На правах рукописи

МЕТЕЛЕВА ЕЛИЗАВЕТА СЕРГЕЕВНА

МЕХАНОХИМИЧЕСКОЕ ПОЛУЧЕНИЕ И СВОЙСТВА КОМПОЗИЦИЙ ПОЛИСАХАРИДОВ И МАЛОРАСТВОРИМЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

02.00.21 – Химия твердого тела

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Новосибирск - 2010

Работа выполнена в Учреждении Российской академии наук
Институте химии твердого тела и механохимии Сибирского отделения РАН

Научный руководитель:
доктор химических наук, старший научный сотрудник,
зав. группой Душкин Александр Валерьевич

Официальные оппоненты:
кандидат химических наук, доцент Политов Анатолий Александрович
(Учреждение Российской академии наук Институт химии твёрдого тела и механохимии Сибирского отделения РАН)

доктор химических наук, профессор Салахутдинов Нариман Фаридович
(Учреждение Российской академии наук Новосибирский институт органической химии им. Н.Н.Ворожцова Сибирского отделения РАН)

Ведущая организация:
Учреждение Российской академии наук Институт синтетических полимерных материалов им. Н.С.Ениколопова (г.Москва)

Защита состоится « 22 » декабря 2010 г. в 10-00 часов
на заседании диссертационного совета Д 003.04401
при Учреждении Российской академии наук Институте химии твердого тела и механохимии Сибирского отделения РАН по адресу:
630128, Новосибирск, ул.Кутателадзе, 18 (факс 383-332-2847)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке
Учреждения Российской академии наук
Института химии твёрдого тела и механохимии Сибирского отделения РАН

Автореферат разослан « » ноября 2010г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
кандидат химических наук Шахтшнейдер Т.П.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Замещение импорта лекарственных средств препаратами отечественного производства признано приоритетом государственной политики РФ по развитию национальной фармацевтической промышленности. При этом важным направлением является создание новых лекарственных средств на основе уже применяющихся лекарственных субстанций, с целью улучшения их фармакологических профилей. Учитывая, что многие лекарственные вещества обладают низкой биодоступностью из-за недостаточной растворимости в водных растворах, для повышения эффективности и безопасности лекарственных средств на их основе необходимо добиться увеличения их растворимости и скорости растворения. Для решения этих задач часто используют способы, основанные на образовании аддуктов/комплексов лекарственных веществ с водорастворимыми синтетическими или природными полимерами, или олигомерами. Эти материалы получают с использованием жидкофазных технологий – из растворов или расплавов, что имеет существенные ограничения, связанные с термической стабильностью и совместной растворимостью веществ.

В ИХТТМ СО РАН, благодаря развитию методов химии твердого тела, успешно разрабатывается механохимический подход для твердофазного синтеза органических соединений и получения быстрорастворимых композиций для фармации, обладающий преимуществами по сравнению с традиционными жидкофазными процессами. В этом направлении весьма перспективно исследование механохимически полученных композиций лекарственных веществ (ЛВ) с природными полисахаридами и родственными соединениями. При их механохимическом получении возможен довольно широкий спектр физико-химических взаимодействий веществ – образование химических ковалентных и ионных связей, межмолекулярных/супрамолекулярных комплексов, фазовые трансформации, изменение степени кристалличности и пр. Это позволяет в широких пределах варьировать свойства получаемых материалов для достижения желательных характеристик.

Среди разнообразия природных полисахаридов и растительных гликозидов наибольший интерес представляют уже использующиеся в медицинской и пищевой промышленность хитозан, арабиногалактан (из лиственницы Сибирской и Гмелина), фибрегам (из камеди акации), декстраны (10, 30 и 70 кДа), гидроксиэтилкрахмал (200/0,5), а также глицирризиновая кислота.

Цель работы: механохимическое получение и исследование композиций малорастворимых лекарственных веществ с природными и биосинтетическими полисахаридами, растительным гликозидом - глицирризиновой кислотой с целью модификации характеристик водорастворимости лекарственных веществ.

Задачи исследования. Для достижения поставленной цели решались следующие задачи:

- исследование твёрдофазных механохимических взаимодействий хитозана с органическими кислотами – малорастворимыми лекарственными веществами;
- механохимическое получение композиций арабиногалактана с малорастворимыми лекарственными веществами и исследование свойств их твердых фаз;
- исследование межмолекулярных взаимодействий макромолекул арабиногалактана, глицирризиновой кислоты с молекулами малорастворимых лекарственных веществ в водных растворах полученных композиций;
- исследование влияния условий механохимической обработки на свойства композиций и прочность образующихся межмолекулярных комплексов в их растворах;
- исследование механохимических превращений макромолекул полисахаридов в результате механохимической обработки;
- сравнение различных полисахаридов, бета-циклодекстрина и глицирризиновой кислоты в качестве комплексообразователей для молекул лекарственных веществ;

Научная новизна работы.

- впервые исследованы твёрдофазные реакции хитозана с ароматическими карбоновыми кислотами, полученные продукты охарактеризованы по степени замещения/присоединения, характеру взаимодействий;
- впервые механохимическим способом получены композиции арабиногалактана, фибрегама, декстранов, гидроксиэтилкрахмала, а также глицирризиновой кислоты и малорастворимых лекарственных веществ. Обнаружено значительное (до 10^2 раз) повышение водорастворимости лекарственных веществ из полученных композиций;
- исследован характер взаимодействий макромолекул арабиногалактана и глицирризиновой кислоты с рядом малорастворимых лекарственных веществ в составе твердых композиций и в их растворах;
- изучены механохимические превращения макромолекул полисахаридов, происходящие при различных условиях механической обработки. Обоснованы предпочтительные условия получения твердых композиций;
- проведено сравнение различных полисахаридов, глицирризиновой кислоты и бета-циклодекстрина в качестве комплексообразователей с молекулами малорастворимых лекарственных веществ.
- На основании проведенных в НИОХ СО РАН токсико-фармакологических испытаний ряда полученных в настоящнй работе композиций показана возможность многократного (до 10^1-10^2 раз) снижения действующих доз лекарственных веществ при сохранении их базовой активности.
- Обоснована перспективность использования механохимического пути получения композиций малорастворимых лекарственных веществ с полисахаридами и глицирризиновой кислотой для создания лекарственных средств повышенной эффективности.

Практическая значимость работы состоит в том, что на основании исследований процессов механохимического получения и свойств композиций арабиногалактана, гидроксиэтилкрахмала, фибрегама, гликозидов с малорастворимыми лекарственными веществами разработаны лабораторные образцы лекарственных средств и БАД повышенной эффективности. Проведены токсико-фармакологические испытания полученных композиций, показана возможность многократного снижения действующих доз ЛВ с сохранением высокой базовой активности, а также уменьшение степени выраженности нежелательных побочных эффектов, характерных для исследованных ЛВ. Составы композиций, способы их получения и достигнутые фармакологические характеристики защищёны 2 патентами РФ. Также поданы 2 заявки на патенты РФ. Обоснована перспективность использования механохимически полученных композиций как основы лекарственных средств и БАД повышенной эффективности.

На защиту выносятся:

- результаты исследования механохимического синтеза производных хитозана и ароматических карбоновых кислот, в том числе лекарственных веществ;
- результаты исследования механохимического получения композиций арабиногалактана, фибрегама, декстранов, гидроксиэтилкрахмала, а также глицирризиновой кислоты и малорастворимых лекарственных веществ;
- результаты исследования характера взаимодействий макромолекул арабиногалактана и глицирризиновой кислоты с рядом малорастворимых ЛВ в составе твердых композиций и в их растворах;
- результаты сравнения различных полисахаридов, глицирризиновой кислоты и бета-циклодекстрина в качестве комплексообразователей с молекулами малорастворимых лекарственных веществ.
- результаты исследования механохимических превращений макромолекул полисахаридов, происходящих при различных условиях механической обработки. Обоснование оптимальных условий получения твердых композиций.

Апробация работы. Результаты, изложенные в диссертационной работе, докладывались и обсуждались на научных семинарах ИХТТМ СО РАН, а также на различных научных конференциях и семинарах: Второй научно-практической конференции «Исследование, разработка и применение высоких технологий в промышленности» (Санкт-Петербург, 2006); третьей всероссийской конференции молодых учёных «Фундаментальные проблемы новых технологий в 3-ем тысячелетии» (Томск, 2006); V International Conference on Mechanochemistry and Mechanical Alloying. INCOME-2006 (Novosibirsk, 2006); международной научной конференции «Химия, химическая технология и биотехнология на рубеже тысячелетий» (Томск, 2006); второй всероссийской конференции по наноматериалам «НАНО 2007» (Новосибирск, 2007); VI всероссийском научном семинаре с молодёжной научной школой «Химия и медицина» (Уфа, 2007); III всероссийской научной конференции «Новые достижения в химии и химической технологии растительного сырья» (Барнаул,

2007); всероссийской конференции «Структура и динамика молекулярных систем» (Яльчик, 2007); XI всероссийской научно-практической конференции студентов и аспирантов «Химия и химическая технология в XXI веке» (Томск, 2008); всероссийской конференции по макромолекулярной химии (Улан-Удэ, 2008); IV всероссийской конференции «Новые достижения в химии и химической технологии растительного сырья» (Барнаул, 2009); III International conference «Fundamental bases of mechanochemical technologies» (Novosibirsk, 2009); International conference «Organic nanophotonics». ICON – RUSSIA 2009 (St.Petersburg, 2009); VII всероссийской конференции с молодёжной научной школой « Химия и медицина, орхимед-2009 (Уфа, 2009); всероссийской конференции с международным участием «Химия и медицина» (Уфа, 2010), II международной конференции «Техническая химия. От теории к практике» (Пермь, 2010), конференции «Актуальные проблемы химии природных соединений» (Ташкент, 2010), Российском семинаре с международным участием «Горячие точки химии твёрдого тела: химия молекулярных кристаллов и разупорядоченных фаз (Новосибирск, 2010).

Публикации. Результаты диссертации представлены в 10 статьях, опубликованных в российских и зарубежных научных журналах, 36 трудах и материалах Всероссийских и Международных конференций, 2 патентах РФ.

Личный вклад автора. Основные экспериментальные результаты, приведенные в диссертации, получены самим автором или при его непосредственном участии. Автором выполнены подбор оптимальных условий механохимического получения всех исследованных композиций, изучение состава и физико-химических характеристик полученных образцов методами высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), гель-проникающей хроматографии (ГПХ), рентгенофазового и термического анализа, УФ и ИК спектроскопии. Автор проводил обработку, обобщение всех полученных результатов, выявлял закономерности и формулировал основные выводы. Эксперименты ЯМР ^{1}H проводились в Института химической кинетики и горения СО РАН Поляковым Н.Э совместно с автором. Отдельные эксперименты ГПХ, ЯМР C^{13} проводились сотрудники Иркутского института им. А.Е. Фаворского СО РАН Медведевой Е.Н., Неверовой Н.А., Остроуховой Л.А. Изучение фармакологических свойств проводилось лабораторией фармакологии (зав. лаб. профессор Толстикова Т.Г.) НИОХ СО РАН.

Структура и объем работы. Диссертация состоит из введения, трех глав, выводов, списка цитируемой литературы. Материал работы изложен на 139 страницах, включает 19 таблиц, 42 рисунка, список литературы из 162 наименований.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении дается обоснование актуальности темы диссертационной работы, мотивируется выбор объектов исследования, формулируются основные положения, выносимые на защиту.

В первой главе рассмотрены основные результаты исследований в интересующей нас области:

- механохимические превращения низкомолекулярных органических веществ;
- общие закономерности механохимических превращений высокомолекулярных органических соединений;
- пути механохимической модификации малорастворимых лекарственных соединений.

Рассмотрены преимущества механохимического пути получения быстрорастворимых композиций лекарственных веществ по сравнению с традиционными жидкофазными методами. По результатам анализа публикаций определена цель исследования, обосновывается выбор объектов исследования и намечены основные этапы выполнения работы.

Во второй главе приведены характеристики используемых реагентов, описаны методики получения, химических анализов, исследования растворимости и определения степени замещения в полученных композициях. Описаны используемые условия механохимической обработки: «мягкий» - ротационная (валковая) шаровая мельница, ускорение 1g и «интенсивный» режимы – планетарная мельница, ускорение 40g. Также описаны характеристики аналитических приборов, используемых для изучения строения, состава и физико-химических свойств, полученных в диссертационной работе образцов - высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), гель-проникающая хроматография (ГПХ), рентгенофазовый и термический анализ, УФ и ИК спектроскопия, ЯМР ^{1}Н, ЯМР ^{13}С, поляризационная микроскопия.

Приведены условия фармакологических исследований, которые проводились в НИОХ СО РАН (Новосибирск).

В третьей главе представлены результаты исследования механохимически полученных композиций полисахаридов и глицирризиновой кислоты с малорастворимыми лекарственными веществами, а также условий их получения.

Механохимическое получение производных хитозана

В данном разделе представлены результаты исследований по получению производных хитозана и твердых органических кислот, в том числе лекарственных субстанций – с использованием интенсивных ударно-истирающих механических воздействий в шаровых мельницах. В результате обработки смесей хитозана (степень деацетилирования - 97%) и твёрдых органических кислот – бензойной, ацетилсалициловой, салициловой, а также ибупрофена и индометацина - получали порошкообразные композиции, состоящие из продуктов взаимодействия и непрореагировавших исходных веществ. Затем для удаления непрореагировавших кислот смеси промывали этанолом. Полученные «отмытые» образцы подвергали дальнейшим исследованиям, в частности методами рентгенофазового и термического анализа, а также ИК-спектроскопии. Обсуждение полученных результатов представлено на примере образца хитозан:салициловая кислота (мольное соотношение 1:2), однако происходящие изменения характерны и для остальных изученных систем.

Изменения рентгенограмм в смеси хитозан:салициловая кислота до и после механической обработки в планетарной мельнице в течение 10 минут, а также «отмытого» продукта взаимодействия представлены на рис.1.

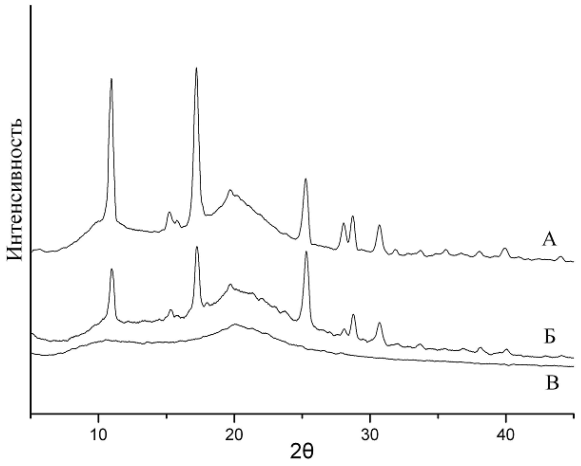
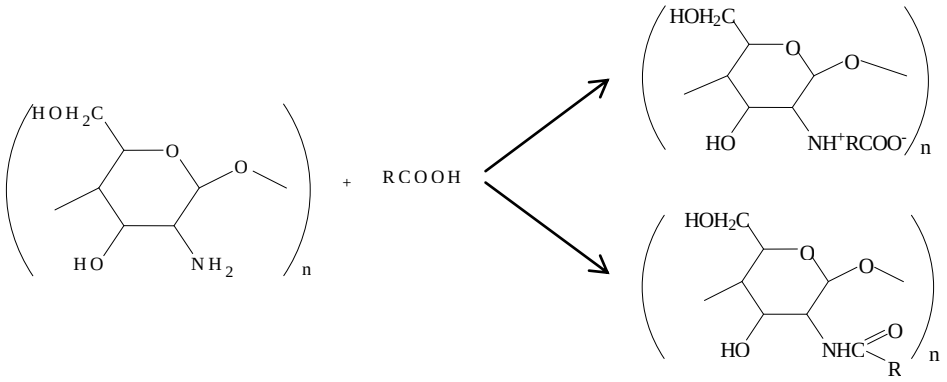


Рис.1. Дифрактограммы А – смесь хитозан: салициловая кислота (1:2) без обработки, Б - после обработки в планетарной мельнице в течение 10 мин («не отмытая»), В - «отмытой» смеси после обработки в планетарной мельнице в течение 10 мин.

Из сравнения представленных рентгенограмм А и Б наглядно видны рефлексы кристаллической фазы кислоты, уменьшающиеся по интенсивности после механической обработки. Промывание неводными растворителями приводило к исчезновению этого непрореагировавшего остатка.

Строение синтезированных продуктов было изучено методом ИК- спектроскопии. Анализ спектров указывает, что остатки кислоты вероятно присоединяются к хитозану путем взаимодействий карбоксильных групп кислоты и аминогрупп хитозана с образованием амидных или солевых связей:



Синтезированные продукты взаимодействия хитозана с органическими кислотами были также охарактеризованы по степени замещения X (отношение расчетного количества молекул «присоединенных» остатков органической кислоты к расчетному количеству аминоглюкозидных звеньев хитозана). В Таблице 1. приведены данные о достигаемых степенях замещения в исследованных условиях механохимического твёрдофазного взаимодействия хитозана с карбоновыми кислотами при различных соотношениях реагентов. Показано, что с увеличением избытка кислоты степень замещения возрастает.

В ряду ароматических карбоновых кислот – бензойная, ацетилсалициловая и салициловая - наблюдалось повышение степени замещения, что коррелирует с увеличением их кислотности. Ибупрофен и индометацин «выпадают» из этой корреляции, что, вероятно, связано с их отличными физико-

механическими характеристиками твердых фаз и структурными особенностями данных веществ.

Таблица 1. Степени замещения продуктов твёрдофазного взаимодействия хитозана с карбоновыми кислотами при механохимической обработке в планетарной мельнице 10 минут.

Образец №	Кислота	Загрузка реагентов хитозан:кислота, мольное соотношение	Степень замещения X, %
1	**Бензойная** ($pK_a = 4,20$, $T_{пл} = 122^oC$)	1:0,5	3
2		1:1,0	10
3		1:1,5	18
4		1:2,0	29
5		1:3,0	31
7	**Ацетилсалициловая** ($pK_a = 3,46$, $T_{пл} = 137^oC$)	1:0,5	8
8		1:1,0	14
9		1:1,5	21
10		1:2,0	77
11	**Салициловая** ($pK_a = 2,97$, $T_{пл} = 159^oC$)	1:0,5	9
12		1:1,0	18
13		1:1,5	24
14		1:2,0	98
15	**Ибупрофен** ($pK_a = 4,41$, $T_{пл} = 77^oC$)	1:0,5	8
16		1:1,5	10
17		1:2,0	33
18	**Индометацин** ($pK_a = 4,50$, $T_{пл} = 162^oC$)	1:1,0	35
19		1:2,0	95

Было также исследовано высвобождение кислотного остатка из полученного аддукта хитозана и салициловой кислоты в водной среде при различных pH. Уже после 10 минут гидролиза практически вся кислота переходит в раствор. Относительно высокая скорость деградации полученного аддукта позволяет предположить, что присоединение остатков салициловой кислоты к хитозану преимущественно происходит путём образования соли - салицилата хитозана.

Было проведено сравнительное изучение процессов получения салицилата хитозана жидкофазным способом (описанном в патенте США №5 061792, 1991г.) и этим же способом, но при использовании предварительно механически обработанных смесей твёрдых реагентов. Кинетика образования продукта реакций представлена на рис. 2.

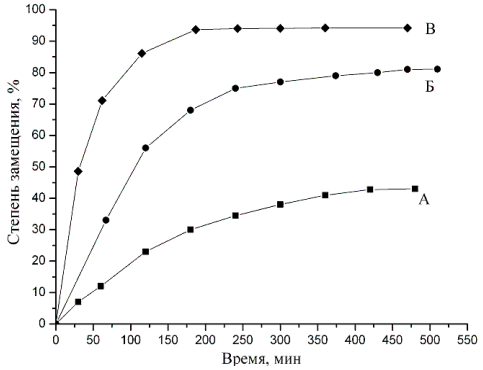


Рис.2. Кинетика жидкофазного синтеза, построенная по возрастанию степени замещения. Мольное соотношение реагентов хитозан: салициловая кислота равно 1:2, реагенты А – без предварительной м/о, Б – предварительно м/о в ротационной мельнице в течение 6 часов, В - предварительно м/о в ротационной мельнице в течение 22 часов.

Видно, что в случае предварительно механически обработанных реагентов реакция существенно ускоряется, и повышается максимально достигаемая степень замещения. Так, при использовании в синтезе механически необработанных реагентов достигается максимальная степень замещения равная 43 %, в то же время для предварительно механически обработанных смесей реагентов удается достичь величин до 94%, а для твердофазного механохимического синтеза – до 98%. (Таблица 2).

Таблица 2. Зависимость степени замещения от способа синтеза для смеси хитозан: салициловая кислота в мольном отношении 1:2.

Способ синтеза	Максимальная степень замещения, %
Твёрдофазный механохимический синтез (м/о в планетарной мельнице в течение 10 мин)	98
Жидкофазный синтез без предварительной м/о реагентов	43
Жидкофазный синтез с предварительной м/о реагентов в ротационной мельнице течение 6ч	78
Жидкофазный синтез с предварительной м/о реагентов в ротационной мельнице в течение 22ч	94

Таким образом, на основании полученных данных можно сделать вывод о том, что при проведении твердофазных реакций хитозана с органическими кислотами в условиях ударно-истирающих механических воздействий удается достичь более высоких степеней замещения, чем в традиционном жидкофазным способе. Кроме того, предварительная механохимическая обработка реагентов позволяет значительно повысить эффективность даже традиционного «жидкофазного» синтеза путем ускорения реакции и увеличения достигаемой степени замещения.

Механохимическое получение композиций арабиногалактана и малорастворимых лекарственных веществ

В данном разделе приведены результаты исследования возможности механохимического получения твердых композиций арабиногалактана и малорастворимых лекарственных веществ – сибазона, мезапама, азалептина и индометацина. Арабиногалактан (далее АГ) – водорастворимый полисахарид лиственницы сибирской (*Larix sibirica* Ledeb.) и лиственницы Гмелина (*Larix gmelinii* (Rupr.). Химически АГ представляет собой высоко разветвленный полисахарид, что, по нашему мнению, способствует образованию супрамолекулярных комплексов включения молекул лекарственных веществ за счет гидрофобных взаимодействий в пространствах (cavity), образованных боковыми цепями.

Результаты РФА и ДСК смесей АГ и ЛВ при механической обработке в планетарной мельнице представлены на рис. 3. Во всех случаях в необработанных смесях присутствуют характерные для кристаллических фаз лекарственных веществ рефлексы рентгенограмм и фазовый переход плавления, ис-

чезающие после механической обработки. По-видимому, происходит полное разупорядочение их кристаллической фазы, вероятно сопровождающееся частичным молекулярным диспергированием в избыток твердой фазы арабиногалактана. При механической обработке смеси арабиногалактана и ЛВ в ротационной мельнице происходит только уменьшение интенсивности и уширение рефлексов РФА кристаллических фаз лекарственных веществ. Очевидно, в этом случае процессы разупорядочения и молекулярного диспергирования протекают на меньшую глубину.

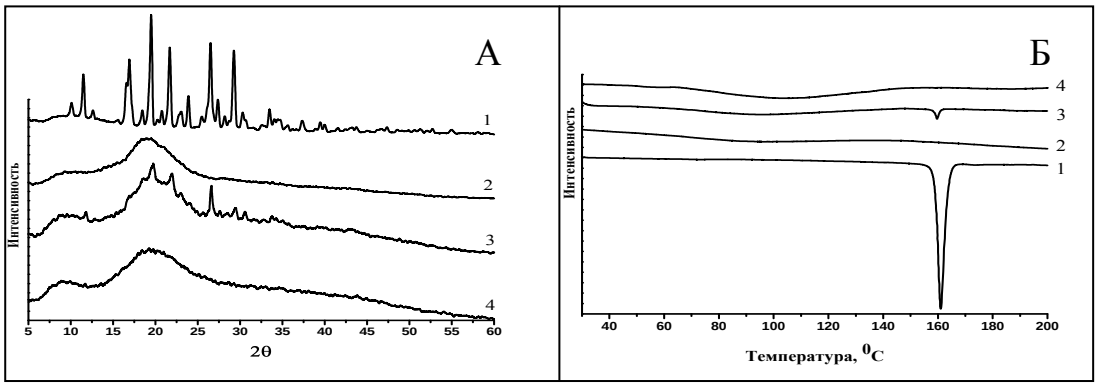


Рис. 3. Рентгенограммы (А) и термограммы ДСК (Б) исходных индометацина (1), арабиногалактана (2), а также смеси индометацина и арабиногалактана 1:10 до (3) и после (4) механической обработки в планетарной мельнице в течение 10 мин.

ВЭЖХ анализ показывает, что совместная механохимическая обработка АГ и ЛВ в большинстве случаев не приводит к химическим превращениям ЛВ. В ИК спектрах ЛВ в получаемых композициях не наблюдается изменений частот и интенсивностей полос поглощения. Последнее, вероятно, указывает, что в получаемых композициях не образуются новые межмолекулярные ионные или водородные связи.

Для исследования межмолекулярных взаимодействий молекул ЛВ и макромолекул АГ в растворе был применён метод ^{1}H ЯМР-спектроскопии, в частности исследование спин-спиновой релаксации T_2, параметры которой очень чувствительны к диффузионной подвижности молекул. При комплексообразовании молекул ЛВ с макромолекулами АГ времена релаксации протонов существенно сокращаются из-за замедления диффузионной подвижности. В ситуации, когда молекулы ЛВ в комплексе и в растворе находятся в состоянии «быстрого» обмена, изменение сигнала ЯМР с помощью импульсной последовательности CPMG описывается моноэкспоненциальным законом. В случае же «медленного» обмена (по сравнению с временем релаксации) наблюдается биэкспоненциальная кинетика спада сигнала ЯМР:

$$A(t) = P_1 \cdot \exp(-t / T_{21}) + P_2 \cdot \exp(-t / T_{22})$$

Быстрая компонента P_1 соответствует доле молекул, находящихся в комплексе, а медленная P_2 - доле молекул в растворе. T_{21} и T_{22} – времена спин-спиновой релаксации в комплексе и растворе, соответственно. Типичные значения T_2 для молекул в растворе 0.5-1 с, а в комплексе – 0.03-0.09 с (рис.4.).

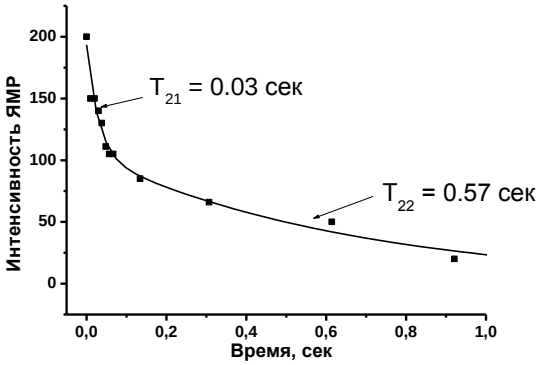


Рис. 4. График зависимости интенсивности сигналов ЯМР метильных протонов индометацина (0.4 мМ) в комплексе с АГ (0.5 мМ) в 30% водно-метанольном растворе композиции АГ/индометацин 1/20 от времени.

Таблица 3. Параметры спин-спиновой релаксации T_2 протонов АГ и ЛВ в растворах

№	Исследуемые вещества	P_1 %	T_{21} мс	P_2 %	T_{22} мс
1	АГ исходный *	80	17	20	250
2	АГ мех. обработанный (м/о) *	65	25	35	250
3	Азалептин/АГ 1/20 по весу**	88	90	12	1000
4	Азалептин/АГ 1/20 по весу (м/о)**	90	40	10	1000
5	Мезапам/АГ 1/20 по весу **	55	50	45	250
6	Мезапам/АГ 1/20 по весу (м/о)**	90	30	10	250
7	Сибазон/АГ 1/20 по весу**	моно	150	-	-
8	Сибазон/АГ 1/20 по весу (м/о)**	20	60	80	800
9	Индометацин/АГ 1/20 по весу**	58	50	42	900
10	Индометацин/АГ 1/20 по весу (м/о)**	67	40	33	900

* - растворитель - D_2O; ** - растворитель – 70 % D_2O – 30 % CD_3OD; Точность полученных величин составляет $\pm$ 10%..

Измерения T_2 производились для метильных и ароматических протонов ЛВ; в случае АГ измерение осуществлялось по суммарной интегральной интенсивности всех протонов АГ.

Во всех растворах исследованных композиций ЛВ-АГ (за исключением смеси АГ-сибазон, не подвергшейся механической обработки) имеет место биэкспоненциальный спад сигнала ЯМР, типичный для случая т.н. «медленного» обмена молекул ЛВ в комплексе и растворе (Таблица 3).

Таким образом, полученные данные ЯМР-релаксации однозначно показывают наличие сильных межмолекулярных взаимодействий в растворах полученных твердых композиций. Причем в механически обработанных смесях ЛВ—АГ доля молекул лекарственных веществ, связанных в комплексы с арабиногалактаном, выше, чем в необработанных смесях. Подвижность молекул ЛВ в составе комплексов с АГ в механически обработанных образцах в большинстве случаев также уменьшается. Исходя из условий «медленного обмена», можно предположить, что время жизни молекул ЛВ в комплексах с макромолекулами АГ > 0,1 с.

Важнейшей целевой характеристикой полученных твердых композиций ЛВ-АГ является повышение водорастворимости исследуемых ЛВ за счет образования межмолекулярных комплексов с АГ. Процессы растворения и комплексообразования малорастворимых ЛВ в исследованных нами условиях могут быть наглядно описаны упрощенными схемами 1 и 2:

$$ЛВ_{ТВ} \leftrightarrows ЛВ_{рр} \qquad (1)$$

$$ЛВ_{рр} + К_{рр} \leftrightarrows (ЛВ \cdot К)_{рр} \qquad (2)$$

где $ЛВ_{ТВ}$ – твердая кристаллическая фаза лекарственного вещества, находящаяся в равновесии с раствором; $ЛВ_{рр}$ – лекарственное вещество, находящееся в растворе в свободном виде; $К_{рр}$ – комплексообразователь в растворе в свободном виде; $(ЛВ \cdot К)_{рр}$ – комплекс комплексообразователя и лекарственного вещества в растворе; $К_к$.- константа образования межмолекулярного комплекса.

При комплексообразовании, общая концентрация ЛВ в растворе $С_{лв}$ будет равна сумме концентраций свободного ЛВ и ЛВ, находящегося в составе комплексов. Таким образом, увеличение растворимости ЛВ в растворе Х в присутствии комплексообразователя будет:

$$X = С_{лв} / [ЛВ_{рр}] = 1 + К_к \cdot [К_{рр}] \qquad (3)$$

Таблица 4. Увеличение растворимости в воде лекарственных веществ из композиций с арабиногалактаном (весовое соотношение АГ/ЛВ – 10/1)

ЛВ	Увеличение водорастворимости ЛВ			
	Без м/о	м/о АГ в планетарной мельнице	м/о смесь в планетарной мельнице	м/о смесь в ротационной мельнице
Мезапам	4,9	10,2	19,1	140,6
Сибазон	1,2	1,8	2,6	48,2
Азалептин	4,4	15,5	20,5	102,8
Индометацин	1,1	2,1	9,9	29,6

В исследованных нами системах достигаемая суммарная концентрация ЛВ в водном растворе в присутствии комплексообразователя значительно превышает равновесную (из его кристаллической фазы) растворимость ЛВ Данные повышения растворимости ЛВ из композиций с АГ приведены в таблице 4 и демонстрируют высокую эффективность сочетания выбранного нами способа получения композиций и комплексообразующего полисахарида арабиногалактана.

Растворимость ЛВ из композиций с арабиногалактаном существенно зависит от условий механохимической обработки. Так, при обработке в «мягких» условиях, водорастворимость ЛВ значительно возрастает. Для объяснения полученных результатов по нашему мнению необходимо учитывать возможные механохимические превращения макромолекул полисахаридов. Как известно, макромолекулы полимеров в условиях интенсивных механических воздействий могут подвергаться частичной деструкции, сопровождающейся уменьшением молекулярной массы. Для изучения молекулярно-массового распределения макромолекул в исследуемых системах был использован метод гель-фильтрационной хроматографии (Рис. 5, Таблица 5).

При использовании интенсивного режима механической обработки происходит значительное снижение молекулярной массы макромолекул арабиногалактана. Фактически, согласно полученным хроматограммам, его макромолекулы Mw ~17 кДа в конечном итоге почти количественно «разбиваются» на 2 равных фрагмента Mw ~8 кДа.

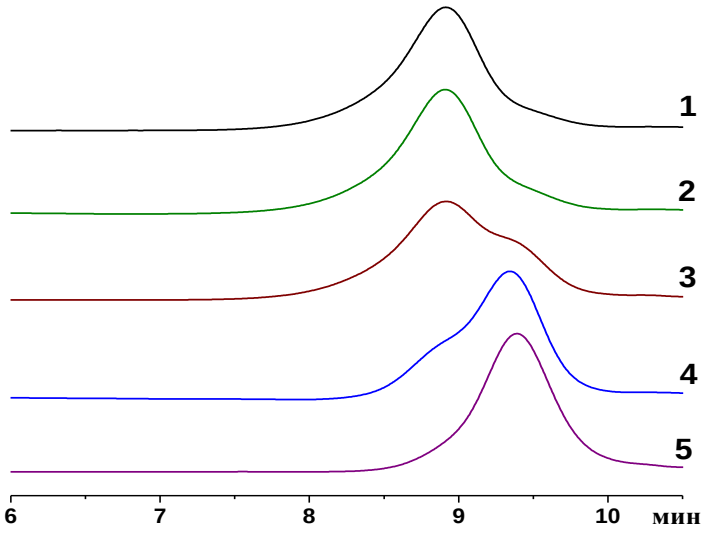


Рис. 5. Гель-хроматограммы 0.02% вес. раствора арабиногалактана исходного - 1; обработанного в ротационной мельнице в течение 2 часов – 2 и 24 часов - 3; в планетарной мельнице в течение 10 мин - 4; в ротационной мельнице со смешанной шаровой загрузкой в течение 48 часов - 5; Элюент – 0,1н $LiNO_3$

Таблица 5. Молекулярно-массовые характеристики образцов АГ до и после механохимической обработки

Способ получения образца	t_1~8,9		t_2~9,3	
	Mw	Mn	Mw	Mn
исходный	17,1	14,1		
м/о в ротационной мельнице в течение 2ч	17,7	13,8		
м/о в ротационной мельнице в течение 24ч	16,8	14,0	6,9	7,1
м/о в планетарной мельнице в течение 10 мин	16,0	15,9	8,2	7,7
м/о в ротационной мельнице (смешанная шаровая загрузка) в течение 48ч			8,3	7,7

t – время выхода пика, мин

Причем степень полидисперсности Mw/ Mn при этом не увеличивается. Полученные данные позволяют предположить, что нативные макромолекулы АГ состоят их двух одинаковых по молекулярной массе фрагментов, связанных относительно непрочной связью, подвергающейся разрыву в условиях интенсивной механической обработки. По нашему мнению, различия в растворимости ЛВ и, соответственно, в прочности комплексов можно объяснить явлением механохимической деструкции АГ. Очевидно, нативные макромолекулы АГ образуют более «прочные» комплексы с молекулами ЛВ, тем самым способствуя большей водорастворимости ЛВ, чем макромолекулы, являющиеся продуктом механохимической деструкции. На основании совокупности этих данных, для получения водорастворимых композиций ЛВ-АГ целесообразно использовать преимущественно «мягкий» режим механической обработки в ротационной мельнице.

Наряду с мезапамом, азалептином, сибазоном и индометацином для получения композиций с арабиногалактаном использовали ряд других малорастворимых лекарственных веществ. Композиции получали как в планетарной, так и в ротационной мельницах. Данные по изменению растворимости лекарственных веществ из полученных композиций приведены в Таблице 6.

Таблица 6. Увеличение растворимости в воде лекарственных веществ в композициях с арабиногалактаном (весовое соотношение АГ/ЛВ – 10/1)

Весовые соотношения ЛВ/АГ	Режим механохимической обработки	Растворимость ЛВ из композиции, г/л	Увеличение водорастворимости
Амиодарон 1/20	интенсивный	19,60	15,2
Нифедипин 1/10	интенсивный	1,24	6,9
Нифедипин 1/20	интенсивный	2,64	14,7
Контаксантин 1/36	интенсивный	2,65	*растворимость каротиноидов в воде < 0,001 г/л*
Каротин 1/36	интенсивный	2,64	
	«мягкий»	0,57	
Дигидрокверцетин 1/10	интенсивный	3,86	4,5
	«мягкий»	5,06	5,9
Дигидрокверцетин 1/20	интенсивный	5,40	6,3
	«мягкий»	5,74	6,7
Ибупрофен 1/10	«мягкий»	0,85	28,4
Йодантипирин 1/10	«мягкий»	1,66	11,5

Во всех исследованных случаях после механохимической обработки смесей наблюдаются аналогичные ранее описанным изменениям в термограммах ДСК и Рентгенограммах РФА в твердых фазах обрабатываемых веществ и имеет место значительное повышение водорастворимости ЛВ.

Особо следует отметить новые свойства полученных комплексов арабиногалактана (и ГК) с каротиноидами. В специальных экспериментах было показано, что в их растворах значительно повышается химическая стабильность молекул каротиноидов к окислению и фотохимическому разложению.

Механохимическое получение и сравнительные характеристики композиций малорастворимых лекарственных веществ с полисахаридами – фруктовым пектином, декстранами, гидроксиэтилкрахмалом и фибрегамом, β-циклодекстрином и растительными гликозидами

Для сравнительной оценки возможностей использования других, отличных от арабиногалактана комплексообразователей для получения межмолекулярных комплексов малорастворимых лекарственных веществ мы исследовали олигосахарид β-циклодекстрин (Mw = 1135 Да) и полисахариды - пектин (Mw = 38 кДа), фибрегам (Mw = 526 кДа), декстраны (Mw = 10, 40, 70 кДа) и гидроксиэтилкрахмал (Mw = 180 кДа). Данные по изменению растворимости лекарственных веществ из смесей с указанными комплексообразователями приведены в Таблице 7. Во всех исследованных случаях имеет место повышение водорастворимости малорастворимых ЛВ. При этом «прочность» межмолекулярных комплексов возрастает в ряду: декстран 70 < декстраны 40 и 10 < ГЭК < ß-циклодекстрин, фибрегам < пектин < арабиногалактан. В случае композиций пектина с ЛВ - мезапамом и азалептином, вероятно «включение» кислотно-основных взаимодействий, что объясняет относительно повышенную «прочность» комплексообразования. Однако в остальных комплексообразователях не содержатся кислотно-основные функ-

циональные группы, таким образом, наиболее вероятным механизмом образования комплексов являются гидрофобные взаимодействия.

Таблица 7. Увеличение растворимости лекарственных веществ в воде из композиций с различными полисахаридами и β-циклодекстрином.

Состав образца весовые соотношения 10/1	Условия механохимической обработки	Растворимость ЛВ, г/л	Увеличение растворимости
ß-циклодекстрин/сибазон	интенсивный	0,090	1,8
ß-циклодекстрин/мезапам	интенсивный	0,092	4,6
ß-циклодекстрин/азалептин	интенсивный	0,604	15,1
ß-циклодекстрин/индометацин	интенсивный	0,096	2,4
Пектин/мезапам	интенсивный	1,542	77,1
Пектин/сибазон	интенсивный	0,711	14,2
Пектин/азалептин	интенсивный	1,632	40,8
Фибрегам/ДГК	интенсивный	4,491	4,4
	«мягкий»	5,550	8,8
Декстран 10/сибазон	«мягкий»	0,094	1,9
Декстран 40/сибазон	«мягкий»	0,096	1,9
Декстран 70/сибазон	«мягкий»	0,059	1,2
ГЭК/азалептин	«мягкий»	0,222	5,4
ГЭК/сибазон	«мягкий»	0,075	1,5
ГЭК/мезапам	«мягкий»	0,042	2,0
ГЭК/индометацин	«мягкий»	0,525	13,5
ГЭК/ДГК	«мягкий»	1,972	2,3

Во всех описанных примерах механохимическая обработка смесей значительно - от 1,5 до 77 - раз повышает водорастворимость ЛВ и прочность их межмолекулярных комплексов в растворе. Для объяснения обнаруженного явления мы предполагаем, что при механохимическом получении композиций, макромолекулы полимера и ЛВ вступают в межмолекулярные взаимодействия с образованием супрамолекулярных комплексов уже в твердой фазе. При растворении созданная конфигурация гость-хозяин имеет тенденцию к сохранению, что проявляется в повышенной прочности межмолекулярных комплексов полисахарид – ЛВ, подтверждаемой повышением растворимости и совокупностью данных ЯМР-релаксации. В противоположность этому, при жидкофазном получении комплексов в водных растворах, сформировавшаяся гидратная «оболочка» макромолекул полисахаридов затрудняет их межмолекулярные взаимодействия с молекулами ЛВ.

Также было исследовано комплексообразование ряда малорастворимых лекарственных веществ с глицирризиновой кислотой (ГК). Использовался массовый избыток ГК 10/1, что соответствует мольным соотношениям 2,5/1 – 4/1. При растворении полученных композиций наблюдается значительное повышение водорастворимости лекарственных веществ (Таблица 8) - это демонстрирует высокую эффективность ГК в качестве солюбилизатора и эффективности механохимического способа получения водорастворимых композиций.

Также, как и для других комплексообразователей, было проведено исследование растворов глицирризиновой кислоты и ее композиций с ЛВ методом гель-проникающей хроматографии (Рис.6). Во всех диапазонах исследованных концентраций водных растворов ГК наблюдаются пики высокомолекулярных образований с молекулярной массой ~ 46-67 кДа, в то время как молекулярная масса ГК составляет 836,96 Да. Таким образом сделан вывод, что в гель хроматограммах наблюдаются самоассоциаты ГК – мицеллы. В разбавленных водных растворах 0,01-0,001 вес % наблюдается только один тип мицелл массой ~ 66 кДа, характеризующийся очень малой степенью полидисперсности - Mw/Mn = 1,08-1,06. При увеличении концентрации растворов ГК до 0,5 вес.% масса мицелл уменьшается, увеличивается их полидисперсность, образуются мицеллы массой ~ 46 кДа.

Таблица 8. Увеличение растворимости лекарственных веществ в воде из композиций с глицирризиновой кислотой в соотношении 10/1 обработанных в планетарной мельнице.

ЛВ	Концентрация ЛВ в растворе, $C_{лв}$, г/л	Увеличение растворимости
Бутадион	>0,010*	>1,1
Азалептин	0,081	2,0
Сибазон	0,170	3,4
Ибупрофен	0,440	14,7
Нифедипин	0,180	5,1

* - Концентрация рассчитана по кето-форме бутадиона, не учтены енольные формы и бутадион, связанный с остатками ГК.

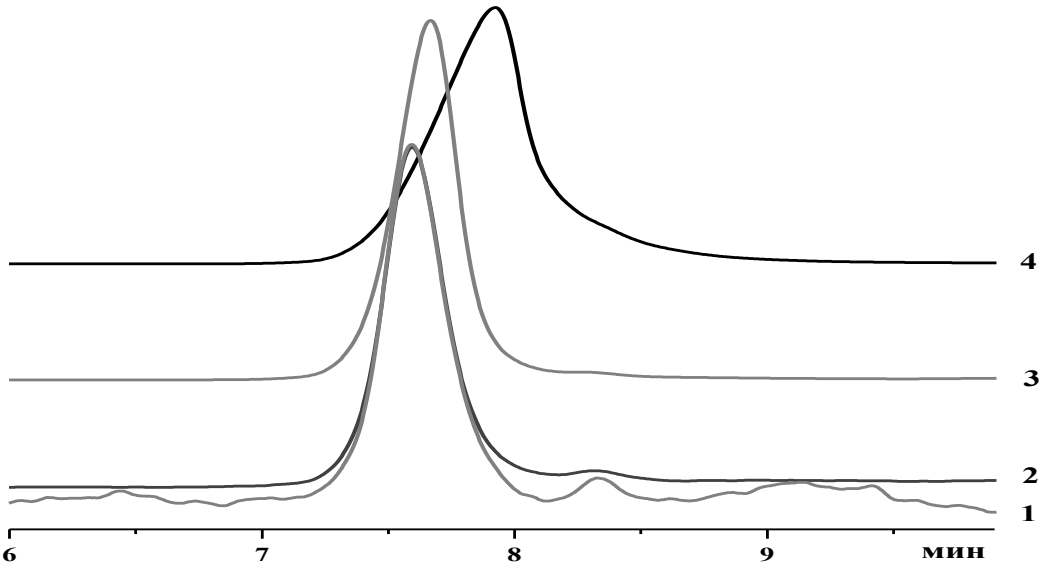


Рис. 6. Гель-хроматограммы раствора глицирризиновой кислоты 1 – концентрация в исследуемом растворе - 0.001% вес; 2 – 0.01%; 3 - 0.1%; 4 – 0.5%

Таблица 9. Молекулярно-массовые характеристики растворов ГК и композиции ГК/ибупрофен

Концентрация ГК в исследуемом растворе, %вес.	Mw, кДа	
	ГК исходная	ГК/ибупрофен 10/1 м/о в планетарной мельнице 3 мин
0,001	66	69
0,01	66	69
0,1	61	65
0,5	45	49

Таким же методом были исследованы водные растворы механохимически полученных композиций ГК с малорастворимыми ЛВ – составы см. таб. 8. Характеристики молекулярно-массовых распределений приведены на примере композиции ГК / ибупрофен в таблице 9. В этих случаях растворенные вещества также самоассоциированы в мицеллы, стабильные в широком диапазоне концентраций. В целом, Mw мицелл композиций ГК-ЛВ во всем диапазоне исследованных концентраций превышают Mw мицелл в водных растворах чистой ГК на 5-7%. Это позволяет предположить, что молекулы ЛВ включаются в мицеллы ГК, увеличивая их размер.

На основании полученных результатов, можно сделать вывод, что все исследованные полисахариды и ГК могут использоваться в качестве комплексообразователей для увеличения растворимости малорастворимых лекарственных и биологически активных веществ, наряду с широко используемым комплексообразователем β-циклодекстрином, который был включен в наше исследование в качестве некоего «эталона».

Использование арабиногалактана позволяет достичь наибольшей водорастворимости ЛВ и в большинстве случаев значительно усилить их фармакологическую активность.

Механохимические превращения полисахаридов – гидроксиэтилкрахмала, фибрегама, декстранов

Для получения композиций лекарственных веществ и полисахаридов мы использовали различные условия механохимической обработки. По нашему мнению, для обоснования выбора режимов механохимической обработки также необходимо учитывать возможные процессы механодеструкции макромолекул полисахаридов. Для изучения этого явления в исследуемых системах мы применили метод гельпроникающей хроматографии. Расчетные данные молекулярно-массовых распределений приведены в Таблице 10. Из этих результатов следует, что при использовании интенсивного режима механической обработки (планетарная мельница) происходит значительное снижение молекулярных масс полисахаридов и разнонаправленное изменение их полидисперсности. По мере увеличения молекулярной массы Mw исходных полимеров, степень механодеструкции повышается, что согласуется с литературными данными. Интересно отметить, что макромолекулы с высокой степенью «разветвления» - ГЭК и фибрегам, аналогично АГ, деструктируются на приблизи-

тельно равные фрагменты. Очевидно, что механизм механодеструкции связан со строением макромолекул полисахаридов, однако его исследование выходит за рамки настоящей работы. Во всяком случае, полученные данные могут объяснять различия в «прочности» комплексообразования/увеличения растворимостей ЛВ из композиций, полученных в различных условиях механической обработки за счет изменения строения макромолекул - комплексообразователей.

Таблица 10. Характеристики молекулярно-массового распределения полисахаридов

Полисахарид	Mw/Mn исходного, кДа	Mw/Mn после обработки в планетарной мельнице 20 мин, кДа	Mw/Mn после обработки в ротационной мельнице 4часа, кДа
ГЭК	164,9/54,1	79,4/33,6	160,5/53,4
Декстран 10	14,1/7,8	12,3/7,5	14,0/7,8
Декстран 40	43,3/25,3	33,6/17,7	43,3/25,3
Декстран 70	94,1/32,1	58,1/21,0	91,5/31,6
Фибрегам	756,1/659,0	412,0/355,0	747,0/645,0

Из Таблицы 10 также следует, что в «мягких» условиях механической обработки можно практически избежать механодеструкции исследуемых полисахаридов. По нашему мнению, именно эти условия механической обработки в большинстве случаев являются предпочтительными, так как с точки зрения использования изученных композиций 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.

Фармакологическая активность полученных композиций лекарственных веществ с полисахаридами и гликозидами.

Изучение фармакологической активности и определение острой токсичности полученных в настоящей работе композиций было проведено в лаборатории фармакологии НИОХ СО РАН (рук. Проф. Толстикова Т.Г.) на животных, предоставленных из лаборатории экспериментальных животных ИЦиГ СО РАН. Основные результаты представлены в таблице 11. Следует подчеркнуть, что аналогичные исследования смесей ЛВ с комплексообразователями, не подвергшихся механохимической обработке, во всех случаях не показывают достоверного изменения фармакологической активности, что в целом коррелирует со сравнительными данными водорастворимости ЛВ. Таким образом, механохимическое получение композиций лекарственных веществ с растительными и биосинтетическими полисахаридами, а также с растительным гликозидом - глицирризиновой кислотой представляется перспективным путем модификации лекарственных средств, позволяющим:

• повысить растворимость, и, следовательно, биодоступность ЛВ;

• значительно снизить действующую дозу ЛВ с сохранением высокой базовой активности;

• уменьшить степень выраженности нежелательных побочных эффектов, характерных для ЛВ.

Таблица 11. Фармакологическая активность композиций

Лекарственные вещества	Комплексообразователь	Изменение фармакологической активности
Транквилизаторы и нейролептики – сибазон, мезапам, азалептин	Арабиногалактан, Гидроксиэтилкрахмал, Пектин, Глицирризиновая кислота	Снижение действующих доз до 10-20 раз
Нестероидные противовоспалительные – ибупрофен, индометацин, бутадион, анальгин	Арабиногалактан, Гидроксиэтилкрахмал, Пектин, Глицирризиновая кислота	Снижение действующих доз до 10 раз Снижение ульцерогенного токсического эффекта
Антигипертензивные, антикоагулятны и антиаритмические – нифедипин, варфарин, амиодарон	Арабиногалактан, Глицирризиновая кислота	Снижение действующих доз до 10-100 раз
Антиоксиданты, капилляропротекторы - дигидрокверцетин	Арабиногалактан, Фибрегам	Увеличение капилляропротекторного действия в 3-10 раз

ВЫВОДЫ

1. Механохимическим твердофазным путём впервые синтезированы аддукты хитозана и ароматических карбоновых кислот/лекарственных соединений – бензойной, салициловой, ацетилсалициловой, индометацина (индолуксусной) и ибупрофена (фенилпропионовой), предположительно образующиеся путем присоединения остатков органических кислот к аминогруппам хитозана за счет амидной, либо солевой связей. Установлено, что в зависимости от условий синтеза степень замещения в полученных аддуктах варьируется от 3 до 98 %. Впервые показано, что предварительная механическая обработка смесей хитозана и салициловой кислоты в мольном соотношении 1:2 позволяет значительно повысить эффективность традиционного жидкофазного синтеза салицилата хитозана.
2. Впервые механохимически получены твёрдые композиции малорастворимых лекарственных веществ – мезапама, индометацина, азалептина, сибазона с арабигногалактаном - полисахаридом лиственницы Сибирской и Гмелина - и исследованы свойства их твердых фаз и водных растворов. Обнаружено, что за счет образования водорастворимых межмолекулярных комплексов лекарственных веществ с арабиногалактаном значительно (до 10^2 раз) повышаются растворимости лекарственных веществ. Методом ЯМР изучена их молекулярная динамика в растворах. Показано преимущество механохимического пути получения композиций с целью наибольшего увеличения их водорастворимости.
3. Механохимически получены твёрдые композиции малорастворимых лекарственных веществ – мезапама, сибазона, азалептина, индометацина, дигидрокверцетина, ибупрофена, бутадиона, нифедипина с полисахаридами – гидроксиэтилкрахмалом, декстранами, пектином, фебригамом, а так же, β-

циклодекстрином, стевиозидом и глицирризиновой кислотой. Исследованы растворимости лекарственных веществ из полученных композиций. Показано, что наибольший эффективностью в качестве комплексообразователей обладают арабиногалактан и пектин. Во всех случаях показано преимущество механохимического пути получения композиций для увеличения прочности межмолекулярных комплексов.

4. Показано, что в водных растворах глицирризиновой кислоты и полученных механохимическим путем композиций глицирризиновой кислоты с лекарственными веществами – ибупрофеном, бутадионом, азалептином, сибазоном, нифедипином в диапазоне концентраций 0,001 – 0,5 вес% растворенные вещества самоассоциированы в мицеллы Mw 46-67 кДа, причем повышение растворимости малорастворимых лекарственных веществ, вероятно, происходит за счет их включения в мицеллы/самоассоциаты глицирризиновой кислоты.
5. Исследованы изменения молекулярно-массовых характеристик макромолекул полисахаридов – арабиногалактана, гидроксиэтилкрахмала, фибрегама, декстранов 10, 40 и 70 в различных условиях механической обработки. Обоснована предпочтительность «мягких» условий механической обработки (~1g), не приводящей к деструкции макромолекул полисахаридов.
6. В проведённых в НИОХ СО РАН токсико-фармакологических испытаниях механохимически полученных композиций полисахаридов и глицирризиновой кислоты с лекарственными веществами показана возможность многократного (до 10^1-10^2 раз) снижения терапевтических доз при сохранении базовой фармакологической активности и снижение нежелательных побочных эффектов.
7. Обоснована перспективность использования механохимического пути получения композиций малорастворимых лекарственных веществ с полисахаридами и глицирризиновой кислотой для создания лекарственных средств повышенной эффективности.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ ИЗЛОЖЕНЫ В СЛЕДУЮЩИХ ПУБЛИКАЦИЯХ:

Статьи

1. Метелева, Е.С. Механохимическое получение производных хитозана / Е.С. Метелева, А.В. Душкин, В.В. Болдырев // Химия в интересах устойчивого развития. -2007. - Т.15. - С. 127-133.
2. Механохимическое получение и фармакологическая активность водорастворимых комплексов арабиногалактана и лекарственных веществ / Е.С. Метелева, А.В. Душкин, Т.Г. Толстикова, Г.А. Толстиков [и др.] // Известия РАН, сер. Химическая. – 2008. - №6. - С.1274-1282.
3. Water Soluble Complexes of Carotenoids with Arabinogalactan / N.E. Polyakov, T.V. Leshina, E.S. Meteleva, A.V. Dushkin [et al] // Journal of Physical Chemistry, B – 2009. – 113 (1). - P. 275-282.
4. Complex of nifedipine with glycyrrhizic acid as a novel water – soluble antihypertensive and antiarrhythmic agent / T.G. Tolstikova, M.V. Khvostov, A.O.

Bryzgalov, A.V. Dushkin, E.S. Meteleva // Letters in Drug Design and Discovery. – 2009. – Vol. 6, № 2. - P. 155-158.

5. Исследование стевиозида как комплексообразующего растительного гликозида / Т. Г. Толстикова, М. В. Хвостов, А. О. Брызгалов…Е. С. Метелева [и др.] // Вестник НГУ. - 2009. - Т. 7, вып. 2. - С.119-123.
6. Enhancement of Photocatalytic Activity of TiO2 Nanoparticles by Water Soluble Complexes of Carotenoids / N.E. Polyakov, T.V. Leshina, E.S. Meteleva, A.V. Dushkin [et al] // J. Phys. Chem. B. - 2009. – URL: http://pubs.acs.org/doi/suppl/10.1021/jp908578j
7. Structural transformations of arabinogalactan from the Siberian larch during mechanochemical processing and the biological properties of the products / E. N. Medvedeva, N. A. Neverova, T. E. Fedorova…E. S. Meteleva [et al] // Russian journal of bioorganic chemistry. – 2010. – Vol. 36, № 7. – P. 853-859.
8. Механокомпозиты на основе биологически активных веществ древесины лиственницы / Е.Н. Медведева, Н.А. Неверова, Л.А. Остроухова…Е.С. Метелева [и др.] // Химия природных соединений. - 2010. – №2. – С. 177-180.
9. Улучшение фармакологических свойств нифедипина путем механохимического комплексирования с глицирризиновой кислотой / Т.Г. Толстикова, М.В. Хвостов… Е.С. Метелева [и др.] // Ж. Биомедицинская химия. - 2010. - Т.56, вып.2. - С.187-194.
10. Комплексирование фармаконов с глицирризиновой кислотой – путь создания лекарственных препаратов повышенной эффективности / А.В. Душкин, Е.С. Метелева, Т.Г. Толстикова [и др.] // Химия в интересах устойчивого развития. 2010. – Т.18. - С. 517-525.

Патенты

1. Водорастворимая лекарственная композиция и способ её получения: патент 2006143081 Рос.Федерация: МПК A61K31/00 / Т.Г. Толстикова, Г.А. Толстиков, А.В. Душкин, Е.С. Метелева. – 2006143081/15; заявл. 05.12.2006; опубл. 20.06.2008, бюл. № 31.
2. Лекарственное средство для лечения артериальной гипертензии и нарушения ритма сердца: патент 2008141928 Рос.Федерация: МПК A61K31/70 / Толстикова Т.Г., Толстиков Г.А., Хвостов М.В., Брызгалов А.О., Душкин А.В., Метелева Е.С., Нифантьев Н.Э. – 2008141928/15; заявл. 22.10.2008; опубл. 27.04.2010, бюл. № 17.

Тезисы докладов

1. Метелева, Е.С. Механохимическое получение солей хитозана с твёрдыми органическими кислотами / Е.С. Метелева, А.В. Душкин // Вторая научно-практическая конференция «Исследование, разработка и применение высоких технологий в промышленности» (Санкт-Петербург, 7-9 января 2006): сборник трудов. - Санкт-Петербург, 2006. - Т. 5. - С. 236.
2. Метелева, Е.С. Механохимическое получение солей хитозана с твёрдыми органическими кислотами / Е.С. Метелева, А.В. Душкин // Третья всероссийская конференция молодых учёных «Фундаментальные проблемы новых технологий в 3-ем тысячелетии» (Томск, 3-6 марта 2006): сборник трудов. - Томск, 2006. - С. 337-379.

3. Meteleva, E.S. Mechanochemical obtaing of chitosan salts / E.S. Meteleva, A.V. Dushkin // V Int. Conf. on Mechanochemistry and Mechanical Alloying (Novosibirsk, Russia, July 3-6 2006): book of abstracts. – Novosibirsk, Russia, 2006. - P. 258.
4. Mechanochemical obtaining and pharmacological studing of drugs complexes with plant's water-soluble polysaccharide / E.S. Meteleva , A.V. Dushkin , E.A. Morozova [et. al] // V Int. Conf. on Mechanochemistry and Mechanical Alloying (Novosibirsk, Russia, July 3-6 2006): book of abstracts. – Novosibirsk, Russia, 2006. - P. 259.
5. Механохимический синтез аддуктов лекарственных веществ и полиглюкозидов / Е.С. Метелева, А.В. Душкин, Е.А. Морозова [и др.] // Международная научная конференция «Химия, химическая технология и биотехнология на рубеже тысячелетий» (Томск, 11-16 сентября 2006): сборник тезисов. - Томск, 2006. - С. 45.
6. Аддукты полисахаридов и лекарственных веществ / А.В. Душкин, Е.С. Метелева, Т.Г. Толстикова, М.П. Долгих // Вторая всероссийская конференция по наноматериалам «НАНО 2007» (Новосибирск, 13-16 марта 2007): сборник трудов. - Новосибирск, 2007. – С. 336.
7. Механохимическое получение и фармакологическая активность водорастворимых комплексов арабиногалактана и лекарственных веществ / Е.С. Метелева, А.В. Душкин, Т.Г. Толстикова [и др.] // VI всероссийский научный семинар с молодёжной научной школой «Химия и медицина» (Уфа, 26-29 ноября 2007): сборник тезисов докладов. - Уфа, 2007. – С. 189.
8. Клатрирование фармаконов – эффективный путь создания низкодозных лекарственных препаратов / М.В. Хвостов, Т.Г. Толстикова, А.О. Брызгалов…Е.С. Метелева [и др.] // Материалы III всероссийской научной конференции «Новые достижения в химии и химической технологии растительного сырья» (Барнаул, 23-27 апреля, 2007): Барнаул, 2007. – Книга 2. - С. 73-78.
9. Механохимическая технология производства лекарственных средств повышенной эффективности / А.В. Душкин, С.А. Гуськов, Е.С. Метелева, В.И. Евсеенко // Сборник тезисов докладов VI всероссийского научного семинара с молодёжной научной школой «Химия и медицина» (Уфа, 26-29 ноября 2007): Уфа, 2007. – С. 17.
10. Механохимические превращения арабиногалактана из лиственницы сибирской / Е.С. Метелева, А.В. Душкин, Н.Э. Поляков [и др.] // Сборник тезисов докладов VI всероссийского научного семинара с молодёжной научной школой «Химия и медицина» (Уфа, 26-29 ноября 2007): Уфа, 2007. – С. 70.
11. Водорастворимые комплексы включения природного полисахарида арабиногалактана с биологически-активными веществами / Н.Э. Поляков, Б.С. Сыдыков…Е.С. Метелева [и др.] // Сборник трудов всероссийской конференции «Структура и динамика молекулярных систем» (Яльчик, 25-30 июня 2007): Яльчик, 2007. - С.47.

12. Метелева, Е.С. Механохимическое получение и биологическая активность комплексов арабиногалактана и лекарственных веществ / Е.С. Метелева, А.В. Душкин. // Материалы XI Всероссийской научно-практической конференции студентов и аспирантов «Химия и химическая технология в XXI веке» (Томск, 14-16 мая 2008): Томск, 2008. – С.30-33.
13. Механохимическая модификация природного полисахарида – арабиногалактана / В.И. Евсеенко, Е.С. Метелева, А.В. Душкин [и др.] // Материалы всероссийской конференции по макромолекулярной химии (Улан-Удэ, 13-17 августа 2008): Улан-Удэ, 2008. – С. 47-49.
14. Механохимическое получение водорастворимых комплексов арабиногалактана и лекарственных веществ / Е.С. Метелева, А.В. Душкин, Н.Э. Поляков [и др.] // Материалы всероссийской конференции по макромолекулярной химии (Улан-Удэ, 13-17 августа 2008): Улан-Удэ, 2008. – С. 90-92.
15. Механохимическое получение и свойства аддуктов природных полисахаридов и лекарственных веществ / А.В. Душкин, Е.С. Метелева, Т.Г. Толстикова [и др.] // Материалы IV всероссийской конференции «Новые достижения в химии и химической технологии растительного сырья» (Барнаул, 21-23 апреля 2009): Барнаул, 2009. – Т. 1. - С. 119-121.
16. Исследование механокомпозитов на основе арабиногалактана и лекарственных веществ / В.А. Бабкин, Е.Н. Медведева, Н.А. Неверова…Е.С. Метелева [и др.] // Материалы IV всероссийской конференции «Новые достижения в химии и химической технологии растительного сырья» (Барнаул, 21-23 апреля 2009): Барнаул, 2009. – Т. 2. - С. 176-178.
17. To possibilities of mechanochenical modification of drugs / A.V. Dushkin, S.A. Guskov, E.S. Meteleva [et. al.] // III International conference «Fundamental bases of mechanochemical technologies» (Novosibirsk, Russia, May 27-30 2009): book of abstracts. – Novosibirsk, Russia, 2009. – P.81.
18. Mechanochemical synthesis of intermolecular complexes of arabinogalactan with poorly soluble medicinal agents / E.S. Meteleva, A.V. Dushkin, N.E. Polyakov [et. al.] // III International conference «Fundamental bases of mechanochemical technologies» (Novosibirsk, Russia, May 27-30 2009): book of abstracts. – Novosibirsk, Russia, 2009. – P.202.
19. Supramolecular water-soluble complexes of carotenoids / N.E. Polyakov, T.V. Leshina, E.S. Meteleva [et. al.] // International conference « Organic nanophotonics» (St.Petersburg, Russia, June 21-28 2009): book of abstracts. - St.Petersburg, Russia, 2009. – P.32.
20. Mechanochemical preparation of water – soluble complexes of carotenoids / V.I.Evseenko, E.S. Meteleva, A.V. Dushkin, N.E. Polyakov // International conference « Organic nanophotonics» (St.Petersburg, Russia, June 21-28 2009): book of abstracts. -St.Petersburg, Russia, 2009. – P.52.
21. Mechanochemical modification of drugs by intermolecular complexation / A.V. Dushkin, S.A. Guskov, E.S. Meteleva [et.al] // Vth Ihter.Symp. Design and Synthesis of Supramolecular architectures (Kazan, Russia, October 12-16 2009): book of abstracts. - Kazan, 2009. – P.71.

22. Механохимический синтез и свойства аддуктов полисахаридов и малорастворимых лекарственных веществ / Е.С. Метелева, А.В. Душкин, Т.Г. Толстикова [и др.] // Сборник тезисов докладов VII всероссийской конференции с молодёжной научной школой «Химия и медицина, орхимед-2009» (Уфа, 1-5 июля 2009): Уфа,2009. - С. 220-221.
23. Аддукты природных полисахаридов и глицирризиновой кислоты с лекарственными веществами. Механохимический синтез и свойства / А.В. Душкин, В.И. Евсеенко, Е.С. Метелева [и др.] // Тезисы докладов VIII всероссийской конференции с международным участием «Химия и медицина» (Уфа, 6-8 апреля 2010): Уфа, 2010. – С. 15-16.
24. Механохимическое получение и свойства водорастворимых межмолекулярных комплексов полисахаридов и бета-циклодекстрина с лекарственными веществами / Е.С. Метелева, А.В. Душкин, Т.Г. Толстикова, М.В. Хвостов // Тезисы докладов VIII всероссийской конференции с международным участием «Химия и медицина» (Уфа, 6-8 апреля 2010): Уфа, 2010. – С. 63-64.
25. Комплексирование фармаконов с глицирризиновой кислотой – путь создания лекарственных препаратов повышенной эффективности / Е.С. Метелева, А.В. Душкин, Т.Г. Толстикова, М.В. Хвостов // Тезисы докладов VIII всероссийской конференции с международным участием «Химия и медицина» (Уфа, 6-8 апреля 2010): Уфа, 2010. – С. 249-250.
26. Механохимическая деструкция водорастворимых полисахаридов / В.И. Евсеенко, А.В. Душкин, Е.С. Метелева, Л.И. Деменкова // Тезисы докладов VIII всероссийской конференции с международным участием «Химия и медицина» (Уфа, 6-8 апреля 2010): Уфа, 2010. – С. 163-164.
27. Композиции природных полисахаридов и глицирризиновой кислоты с лекарственными веществами. Механохимический синтез и свойства / А.В. Душкин, В.И. Евсеенко, Е.С. Метелева [и др.] // Сборник статей II международной конференции «Техническая химия. От теории к практике» (Пермь, 17-21 мая 2010): Пермь, 2010. - С. 158-163.
28. Механохимическая деструкция природных водорастворимых полисахаридов / В.И. Евсеенко, Е.С. Метелева, А.В. Душкин, Л.И. Деменкова // Тезисы докладов первой конференции серии ChemWasteChem: «Химия и полная переработка биомассы леса» (Репино, 14-18 июня 2010): Санкт-Петербург, 2010. - С.241-242.
29. Получение комплексов лекарственных веществ с глицирризиновой кислотой / Е.С. Метелева, А.В. Душкин, Т.Г. Толстикова, М.В. Хвостов // Тезисы докладов первой конференции серии ChemWasteChem: «Химия и полная переработка биомассы леса» (Репино, 14-18 июня 2010): Санкт-Петербург, 2010. - С.269-270.
30. Механохимическое получение и свойства водорастворимых межмолекулярных комплексов природных полисахаридов с лекарственными веществами / Е.С. Метелева, А.В. Душкин, Т.Г. Толстикова, М.В. Хвостов // Тезисы докладов первой конференции серии ChemWasteChem: «Химия и пол-

ная переработка биомассы леса» (Репино, 14-18 июня 2010): Санкт-Петербург, 2010. - С.270-271.
31. Механохимический синтез и свойства супрамолекулярных систем, включающих низкомолекулярные органические соединения и углеводсодержащие поли – и олигомеры / А.В.Душкин, Е. С. Метелева, Н.Э.Поляков, Т.Г.Толстикова // Тезисы докладов семинара с международным участием «Горячие точки химии твердого тела: химия молекулярных кристаллов и разупорядоченных фаз» (Новосибирск, 4-7 октября 2010): Новосибирск, 2010. - С.35-36.
32. Аддукты природных полисахаридов и глицирризиновой кислоты с лекарственными веществами / А. В. Душкин, В. И. Евсеенко, Е. С. Метелева, Т. Г. Толстикова, М. П. Долгих, М. В. Хвостов. // Сборник тезисов конференции «Актуальные проблемы химии природных соединений» (Ташкент, 12-13 октября 2010): Ташкент, 2010. - С.4.
33. Механохимическая деструкция природных водорастворимых полисахаридов / В. И. Евсеенко, Е. С. Метелева, Л. И. Деменкова, А. В. Душкин. // Сборник тезисов конференции «Актуальные проблемы химии природных соединений» (Ташкент, 12-13 октября 2010): Ташкент, 2010. - С.63.
34. Метелева, Е.С. Механохимическое получение и свойства водорастворимых комплексов природных полисахаридов с дигидрокверцетином / Е.С. Метелева, А.В. Душкин.// Сборник тезисов конференции «Актуальные проблемы химии природных соединений» (Ташкент, 12-13 октября 2010): Ташкент, 2010. - С.19.
35. Создание лекарственных препаратов повышенной эффективности путём механохимического комплексирования глицирризиновой кислоты с фармаконами / Е. С. Метелева, А. В. Душкин, Т. Г. Толстикова, М.В.Хвостов. // Сборник тезисов конференции «Актуальные проблемы химии природных соединений» (Ташкент, 12-13 октября 2010): Ташкент, 2010. - С.64.
36. Water soluble carotenoid cojugates with oligo- and polysaccharides. Synergy of drug transport and efficacy / N. E. Polyakov, T. V. Leshina, E. S. Meteleva, A. V. Dushkin, T. A. Konovalova, L. D. Kispert // International symposium «Nanotech 2010» (Anahaim, June 2010): book of abstracts. - USA , 2010. – P.70.

Список сокращений

АГ – полисахарид арабиногалактан из лиственницы Сибирской и Гмелина
ЛВ – лекарственные вещества
БАД – биологически активные добавки к пище
ГК – глицирризиновая кислота, ГЭК - гидроксиэтилкрахмал
м/о – механохимическая обработка
ДСК – дифференциальная сканирующая калориметрия
РФА - рентгенофазовый анализ
ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография
ГПХ – гель-проникающая хроматография
M_w – среднемассовая молекулярная масса, кДа
M_n - среднечисловая молекулярная масса, кДа