный эффект хлоралгидрата (350 мг/кг, внутривенно)

Агент	Доза, мг/кг	Время засыпания, мин	Длительность сна, мин
Контроль		4.4±0.2	74.0±3.7
Сибазон	2.5	4.3±0.2	94.0±11.8
ГК/сибазон	2.5	3.8±0.3	74.0±3.7
ГК/сибазон	25	3.5±0.2	240.0±1.0
Азалептин	2.5	4.0±0.3	254.2±16.8
Азалептин	25	3.8±0.3	300.0±1.7
ГК/азалептин	25	4.0±0.3	200.0±20.4

фармакона: при сниженной в 10 раз дозе полностью повторяется эффект азалептина.

Следующий тест характеризует еще одну базовую активность психотропных агентов – седативное действие (см. табл. 5). Обнаружен прямой дозозависимый эффект, проявляющийся в увеличении продолжительности снотворного действия хлоралгидрата по сравнению с сибазоном.

В случае с азалептином (см. табл. 5) комплексообразование способствовало уменьшению продолжительности снотворного эффекта по сравнению с индивидуальной субстанцией.

Неоднозначные полученные данные, по-видимому, обусловлены индивидуальными свойствами самой ГК (психостимулирующими) и ее способностью осуществлять аллостерическое взаимодействие фармакона со специфическими рецепторами.

Таким образом, комплексообразование малорастворимых фармаконов за счет включения их молекул в мицеллы с ГК в водной среде позволяет улучшить их фармакологические характеристики.

ВЫВОДЫ

В настоящей работе проведено гель-хроматографическое исследование водных растворов глицирризиновой кислоты. Разработан механохимический путь получения ее композиций с малорастворимыми лекарственными веществами, изучены характеристики их водных растворов и проведены исследования их фармакологических свойств.

1. Показано, что в водных растворах в диапазоне концентраций 0.001–0.5 мас. % глицирризиновая кислота самоассоциирована в мицеллы с ММ ~ 46–66 кДа, причем в разбавленных растворах наибольшую стабильность проявляют мицеллы с ММ ~ 61–66 кДа.

2. Путем механохимической обработки смесей компонентов получены композиции – твердые дисперсии состава глицирризиновая кислота – лекарственные вещества (ибупрофен, азалептин, сибазон, бутадиион). Показано, что водорастворимость лекарственных веществ из полученных материалов повышается примерно в 2–14.7 раза.

3. Показано, что в водных растворах смесей глицирризиновой кислоты и лекарствен-

ных веществ в диапазоне концентраций 0.001–0.5 мас. % растворенные вещества самоассоциированы в мицеллы с ММ ~ 49–69 кДа, что несколько превышает ММ мицелл исходной глицирризиновой кислоты. Сделан вывод о том, что повышение растворимости малорастворимых лекарственных веществ происходит за счет их включения в мицеллы/самоассоциаты глицирризиновой кислоты.

4. Использование изученных фармаконов в виде полученных водорастворимых композиций с глицирризиновой кислотой существенно улучшает их фармакологические характеристики. В частности, достигается снижение действующей дозы, а также нежелательных побочных эффектов. В случае с психотропными лекарственными препаратами неоднозначные полученные данные могут быть связаны с индивидуальными фармакологическими свойствами самой глицирризиновой кислоты (психостимулирующими) и ее способностью осуществлять аллостерическое взаимодействие фармакона со специфическими рецепторами.

Полученные результаты представляют интерес для создания лекарственных средств повышенной эффективности и безопасности.

Работа выполнена при финансовой поддержке программы Президиума РАН (№ 27.70) и междисциплинарной программы СО РАН (№ 9).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Soltész J., Uri J. // *Naturwissenschaften*. 1963. Vol. 50, No. 22. P. 691.
- 2 Красова Т. Г., Башура Т. С., Муравьев И. А. // *Фармация*. 1978. Т. 27, № 5. С. 32.
- 3 Старкова Н. Н. // *Науч. тр. НИИ фармации*. 1990. № 28. С. 156.
- 4 Yonezawa Y., Otsuka A. // *Chem. Abstr.* 1983. No. 185483Z. P. 98.
- 5 Sasaki Y., Mizutani K., Kasai R., Tanaka O. // *Chem. Pharm. Bull.* 1988. Vol. 36, No. 9. P. 3491.
- 6 Толстиков Г. А., Муринов Ю. И., Балтина Л. А. // *Хим.-фарм. журн.* 1990. Т. 24, № 8. С. 26.
- 7 Толстиков Г. А., Шульц Э. Э., Балтина Л. А., Толстикова Т. Г. // *Химия уст. разв.* 1997. Т. 5, № 1. С. 57.
- 8 Tolstikov G. A., Murinov Yu. I. // *Khim. Pharm. Zh. (in Russian)*. 1991. No. 3. P. 42.
- 9 Romanko T. V., Murinov Yu. I. // *Zh. Phys. Khim.* 2001. Vol. 75, No. 9. P. 1601.
- 10 Kornievskaya V. S., Kruppa A. I., Leshina T. V. // *J. Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry. Chem. Mater. Sci.* 2008. Vol. 60, Nos. 1–2. P. 123.
- 11 Polyakov N. E., Khan V. K., Taraban M. B., Leshina T. V. // *J. Phys. Chem. B.* 2008. Vol. 112. P. 4435.

- 12 Душкин А. В. // *Химия уст. разв.* 2004. Т. 12, № 3. С. 251.
- 13 Душкин А. В., Метелева Е. С., Толстикова Т. Г., Толстиков Г. А., Поляков Н. Э., Неверова Н. А., Медведева Е. Н., Бабкин В. А. // *Изв. РАН. Сер. хим.* 2008. № 6. С. 1274.
- 14 Shakhshneider T. P., Boldyrev V. V. *Reactivity of Molecular Solids*. England: John Wiley & Sons, 1999.
- 15 Медведева Е. Н., Бабкин В. А., Макаренко О. А., Николаев С. М., Хобракова В. Б., Шулунова А. М., Федорова Т. Е., Еськова Л. А. // *Химия раст. сырья.* 2004. № 4. С. 17.
- 16 *Руководство по экспериментальному (доклиническому изучению) новых фармакологических веществ*. М.: Ремедиум, 2006. С. 304.
- 17 Душкин А. В., Евсеенко В. И., Метелева Е. С., Толстикова Т. Г., Долгих М. П., Хвостов М. В. // *Тез. докл. VII Всерос. конф. с междунар. участием "Химия и медицина"*. Уфа, 6–8 апреля, 2010. С. 15.
- 18 Детерман Г. *Гель-хроматография. Гель-фильтрация. Гель-проникающая хроматография. Молекулярные сита*: Пер. с нем. М.: Мир, 1970. 252 с.
- 19 Пат. РФ 2006143081, 2008.
- 20 Толстикова Т. Г., Толстиков Г. А., Балтина Л. А. // *Докл. РАН.* 1998. Т. 358, № 4. С. 558.