

УДК 544-16;678,01;615,31

Механохимическое получение и свойства водорастворимых межмолекулярных комплексов полисахаридов и β -циклодекстрина с лекарственными веществами

А. В. ДУШКИН¹, Е. С. МЕТЕЛЕВА¹, Т. Г. ТОЛСТИКОВА², М. В. ХВОСТОВ², Г. А. ТОЛСТИКОВ²¹Институт химии твердого тела и механохимии Сибирского отделения РАН, ул. Кутателадзе, 18, Новосибирск 630128 (Россия)

E-mail: dushkin@solid.nsk.su

²Новосибирский институт органической химии Сибирского отделения РАН, проспект Академика Лаврентьева, 9, Новосибирск 630090 (Россия)

(Поступила 03.03.10)

Аннотация

Проведено сравнительное исследование условий получения и “прочности” водорастворимых межмолекулярных комплексов малорастворимых лекарственных веществ и различных полисахаридов и β -циклодекстрина. Показано существенное улучшение фармакологических характеристик полученных комплексов по сравнению с исходными лекарственными веществами.

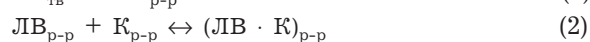
Ключевые слова: водорастворимые супрамолекулярные комплексы, арабиногалактан, β -циклодекстрин, полисахариды, фармакологические свойства, механодеструкция, малорастворимые лекарственные вещества

ВВЕДЕНИЕ

Многие лекарственные вещества (ЛВ) малорастворимы в водных растворах, что зачастую снижает их биодоступность и эффективность лекарственных средств на их основе. В связи с этим для достижения основного терапевтического действия приходится использовать повышенные дозировки ЛВ, что приводит к возрастанию вероятности нежелательных побочных эффектов. С целью улучшения растворимости в водных/физиологических средах и токсико-фармакологических свойств ЛВ часто используют способы, основанные на образовании их комплексов/конъюгатов с водорастворимыми синтетическими или природными полимерами или олигомерами [1, 2]. Ранее авторами настоящего исследования была показана возможность механохимического получения межмолекулярных комплексов растительного полисахарида арабиногалактана (АГ) – водорастворимого полисахарида лиственницы сибирской

(*Larix sibirica* Ledeb.) и лиственницы Гмелина (*Larix gmelinii* (Rupr.)) – с малорастворимыми ЛВ (индометацином, сибазоном, мезапамом и азалептином) [3]. Во всех случаях достигалось значительное повышение водорастворимости, снижение доз (до 20 раз) и токсических побочных эффектов ЛВ. Механохимический путь получения таких комплексов или твердых дисперсных систем, образующих эти комплексы при растворении в воде, имеет свое преимущество по сравнению с традиционным жидкофазным в плане “прочности” образующихся комплексов и их водорастворимости.

Процессы растворения и комплексообразования малорастворимых ЛВ можно представить как [3]



Равновесие по уравнению (2) описывается в виде

$$K_{\text{К}} = [(\text{ЛВ} \cdot \text{К})_{\text{Р-Р}}] / [\text{ЛВ}_{\text{Р-Р}}] \cdot [\text{К}_{\text{Р-Р}}] \quad (3)$$

где $\text{ЛВ}_{\text{ТВ}}$ – твердая кристаллическая фаза лекарственного вещества, находящаяся в рав-

новесии с раствором; $ЛВ_{p-p}$ – лекарственное вещество, находящееся в растворе в свободном виде; K_{p-p} – комплексообразователь в растворе в свободном виде; $(ЛВ \cdot K)_{p-p}$ – комплекс комплексообразователя и лекарственного вещества в растворе; K_k – константа образования межмолекулярного комплекса.

Величина $[ЛВ_{p-p}]$ соответствует равновесному (термодинамическому) значению растворимости без комплексообразователя. При комплексообразовании общая концентрация ЛВ в растворе ($C_{ЛВ}$) будет определяться как сумма концентраций свободного ЛВ и ЛВ, находящегося в составе комплексов:

$$C_{ЛВ} = [ЛВ_{p-p}] + [(ЛВ \cdot K)_{p-p}] \quad (4)$$

Таким образом, увеличение растворимости ЛВ в растворе (X) в присутствии комплексообразователя рассчитывается по формуле

$$X = C_{ЛВ}/[ЛВ_{p-p}] = 1 + K_k \cdot [K_{p-p}] \quad (5)$$

По нашему мнению, величину X удобно использовать для характеристики “прочности” межмолекулярных водорастворимых комплексов ЛВ с различными водорастворимыми полимерами.

В настоящей работе мы провели сравнительное исследование эффективности различных условий механохимического синтеза и использования различных комплексообразователей – арабиногалактана, фибрегама, пектина, гидроксипропилкрахмала, декстранов 10, 40, 70, а также β -циклодекстрина. Все эти комплексообразователи разрешены для использования в пищевой или фармацевтической промышленности. При этом в качестве эталона выбран β -циклодекстрин, широко применяющийся в фармацевтической промышленности именно в целях повышения растворимости малорастворимых ЛВ. Использовали два режима механической обработки: интенсивный (в планетарной лабораторной мельнице) и более “мягкий” (в ротационной шаровой мельнице). Интенсивный режим более популярен в лабораторных исследованиях по механохимической модификации лекарств [4] и позволяет производить смешение компонентов на “молекулярном” уровне, однако в этом случае возможна частичная деструкция обрабатываемых веществ. Кроме того, весьма проблематично масштабирование таких высокоинтенсивных механохимических процессов. Вследствие этого мы также применили малоинтенсивные механохимические

воздействия, реализующиеся в обычной ротационной шаровой мельнице. Ранее нами было показано [5], что такой вид обработки позволяет получать твердые дисперсные системы компонентов – композитные агрегаты ультратонких дисперсных частиц, при гидратации которых происходит взаимодействие обрабатываемых веществ. Это позволяет снизить энергонапряженность процесса механической обработки и обеспечить возможность его масштабирования на проточные промышленные мельницы.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Исходные вещества и методики экспериментов

Нами использовался арабиногалактан (АГ), выделенный из лиственницы сибирской по методу [6], сертифицированный по ТУ 9363-015-39094141-03, зарегистрированный как сырье для производства биологически активной добавки (БАД) под торговым названием “Фибролар” и дополнительно очищенный пересаживанием в этанол. Содержание основного вещества в продукте превышало 99.5 %, влажность – 0.01 %, содержание фенольных примесей (флавоноидов) – 0.15 %. Кроме того, использовался фибрегам (гликопротеин из камеди акации, макромолекулы которого на 95–99 % состоят из арабиногалактана и 1–5 % протеинов) производства СНИ (Франция), фармакопейные β -циклодекстрины, цитрусовый пектин, декстраны 10, 40, 70 и гидроксипропилкрахмал (ГЭК).

Реагенты: 1-2-(4-изобутилфенил)-пропионовую кислоту (ибупрофен, растворимость в воде 0.030 г/л), 1-(*para*-хлорбензоил)-5-метокси-2-метилендол-3-уксусную кислоту (индометацин, растворимость в воде 0.036 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), 7-хлор-2,3-дигидро-1-мети-5-фенил-1Н-1,4-бензодиазепин (мезапам, растворимость в воде 0.020 г/л), (8-хлор-11-(4-метил-1-пиперазинил)-5Н-добензо-[b,e],[1,4]-диазепин (азалептин, растворимость в воде 0.039 г/л), 2,6-диметил-4(2'-нитрофенил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоновой кислоты диметиловый эфир (нифедипин, растворимость в воде 0.179 г/л), 1,2-дифенил-4-*n*-бу-

тил-3,5-пиразолидиндион (бутадион), натрия 2,3-диметил-1-фенил-4-метиламинопиразолон-5-N-метансульфоната гидрат (анальгин) – квалификации “х. ч.” или фармакопейные использовали без дополнительной очистки. Также использовали субстанцию дигидрокверцетина (ДГК) “Диод-Таксифолия” (компания ОАО “Диод”), растворимость в воде 0.633 г/л.

Применялись два режима механохимической обработки:

1. “Мягкая” обработка проводилась в валковой мельница ВМ-1 с барабаном, имеющим фторопластовую футеровку. В качестве мелющих тел использовались стальные шары (марка стали ШХ-15) диаметром 15 мм, загрузка 675 г. Ускорение мелющих тел 1g (свободное падение). Вместимость барабана – 300 мл. Общая загрузка компонентов обрабатываемой смеси составляла 20 г. Продолжительность совместной механической обработки – от 1 до 24 ч.

2. Для интенсивной обработки использовали планетарную мельницу АГО-2. Режим обработки: ускорение мелющих тел – 60g, масса обрабатываемой смеси 3 г, объем барабана – 40 мл, мелющие тела – стальные шары диаметром 6 мм, загрузка 75 г. Время обработки составляло от 3 до 10 мин. При более длительной обработке происходило частичное разложение образцов, в то время как при меньших временах механоактивации возможна недостаточная гомогенизация образца.

Для определения растворимости ЛВ механически обработанные смеси комплексообразователь/ЛВ в количествах 0.4 г, а также навески индивидуальных веществ, эквивалентные их содержанию в вышеуказанных смесях, растворяли в 5 мл воды при перемешивании на магнитной мешалке (частота 600 мин⁻¹) в течение 6 и 24 ч при температуре 24 °С. Концентрация ЛВ в отобранных пробах анализировалась с помощью ВЭЖХ. Постоянные концентрации в растворах достигались за время растворения <<6 ч. Во всех случаях ЛВ в растворе находилось в равновесии с осадком нерастворившегося ЛВ. При этом комплексообразователи-полисахариды и β-циклодестрин 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 °С. Детектор диодно-матричный. Метод ВЭЖХ использовался для определения растворимости ЛВ в воде из композиций комплексообразователь/ЛВ. В качестве элюента использовалась система 25 % ацетонитрил + 75 % ацетатный буфер (рН 3.4), детектирование проводилось в диапазоне от 254 до 280 нм. Концентрации исследуемых ЛВ определялись относительно их специально приготовленных спиртовых растворов.

Рентгенофазовый анализ (РФА) полученных продуктов проводили на дифрактометре ДРОН-3 с использованием CuK_α -излучения, скорость вращения счетчика 2 град/мин.

Молекулярно-массовое распределение (ММР) образцов определяли на хроматографе Agilent 1200 с колонкой PL aquel-ОН 30, 300×7.5 мм. Температура колонки 25 °С. Детектор рефрактометрический. В качестве растворителя и элюента использовали раствор 0.1 М LiNO_3 , 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 мышцах 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 [7].

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).

Противовоспалительную активность определяли на стандартной каррагениновой (1.5 % р-р по 0.05 апоневроз) модели. Эффект оценивался по проценту снижения отека, вызванного флогогеном.

Наряду с положительными свойствами многие нестероидные противовоспалительные средства вызывают повреждение слизистой оболочки желудка (язвенногенность), что значительно ограничивает их применение для лечения воспалительных процессов. Нами проведена оценка влияния эффекта комплексообразования на степень изъязвления слизи-

той оболочки желудка, вызванного нестероидными противовоспалительными средствами. С этой целью проведены отдельные эксперименты по оценке количества язвенных поражений слизистой оболочки желудка при внутрижелудочном введении изучаемых комплексов в сравнении с индивидуальной субстанцией лекарственного вещества.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Комплексы АГ–ЛВ. Зависимость от условий механохимического получения

Данные по изменению растворимости ЛВ из смесей с арабиногалактаном приведены в табл. 1. Во всех исследованных случаях имеет место значительное повышение растворимости малорастворимых ЛВ, что демонстри-

ТАБЛИЦА 1

Увеличение растворимости лекарственных веществ (ЛВ) в воде из композиций с арабиногалактаном (арабиногалактан/ЛВ = 10/1), механически активированных в различных условиях

ЛВ	Способ получения*	Растворимость ($C_{ЛВ}$), г/л	Увеличение растворимости (X)
Сибазон	Без механоактивации	0.058	1.2
	АГО-2	0.130	2.6
	ВМ-1	2.408	48.2
Индометацин	Без механоактивации	0.044	1.1
	АГО-2	0.144	4.0
	ВМ-1	1.587	39.7
Мезапам	Без механоактивации	0.097	4.9
	АГО-2	0.215	10.8
	ВМ-1	2.812	140.6
Азалептин	Без механоактивации	0.174	4.4
	АГО-2	0.656	16.4
	ВМ-1	4.317	107.9
Нифедипин	Без механоактивации	0.322	1.8
	АГО-2	1.234	6.9
	ВМ-1	2.457	13.7
ДГК	Без механоактивации	1.030	1.6
	АГО-2	2.850	4.5
	ВМ-1	3.751	5.9
Ибупрофен	Без механоактивации	0.036	1.2
	ВМ-1	0.853	28.4

* Без механоактивации – смеси порошков исходных веществ, не подвергшихся механической обработке; АГО-2 – интенсивный режим механической обработки в планетарной мельнице АГО-2; ВМ-1 – “мягкий” режим механической обработки в ротационной шаровой мельнице ВМ-1.

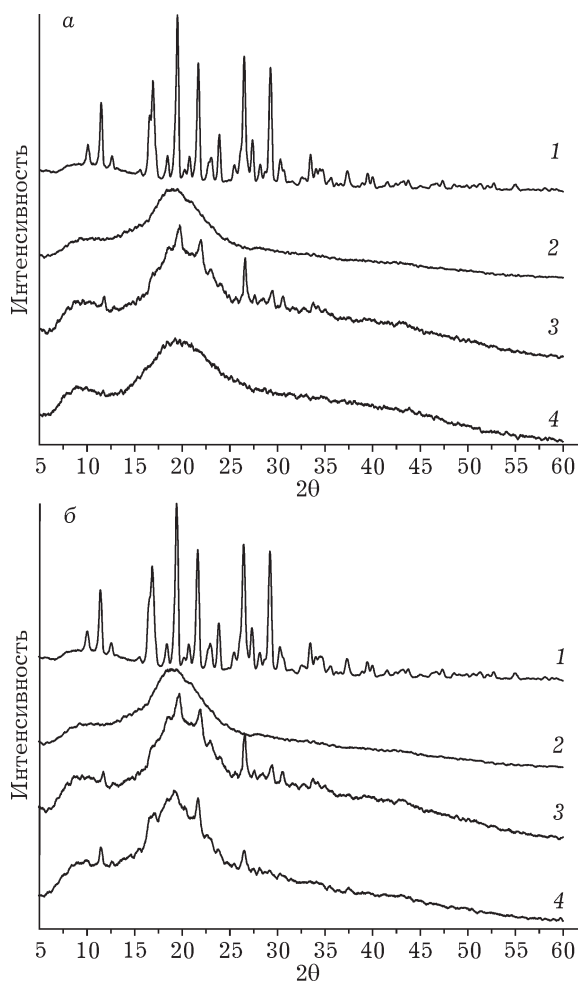


Рис. 1. Рентгенограммы исходных индометацина (1), арабиногалактана (2), смеси индометацина и арабиногалактана (1 : 10) до (3) и после (4) механической обработки: а – АГО-2, время обработки 10 мин; б – ВМ-1, 2 ч.

рует высокую эффективность АГ в качестве комплексообразователя. 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.

Исследованы рентгеновские дифрактограммы полученных порошкообразных смесей АГ–ЛВ. Полученные результаты рентгенофазового анализа проиллюстрированы на примере системы индометацин–АГ (рис. 1). Другие исследованные системы (см. табл. 1) имеют аналогичные характеристики.

Механическая обработка исходных лекарственных субстанций, а также АГ не приводит к значимым изменениям их рентгенограмм.

В то же время такие изменения наблюдаются при механической обработке смесей всех исследованных ЛВ с АГ. Во всех случаях в необработанных смесях присутствуют характерные для кристаллических фаз ЛВ рефлексы рентгенограмм и фазовый переход плавления в термограммах, которые исчезают после механической обработки в мельнице АГО-2. Из этих данных следует, что в механически обработанной смеси исчезают характерные следы кристаллической фазы исследованных ЛВ. Очевидно, происходит либо полное разупорядочение твердой фазы ЛВ, либо молекулярное диспергирование ЛВ в избыток твердой фазы АГ с образованием твердых раствора или межмолекулярных комплексов. Механическая обработка смеси АГ и ЛВ в валковой мельнице ВМ-1 приводит к менее существенным изменениям их рентгенограмм и термограмм ДСК. Наблюдается только относительно небольшое уменьшение интенсивности и уширение рефлексов кристаллических фаз ЛВ. По-видимому, происходит только частичная разупорядоченность кристаллической структуры ЛВ. Таким образом, в результате “мягкой” механохимической обработки формируется твердая дисперсная система компонентов, состоящая из измельченных, частично разупорядоченных кристаллических частиц ЛВ и аморфизованных частиц арабиногалактана.

Молекулярно-массовые характеристики арабиногалактана до и после механохимической обработки в различных условиях

Как видно из данных табл. 1, растворимость ЛВ из дисперсий с АГ существенно зависит от способа механохимической обработки. По нашему мнению, для обоснования выбора режимов механической обработки необходимо учитывать возможные превращения макромолекул полисахаридов. Как известно, макромолекулы полимеров в условиях интенсивных механических воздействий могут подвергаться частичной деструкции, сопровождающейся уменьшением молекулярной массы. Для изучения этого явления в исследуемых системах мы применили метод гель-фильтрационной хроматографии (рис. 2). Рас-

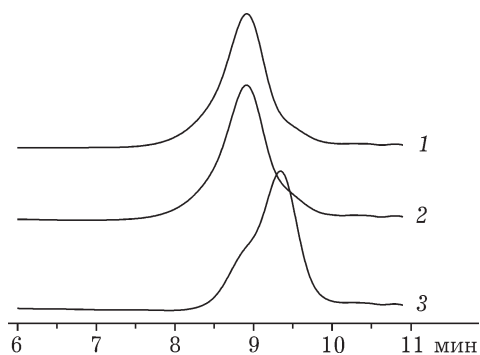


Рис. 2. Гель-хроматограммы 0.02 мас. % раствора арабиногалактана: 1 – исходный; 2, 3 – после обработки в мельницах ВМ-1 (2 ч) и АГО-2 (10 мин) соответственно. Элюент – р-р 0.1 М LiNO₃.

четные данные молекулярно-массовых распределений приведены в табл. 2.

Из этих результатов следует, что при использовании интенсивного (“жесткого”) режима механической обработки (мельница АГО-2) происходит значительное снижение молекулярной массы макромолекул АГ. Фактически, согласно полученным хроматограммам, его макромолекулы с ММ ~ 17.5 кДа “разбиваются” на два практически равных осколка с ММ ~ 8 кДа. Интересно отметить, что подобное явление наблюдается при химической деструкции АГ из канадской лиственницы [8]. По нашему мнению, именно это явление может объяснить различия в растворимости ЛВ и, соответственно, в прочности комплексообразования. По-видимому, нативные мак-

ромолекулы АГ образуют более “прочные” комплексы с молекулами ЛВ, чем макромолекулы, являющиеся продуктом механохимической деструкции. С точки зрения использования изученных дисперсий в составе БАД и лекарственных средств, в технологических процессах их приготовления желательно избегать заметного изменения молекулярно-массовых характеристик полимерных материалов, так как в противном случае могут потребоваться дополнительные испытания и стандартизация продуктов. Вследствие этого, на основании совокупности полученных данных для получения водорастворимых дисперсий ЛВ–АГ целесообразно использовать преимущественно “мягкий” режим механической обработки.

Комплексы лекарственных веществ с различными полисахаридами и β-циклодекстрином

Для сравнительной оценки возможностей использования других, отличных от АГ, олиго- и полисахаридов для получения межмолекулярных комплексов малорастворимых ЛВ мы исследовали олигосахарид β-циклодекстрин ($M_w = 1135$ Да) и полисахариды – пектин ($M_w = 38$ кДа), фибрегам ($M_w = 526$ кДа), декстраны ($M_w = 10, 40, 70$ кДа) и гидроксипроксиэтилкрахмал ($M_w = 180$ кДа). Данные по изменению растворимости ЛВ из смесей с указанными поли- и олигосахаридами приведены в табл. 3.

ТАБЛИЦА 2

Молекулярно-массовые характеристики образцов арабиногалактана (АГ) до и после механохимической обработки

Параметр	Способ получения АГ		
	Исходный	ВМ-1 (2 ч)	АГО-2 (10 мин)
t_1	8.9	8.9	9.0
M_w/M_n	17 515/14 070	17 230/13 790	15 930/15 900
S	163 443	165 129	35 367
t_2			9.3
M_w/M_n			8150/7740
S			120 397
ΣS	163 443	165 129	155 764

Примечание. t_1, t_2 – время выхода пика; M_w – среднемассовая молекулярная масса; M_n – среднечисловая молекулярная масса; S – площадь пика, отн. ед.; ΣS – сумма площадей всех пиков на хроматограмме.

ТАБЛИЦА 3

Увеличение растворимости лекарственных веществ (ЛВ) в воде из композиций с различными полисахаридами и β -циклодекстрином в соотношении 10/1

Состав образца	Растворимость ЛВ, г/л	Увеличение растворимости
АГО-2*		
β -Циклодекстрин/сибазон	0.090	1.8
β -Циклодекстрин/мезапам	0.092	4.6
β -Циклодекстрин/азалептин	0.604	15.1
β -Циклодекстрин/индометацин	0.096	2.4
Пектин/мезапам	1.542	77.1
Пектин/сибазон	0.711	14.2
Пектин/азалептин	1.632	40.8
Фибрегам/ДГК	4.491	4.4
ВМ-1**		
Фибрегам/ДГК	5.550	8.8
Декстран 10/сибазон	0.094	1.9
Декстран 40/сибазон	0.096	1.9
Декстран 70/сибазон	0.059	1.2
ГЭК/азалептин	0.222	5.4
ГЭК/сибазон	0.075	1.5
ГЭК/мезапам	0.042	2.0
ГЭК/индометацин	0.525	13.5
ГЭК/ДГК	1.972	2.3
ГЭК/ибупрофен	0.079	2.6

* Интенсивный режим механической обработке в планетарной мельнице АГО-2.

** “Мягкий” режим механической обработке в ротационной шаровой мельнице ВМ-1.

Во всех исследованных случаях имеет место 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 мезапамом и азалептином комплексообразование осуществляется, наиболее вероятно, за счет кислотно-основных взаимодействий, что объясняет относительно высокую “прочность” связывания. Однако в остальных комплексообразователях не содержатся кислотно-основные функциональные группы, поэтому здесь наиболее вероятен механизм взаимодействия за счет образования водородных связей “ЛВ – молекула комплексообразователя”. Во всех описанных примерах механохимическая обработка смесей также значительно повышает прочность связывания ЛВ. По мнению авторов, это явление связано с отличием в динамике рас-

творения смесей. При гидратации механохимически синтезированных твердых дисперсных систем происходит одновременный переход в раствор всех компонентов смесей ЛВ – комплексообразователь. Таким образом, в условиях эксперимента сначала образуется пересыщенный раствор ЛВ, а затем быстрое образование межмолекулярных комплексов. При растворении смесей, не подвергшихся механохимической обработке, динамика растворения иная: сначала быстро растворяется комплексообразователь, а затем медленно, до достижения концентрации насыщения, растворяются кристаллические частицы ЛВ. При этом скорости образования межмолекулярных комплексов и их “прочность” различаются. Описанное явление представляет значительный интерес с точки зрения управления механизмами межмолекулярных взаимодействий, а также выбора технологических процессов получения описанных твердых дис-

персных систем и требует дальнейших исследований.

Конкретный выбор комплексообразователя для разработки новых лекарственных средств и БАД зависит не только от прочности водорастворимых комплексов, но и от ряда других параметров, таких как биологическая активность комплексообразователя, его стоимость, степень чистоты, наличие соответствующих сертификационных документов и т. д. По нашему мнению, все исследованные полисахариды могут использоваться для увеличения растворимости малорастворимых биологически активных веществ наряду с популярным комплексообразователем β -циклодекстрином, который был включен в наше исследование в качестве эталона. Однако использование АГ позволяет достичь наибольшей водорастворимости ЛВ, а в большинстве случаев – значительно усилить их фармакологическую активность.

Фармакологические свойства полученных межмолекулярных комплексов

В данной статье представлены результаты фармакологических исследований, подтверждающие влияние эффекта комплексообразования фармаконов (ЛВ) водорастворимыми полисахаридами на базовые свойства ЛВ.

Объектами исследований служили нестероидные противовоспалительные средства (бутадион), ненаркотические анальгетики (ибупрофен и анальгин). В первой серии экспериментов на двух моделях экспериментальной боли (химического раздражения “уксусные корчи” и термического раздражения “горячая пластина”) была изучена анальгетическая активность комплекса ГЭК с ибупрофеном в массовом соотношении 10 : 1, что соответствует молярному соотношению 4 : 1. Доза ибупрофена в комплексе составила 20 мг/кг. Для корректности эксперимента был протестирован и сам ГЭК. Эталонном сравнения служил ибупрофен, введенный в дозе 200 мг/кг. Все агенты вводили внутривентриально за 1 ч до воспроизведения моделей.

Во второй серии оценивалась противовоспалительная активность бутадиона на стандартной каррагениновой (1.5 % р-р по 0.05 апоневроз) модели. Для корректности экспе-

римента бутадион вводился внутривентриально в тех дозах, в которых он содержался в комплексах (табл. 4).

Как видно из данных табл. 4, использование в качестве комплексообразующего агента ГЭК способствовало десятикратному снижению дозы ибупрофена с сохранением высокой анальгетической активности только на модели висцеральной боли “уксусные корчи”. Сам ГЭК, в отличие от ибупрофена, проявил достоверную анальгетическую активность на обеих моделях.

В следующей серии экспериментов по вышеприведенному дизайну было изучено анальгетическое действие комплексов растительного полисахарида АГ с нестероидными противовоспалительными средствами и ненаркотическими анальгетиками (ибупрофеном, анальгином и бутадионом) разного механизма действия.

Данные по обезболивающей активности комплексов с ибупрофеном, бутадионом и анальгином представлены в табл. 4.

Видно, что комплексы с ибупрофеном при сниженной дозе фармакона (в 10 раз) проявляют достаточно высокую анальгетическую активность только на модели висцеральной боли.

Введение бутадиона в виде комплекса, где содержание фармакона также снижено в 10 раз, способствовало проявлению анальгетической активности не только на модели химического раздражения, но и при термическом воздействии, что может расширить область его применения в качестве анальгетического средства (см. табл. 4). Примечательным для этого ЛВ оказалось то, что его комплексообразование привело к нивелированию одного из базовых эффектов (противовоспалительного).

Анальгин занимает особое место в ряду исследованных фармаконов за счет своей высокой водорастворимости. Вследствие этого невозможно получить доказательства его комплексообразования с полисахаридами на основе повышения его водорастворимости, в отличие от других фармаконов. Однако проведенные (по аналогии с [3]) исследования ЯМР-релаксации водных растворов механохимически полученных твердых дисперсий с АГ (Н. Э. Поляков, ИХКиГ СО РАН), указывают на наличие межмолекулярных комплексов молекул анальгина и АГ. По данным табл. 5, в случае комплексообразования анальгина с АГ при снижении дозы (в 10 раз) высокая анальге-

ТАБЛИЦА 4

Анальгетическая активность комплексов лекарственных веществ

Комплекс	Горячая пластина, с	<i>P</i>	Укусные корчи, кол-во	<i>P</i>
Гидроксиэтилкрахмал (ГЭК)/ибупрофен				
Контроль H ₂ O, 0.2 мл/10 г per os	12.7±0.9		7.1±1.2	
Ибупрофен, 200 мг/кг per os	10±0.6	<0.05	0.75±0.4	<0.004*
ГЭК/ибупрофен (10 : 1), 200 мг/кг per os	12.5±1.4	<0.9	0.6±0.26	<0.001*
ГЭК, 180 мг/кг per os	9.75±0.5	<0.05*	2.7±0.9	<0.02*
Арабиногалактан/ибупрофен				
Контроль H ₂ O, 0.2 мл/10 г per os	26.6±2.5		4.25±0.94	
Арабин/ибупрофен (10 : 1), 200 мг/кг per os	23.5±2.4	–	0.75±0.01	<0.05
Ибупрофен, 200 мг/кг per os	19.5±2.45	–	1.5±0.03	<0.05
Арабиногалактан/анальгин				
Контроль H ₂ O, 0.2 мл/10 г per os	26.2±2.95		5.12±1.14	
Арабин/анальгин (10 : 1), 50 мг/кг per os	32.5±3.7	–	1.75±0.08	<0.004*
Анальгин, 50 мг/кг per os	30.4±3.2	–	0.63±0.1	<0.004*
Анальгин, 5 мг/кг per os	17.7±2.3	<0.02*	4.25±0.75	<0.56
Арабиногалактан/бутадион				
Контроль H ₂ O, 0.2 мл/10 г per os	33.4±3.0		4.9±1.4	
Арабиногалактан/бутадион (10 : 1), 120 мг/кг per os	42.2±5.2	<0.05	2.0±0.09	<0.05
Бутадион, 12 мг/кг per os	11.4±0.8	–	4.25±0.5	–

**P* < 0.05 относительно контроля.

ТАБЛИЦА 5

Противовоспалительная активность комплексов арабиногалактан/бутадион (10 : 1) на модели каррагининового отека

Контроль (каррагинин)	Бутадион, 50 мг/кг	Комплекс, 100 мг/кг	Контроль	Бутадион, 30 мг/кг	Комплекс, 300 мг/кг	500 мг/кг
72.2±5.3	49.7±4.0*	70.9±4.8	58.3±5.4	40.8±4.7*	36.4±5.5*	53.9±2.5

* *P* < 0.05 относительно контроля

тическая активность сохранилась на двух моделях экспериментальной боли.

Комплексирование фармаконов АГ, ГЭК подтвердило наличие у полисахаридов ранее открытого “эффекта клатрирования

фармаконов” – снижения действующей дозы ЛВ с сохранением высокой базовой активности, а следовательно, и уменьшения степени выраженности побочных эффектов [9, 10].

ВЫВОДЫ

В настоящей работе проведено сравнительное исследование условий получения и “прочности” водорастворимых межмолекулярных комплексов малорастворимых лекарственных веществ и различных полисахаридов и β -циклодекстрина, а также показано влияние комплексобразования на фармакологические свойства некоторых ЛВ. На основании полученных результатов сделаны следующие выводы.

1. Показано, что механохимический путь получения твердых дисперсных систем ЛВ-комплексобразователь позволяет достигать наибольшей “прочности” межмолекулярных комплексов. При этом механическая обработка должна проводиться в “мягких” условиях, исключающих деструкцию макромолекул полисахаридов. Дополнительное преимущество такого режима механической обработки заключается в возможности его масштабирования на промышленные проточные мельницы.

2. Использование арабиногалактана – водорастворимого полисахарида лиственницы сибирской (*Larix sibirica* Ledeb.) и лиственницы Гмелина (*Larix gmelinii* (Rupr.)) – в качестве комплексобразователя позволяет достигать наибольшей водорастворимости ЛВ по сравнению с другими исследованными поли- и олигосахаридами. К преимуществам АГ дополнительно относится уникальная практически неограниченная сырьевая база на территории РФ и наличие промышленных технологий его выделения и очистки [11, 12].

3. Комплексообразование лекарственных веществ (фармаконов) с полисахаридами так же, как и в случае комплексообразования с растительными гликозидами, способствует су-

щественному (в 10 раз) снижению действующей дозы, а следовательно, и уменьшению нежелательных побочных эффектов и повышению растворимости ЛВ.

Полученные результаты открывают перспективы создания технологии 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 Nokhodchi A. // J. Pharm. Pharmaceut. Sci. 2005. Vol. 8, No. 1. P. 18–25.
- 2 Штильман М. И. // Сорос. образов. журн. 1998. Т. 5. С. 48–53.
- 3 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. 1274–1282.
- 4 Дубинская А. М. // Усп. химии. 1999. Т. 68, № 8. С. 708–724.
- 5 Душкин А. В. // Химия уст. разв. 2004. Т. 12, № 3. С. 251–274.
- 6 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. 17–23.
- 7 Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. В. П. Фисенко. М.: Минздрав РФ, ЗАО “ИИА “Ремедиум”, 2000. С. 304.
- 8 Prescott J. H., Enriquez P., Jung C., Menz E., Groman Ernest V. // Carbohydrate Res. 1995. No. 278. P. 113–128.
- 9 Толстикова Т. Г., Толстиков А. Г., Толстиков Г. А. // Вестн. РАН. 2007. Т. 77, № 10. С. 867–874.
- 10 Толстиков Г. А., Балтина Л. А., Гранкина В. П., Кондратенко Р. М., Толстикова Т. Г. Солодка. Биоразнообразии. Химия. Применение в медицине. Новосибирск: Академическое изд-во “ГЕО”, 2007. С. 311.
- 11 Медведева Е. Н., Бабкин В. А., Остроухова Л. А. // Химия раст. сырья. 2003. № 1. С. 27–37.
- 12 Медведева С. А., Александрова Г. П., Дубровина В. И., Четверикова Т. Д., Гриценко Л. А., Красникова И. М., Феоктистова Л. П., Тюкавкина Н. А. // Butlerov Commun. 2002. No. 7. P. 45–49.