

ПРИОРИТЕТНОЕ НАПРАВЛЕНИЕ V.41. ХИМИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ СОЗДАНИЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ

Программа V.41.1. Медицинская химия и фармакология как научная основа разработки лекарственных препаратов новых поколений (координатор акад. Г. А. Толстикова)

В Новосибирском институте органической химии им. Н. Н. Ворожцова обнаружено, что (1*R*,2*R*,6*S*)-3-метил-6-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-3-ен-1,2-диол (1) (рис. 27) обладает высокой противопаркинсонической активностью на животных моделях *in vivo* в тестах с МРТР с разной длительностью экспериментов (от 1 до 30 дней) и галоперидолом. Соединение (1) практически полностью восстанавливает двигательную активность и улучшает эмоциональ-

ное состояние животных, не уступая по эффективности лучшим из используемых в настоящее время препаратов. Синтезированное соединение не обладает побочными токсическими эффектами.

В Институте химической кинетики и горения и Новосибирском институте органической химии им. Н. Н. Ворожцова получены стабильные ассоциаты глицирризиновой кислоты с холестерином и токсичными продукта-

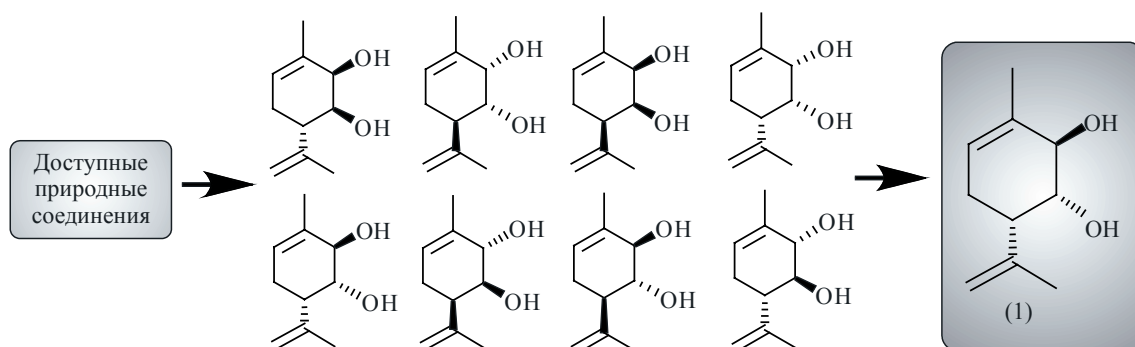


Рис. 27. Все пространственные изомеры соединения (1) — (1*R*,2*R*,6*S*)-3-метил-6-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-3-ен-1,2-диола, обладающего противопаркинсонической активностью.

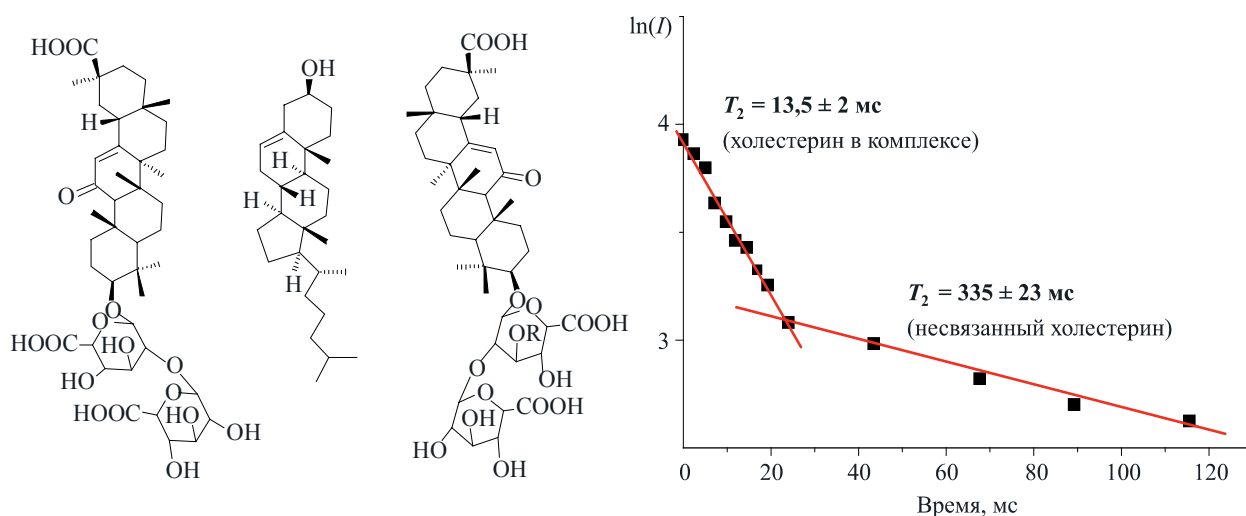


Рис. 28. Холестерин с глицирризиновой кислотой. На образование комплекса указывает существование двух времен релаксации протонов холестерина, отсутствующее для чистого холестерина.

ми его окисления озоном. Комплексы охарактеризованы с помощью методик ЯМР. Из измерений скоростей релаксации определены стехиометрия комплексов, константы стабильности и показано, что одна молекула холестерина связывается с димером глицирризиновой кислоты (рис. 28). Полученные результаты представляют интерес для фундаментальной и практической медицины как основа создания препаратов нового поколения для снижения уровня холестерина. Использование природных комплексантов с целью удаления холестерина из бляшек и вывода его из организма считается одним из перспективных методов борьбы с атеросклерозом.

В Институте химии твердого тела и механохимии совместно с Институтом неорганической химии им. А. В. Николаева с использованием модельного объекта (парацетамола) отработаны методы и подходы к получению высокодисперсных форм лекарственных препаратов (рис. 29). Показано, что использование в

качестве растворителя двухкомпонентной смеси легкокипящая жидкость—вода с клатратообразованием позволяет, во-первых, увеличить концентрацию рабочих растворов лекарственных веществ для приготовления микронизованных образцов с использованием сублимационной сушки, а во-вторых, проводить удаление растворителей сублимацией при более высоких температурах, существенно сократив тем самым время сушки, что чрезвычайно важно для технологического применения. Предложенный метод впервые позволил решить задачу получения моноклинной модификации парацетамола, пригодной для прямого прессования без наполнителей в таблетки, устойчивые при хранении, с высокой механической прочностью и повышенной скоростью растворения. Метод позволит получать высокодисперсные формы с улучшенными характеристиками также и для широкого круга других лекарственных препаратов.

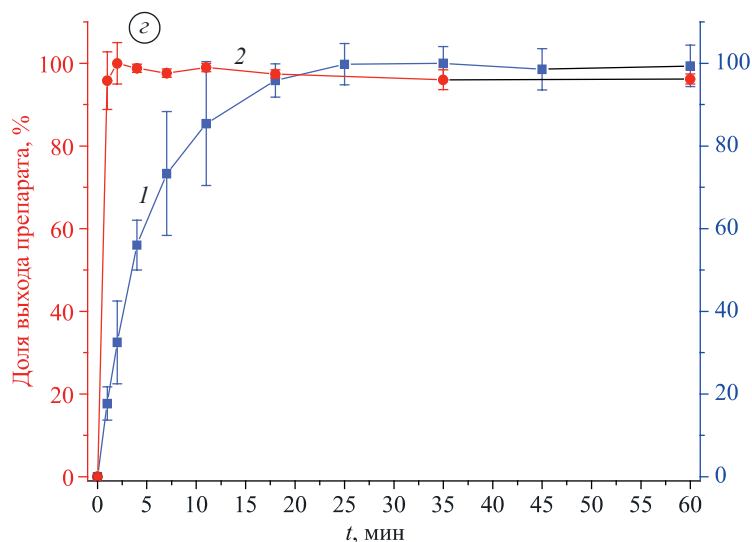
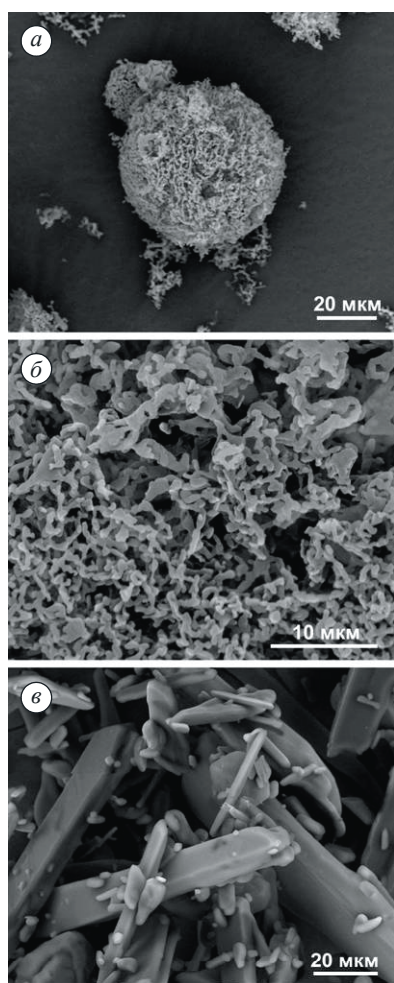


Рис. 29. Высокодисперсная форма лекарственного препарата парацетамола (*a, б*), полученная сублимационной сушкой замороженных растворов в смеси ТГФ — вода, в сравнении с образцом исходной субстанции (*в*). *з* — кривые растворения парацетамола: субстанции парацетамола (Merck) (*1*) и микронизованного парацетамола, полученного методом сублимационной сушки замороженных растворов (*2*).