

НОВОЕ «ЛИЦО» ЗНАКОМЫХ ЛЕКАРСТВ

Развитие медицины, произошедшее за последние полтора века, и особенно разработка новых лекарственных средств позволили более чем в два раза увеличить среднюю продолжительность жизни человека. Но теперь для поддержания и улучшения своего здоровья подавляющее большинство людей вынуждено употреблять множество различных лекарственных средств, расходуя значительную часть своего бюджета и рискуя навредить себе слишком большими дозами химических веществ. Однако с использованием инновационных научных подходов, таких как механохимия и супрамолекулярная химия, сибирскими учеными уже созданы новые, более эффективно действующие и более дешевые лекарства. Осталось лишь внедрить их в производство, преодолев административные барьеры

Ключевые слова: механохимия, фармацевтическая химия, системы доставки лекарств.
Key words: mechanochemistry, pharmaceutical chemistry, Drug Delivery Systems

Справа внизу – шаровая планетарная мельница, высокоэнергонапряженный механоактиватор, в котором в результате механического воздействия происходят химические реакции между твердыми веществами

© А.В. Душкин, Т.Г. Толстикова, 2012



ДУШКИН Александр Валерьевич – доктор химических наук, заведующий группой механохимии органических соединений Института химии твердого тела и механохимии СО РАН (Новосибирск). Награжден Золотой медалью имени В. И. Вернадского (2012 г.). Автор и соавтор более 250 научных работ и 10 патентов



ТОЛСТИКОВА Татьяна Генриховна – доктор биологических наук, профессор, заведующая лабораторией фармакологических исследований Новосибирского института органической химии СО РАН. Автор и соавтор более 190 научных работ, в том числе 4 монографий и 80 патентов

В мире производится и продается огромное количество лекарств: объем продаж фармацевтических препаратов достиг в 2011 г. гигантской суммы – 880 млрд долл. и растет опережающими темпами по сравнению с большинством отраслей промышленности. Фармацевтический рынок России также не отстает от мировых тенденций: его объем составлял в 2011 г. 28,1 млрд долл. (8-е место в мире) и имел годовой темп роста 12 %, что в два-три раза превышает средний рост экономики.

Казалось бы, ситуация в фармацевтике вполне радужная, однако это лишь верхушка айсберга. Стоимость наиболее современных лекарственных препаратов в ряде случаев очень высока, что значительно ограничивает их доступность – это особенно актуально для российского потребителя. Недорогие же лекарственные средства, которые преобладают в количественном отношении на нашем внутреннем рынке, обладают недостаточной эффективностью, к тому же их употребление часто приводит к нежелательным побочным последствиям.



Поэтому для нашей страны крайне актуальны научные исследования, которые позволили бы разработать эффективные, но недорогие и безопасные лекарственные средства.

Discovery или Delivery?

Как же добиться того, чтобы лекарство было одновременно эффективным и недорогим и какие подходы лучше всего использовать для разработки таких препаратов?

Приблизительно до начала 2000-х гг. основным инновационным направлением в фармацевтике было создание новых действующих веществ. В рамках этого направления синтезируются новые или же подвергаются модификации уже известные природные органические соединения. (На английском языке для обозначения этого направления введен специальный термин – *Drug Discovery*).

Затем новое вещество проходит многочисленные испытания, клиническую апробацию. Этот процесс может длиться многие годы, и поэтому разработка одного лекарственного средства стоит достаточно дорого (в среднем 0,8 млрд долл.). Более того, на этапе проверки отсеивается большая часть новых веществ и до промышленного выпуска из порядка 10 тыс. стартовых соединений доходит только одно.

Другим направлением разработки новых лекарств является улучшение фармакологических свойств уже используемых действующих веществ. Сделать это можно либо за счет направленной, адресной доставки лекарства в заданную область организма, органа или клетки, либо благодаря модификации скорости и времени действия препарата. (Англоязычное название этого направления – *Drug Delivery*). Поскольку в этом случае речь идет об уже известном веществе, исследования занимают в несколько раз меньше времени и, соответственно, обходятся гораздо дешевле.

Поэтому удельный вес разработок, связанных с модификацией существующих лекарств, сегодня становится доминирующим в общей массе исследований. Так, мировой объем продаж препаратов, изготовленных по этим технологиям, в 2011 г. оценивался в 169 млрд долл., в то время как рынок «новых молекул» – только в 56 млрд долл.

Повышение эффективности уже известных лекарственных средств – путь, особенно предпочтительный для стран, обладающих недостаточным уровнем производства собственных лекарств, но стремящихся к ускоренному развитию в этой области. Именно к таким странам относится Россия. В нашей стране в стоимостном объеме продаж отечественные препараты занимают не более четверти рынка, в то время как в физическом

исчислении (то есть в количестве проданных упаковок) – две трети. Фактически наша промышленность производит хотя и относительно дешевые, но устаревшие препараты, а потребность в эффективных и безопасных лекарственных средствах удовлетворяется за счет импорта более дорогих лекарств.

Для исправления этой ситуации правительством принята Стратегия развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 г., в которой предусмотрено увеличение доли отечественной продукции на внутреннем рынке примерно в два раза. Также запланировано изменение номенклатуры лекарств за счет увеличения доли инновационных препаратов до 60 % в стоимостном выражении. Учитывая то, что времени на реализацию этих задач не так много, добиться заявленных показателей можно, уделив основное внимание не столько поиску новых химических соединений, сколько модификации уже существующих.

Но в России, к сожалению, проводится недостаточно исследований в этой области. Здесь сказались и изначально ориентированность отечественной науки на оборонную область, и спад в финансировании научной деятельности в 1990-е гг. Одновременно в последние два десятилетия на фармацевтическом рынке появились новые сильные игроки, прежде всего Индия и Китай, где происходит бурный рост фарминдустрии, в том числе и инновационных исследований.

Чтобы успешно конкурировать в этой области, нужно сосредоточиться на эффективных и оригинальных отечественных подходах и разработках, в которых нашей стране уже удалось достичь лидирующего положения. Именно к таким направлениям относится *механохимическая технология*, используемая для получения уникальных материалов широкого спектра назначения.

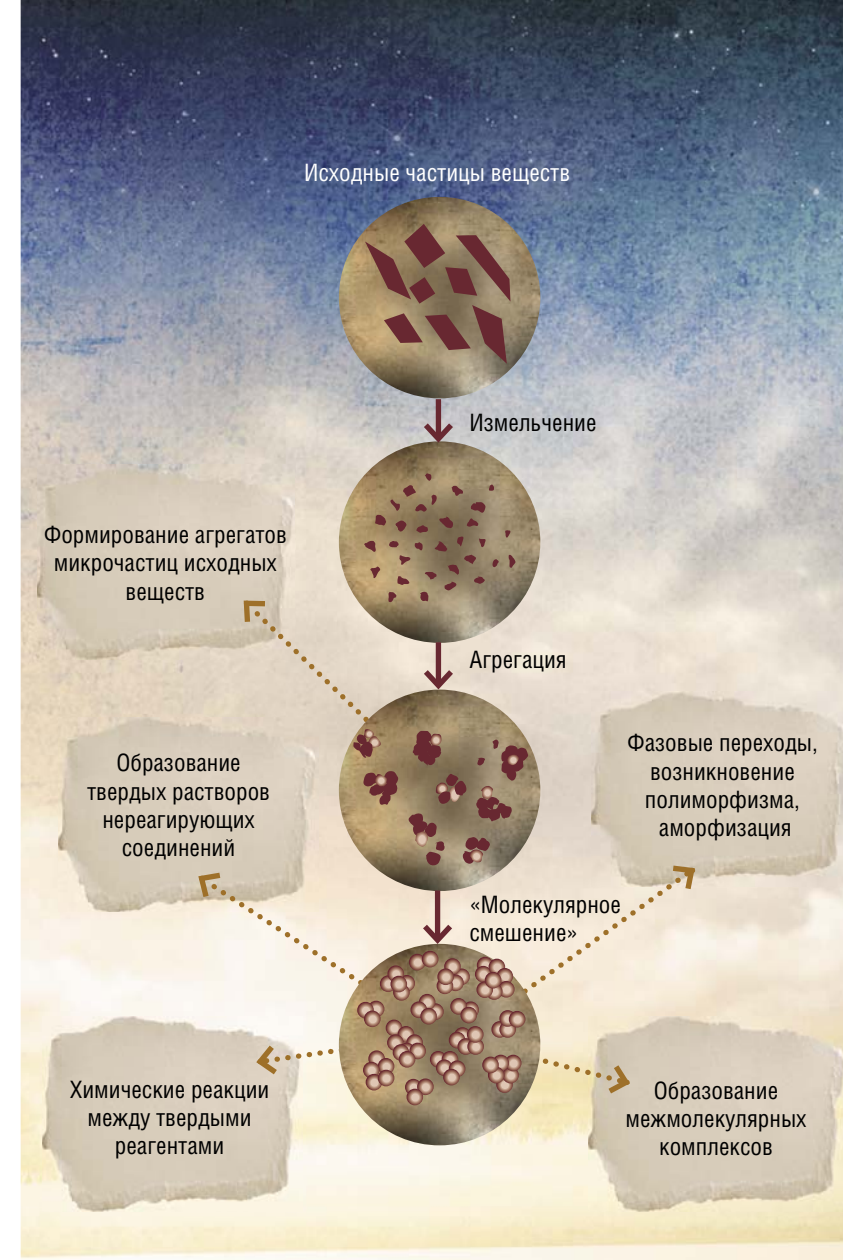
Механохимия – наука чудес

Советский Союз занимал ведущее положение в области механохимии твердых веществ – масштабные исследования в этом направлении начались еще в 1960-х гг. В Сибирском отделении Академии наук СССР наиболее интенсивно эти исследования проводились школой академика В. В. Болдырева.

К концу 1980-х гг. уже появились разработки для промышленного использования, однако их внедрение было остановлено вышеупомянутыми событиями. Примерно в то же время и такую же судьбу постигло и использование механохимии для получения материалов фармацевтического назначения.

Тут необходимо сделать пояснение о связи, казалось бы, отдаленных разделов науки – химии твердого тела и фармацевтики. Дело в том, что наибольший объем вы-

В механическом активаторе – мощном измельчительном аппарате, в процессе обработки с твердым веществом происходит ряд последовательных изменений: измельчение исходных частиц, их агрегация и затем смешение входящих в их состав веществ практически на молекулярном уровне. На последней стадии могут происходить химические превращения, изменения кристаллической структуры и т. д. Некоторые из этих процессов могут происходить только при механической активации вещества: например, образование композитных агрегатов из исходных частиц реагентов или твердых растворов веществ, разлагающихся при плавлении



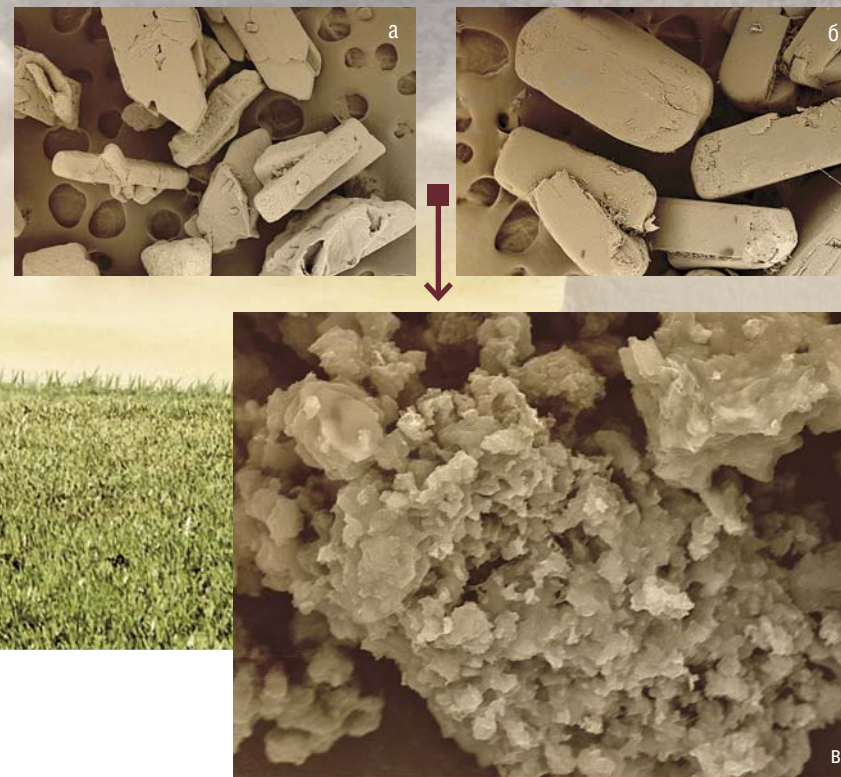
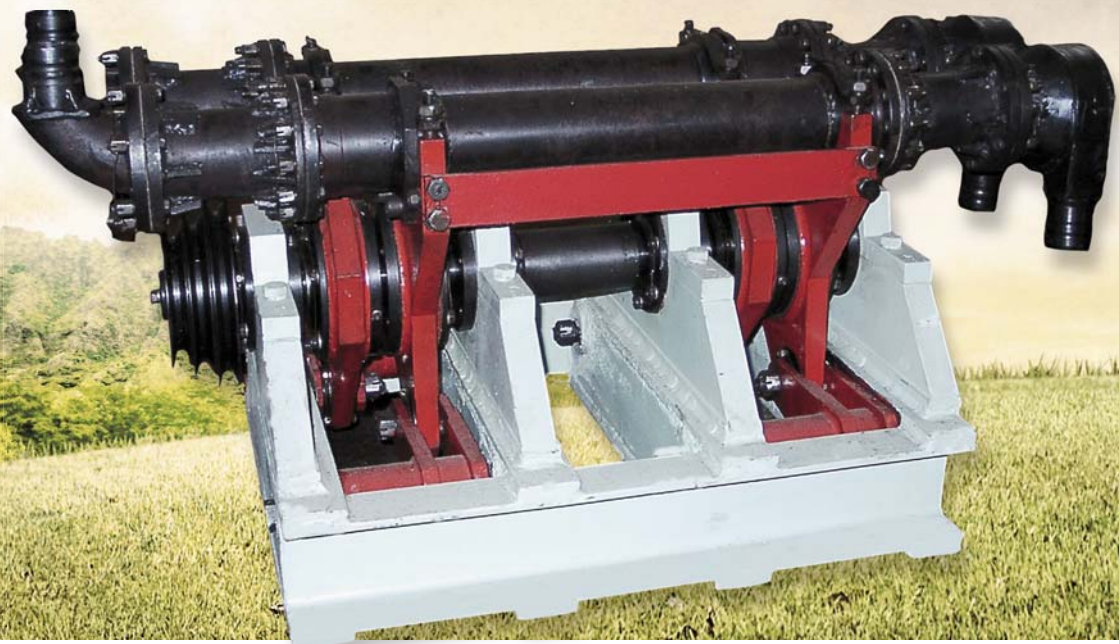
пуска лекарств приходится на так называемые твердые лекарственные формы – таблетки, драже, гранулы и пр. В составе других лекарственных форм – мазей, аэрозолей, суспензий, порошков для инъекций и т. д. – действующие лекарственные вещества также зачастую находятся в виде твердых частиц, в большинстве случаев в виде композиций со вспомогательными веществами. Чтобы попасть в клетку, в то место нашего тела, где требуется лечебное действие, лекарство должно сначала раствориться в биологических жидкостях организма. А свойства такого раствора во многом определяются составом и структурой тех твердых композиций, из которых он получен.

Значительное количество лекарственных веществ обладает недостаточной растворимостью в водных растворах, что заметно снижает эффективность действия соответствующих препаратов. Классическим примером служат популярные нестероидные противовоспалительные препараты – аспирин, ибупрофен, индомета-

цин. Химически эти вещества являются органическими кислотами, и повысить их растворимость можно, переведя их в соли. Однако синтез таких солей сложен и трудно реализуем на практике.

Альтернативный путь – получение смесей этих кислот с основаниями (гидроксидами или карбонатами металлов). В этом случае при смешении с водой будут также образовываться растворы солей и растворимость повысится. Обычно такие лекарственные формы получают путем смешивания порошкообразных веществ, но скорость образования солей лекарственных молекул и в этом случае слишком низка, поэтому растворение таблеток происходит медленно.

И здесь на помощь приходит механохимия, которая позволяет не только глубоко измельчить исходное лекарство, но и сформировать ультрадисперсную смесь исходных веществ, получить наноконпиты, обладающие как высокой растворимостью в целом, так и высокой скоростью растворения.



Исходные частицы шипучего аспирина – ацетилсалициловой кислоты (а) и карбоната натрия (б) обладают достаточно большими размерами. Обработка их смеси в механическом активаторе приводит к образованию ультрадисперсного композита (в). Растворимость такого композита по сравнению с исходными веществами значительно выше. Во-первых, в этом случае для растворителя доступна гораздо большая поверхность, чем при обычной смеси; во-вторых, часть исходных реагентов перемешалась уже на молекулярном уровне

В чем же состоит особенность механохимической технологии? Если подвергнуть вещество интенсивному механическому воздействию – трению, удару и т. д., то, помимо физических последствий, таких как измельчение и пластическая деформация, с твердым веществом могут происходить и химические изменения.

Существует множество конструкций аппаратов – механических активаторов, в которых создаются условия для механохимических превращений. Наиболее популярны из них мельницы для «сухого» помола твердых веществ. При помоле в таком аппарате измельчение является только первой стадией. Затем частички «сбиваются» в агрегаты, а при продолжении механоактивации происходит «молекулярное» смешение твердых веществ. При этом, в зависимости от природы веществ, могут происходить химические реакции или образовываться твердые фазы, в которых молекулы могут вступать в разного рода взаимодействия.

Для людей, знакомых с традиционной химией, может показаться удивительным, что химические реакции между твердыми веществами могут протекать без участия жидких фаз. Не менее удивительно, что с небольшими энергозатратами можно получить композиционный материал, каждая частица порошка которого представляет собой агрегат ультрадисперсных частиц твердых веществ-реагентов. Впоследствии при тепловом воздействии или гидратации химическая реакция с образованием целевых продуктов в таком композите будет идти гораздо быстрее, чем при обычном смешении исходных веществ (Душкин, 1991, 2004).

Такой механохимический способ увеличения растворимости был успешно применен для аспирина но-

Промышленная центробежно-эллиптическая мельница ЦЭМ-7 – механический активатор непрерывного действия. Такой аппарат может применяться в промышленном производстве лекарственных средств

восибирскими исследователями из Института химии твердого тела и механохимии СО РАН. На основании механохимического способа получения композиций ацетилсалициловой кислоты с карбонатами щелочных металлов (Na, Ca, Mg) был разработан, а затем зарегистрирован в РФ лекарственный препарат быстрорастворимого аспирина и организовано его опытное производство. По сравнению с известными шипучими таблетками фирмы «Байер» он отличается значительно (почти в 10 раз!) меньшим содержанием вспомогательных веществ, удобством приема, а самое главное, пониженной себестоимостью производства за счет упрощения технологии.

Были созданы также опытные образцы других лекарственных форм аспирина для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, частично проведены их доклинические и клинические испытания. По фармакологическому действию эти препараты не уступают известным препаратам *аспирин-кардио* и *кардиомагнил*, однако значительно дешевле в производстве.

К сожалению, организовать массовое производство подобных препаратов пока не удается. Основные

причины – высокие административные барьеры при государственной регистрации лекарственных средств и лицензировании их производства, которые авторы испытали на себе. За последние два года Правительством Российской Федерации предпринимаются важные шаги для исправления ситуации, однако, учитывая инертность административного аппарата, быстрых результатов ожидать трудно.

В содружестве с природой

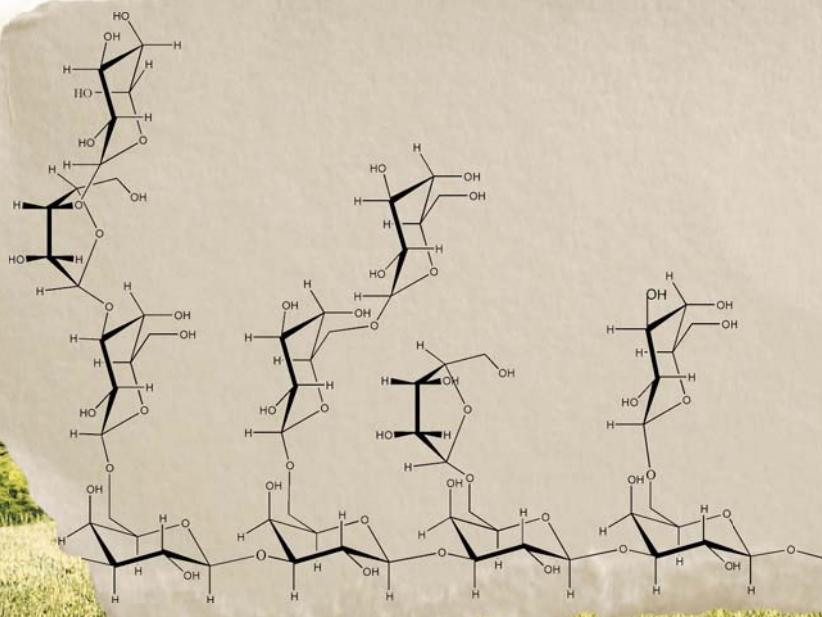
Имеются и другие возможности применения механохимических технологий для создания новых лекарственных форм. Так, для организации адресной доставки препарата в область патологических процессов лекарственные молекулы могут быть прикреплены к специфическим частицам-носителям, которые и осуществляют целевой транспорт. В качестве таких частиц могут выступать макромолекулы водорастворимых полимеров, супрамолекулярные системы типа мицелл или липосом, наноразмерные частицы неорганических оксидов и т. д.

И в этом случае для получения твердых композиций лекарственных веществ с веществами-носителями может эффективно использоваться механохимическая технология. Она позволяет сочетать вещества, обладающие сильно различающейся растворимостью, что

невозможно при использовании традиционных технологий жидкофазного синтеза. Кроме того, в результате механического воздействия образуются более прочные системы гость–хозяин.

В экспериментах на животных, проведенных в Новосибирском институте органической химии СО РАН им. Н. Н. Ворожцова, сотрудникам школы академика Г. А. Толстикова удалось показать, что лекарственные молекулы, комплексно связанные с растительными углеводсодержащими веществами (*гликозидами* и *полисахаридами*), проявляют многократно более высокую фармакологическую активность по сравнению с исходным препаратом. Это позволяет снизить терапевтически активную дозу лекарства в 10–150 раз, существенно уменьшить (вплоть до полного исчезновения в некоторых случаях) вредные побочные эффекты, а в некоторых случаях даже усилить полезные нетипичные, так называемые *плейотропные* свойства препаратов (Толстикова, 2007, 2009).

Исследования показали, что наиболее эффективными носителями лекарственных молекул являются растительные вещества – *глицырризиновая кислота* и водорастворимый полисахарид *арабиногалактан*. Первое вещество выделяется из корней солодки голой – травянистого растения, широко распространенного на территории России; второе – из лиственницы сибирской и лиственницы Гмелина.



Структура полисахарида арбиногалактана такова, что молекула-гость (в том числе и молекула лекарственного вещества) может внедряться между длинными полисахаридными цепями, формируя супрамолекулярный комплекс. В результате при сохранении терапевтического действия исходного лекарственного препарата удается в десятки раз повысить его растворимость и эффективность

Арабиногалактан легко выделяется из древесины указанных деревьев, причем его содержание достигает 10 % от веса сухой древесины. Необходимо подчеркнуть, что оба вида лиственницы являются главными составляющими лесных массивов Горного Алтая и Восточной Сибири. Для выделения этого соединения могут быть использованы отходы лесосеки, лесопиления, целлюлозно-бумажной промышленности и поэтому по своей доступности оно не имеет конкурентов среди природных и биосинтетических полисахаридов (Бабкин и др., 2011).

Способность к образованию супрамолекулярных комплексов у глицирризиновой кислоты и арабиногалактана удивляет не только широтой охвата различных лекарственных веществ, но и появлением у полученных препаратов ряда новых важных свойств.

Примером может служить препарат *нифедипин*, который успешно применялся в течение десятков лет для снижения повышенного артериального давления и который сегодня вытесняется более дорогими аналогами с пониженным риском возникновения побочных эффектов. Но полученная с помощью механохимических методов форма нифедипина, представляющая из себя супрамолекулярный комплекс с глицирризиновой кислотой, может занять особое место среди кардиотропных препаратов.

Оказалось, что в супрамолекулярной композиции необходимая для антигипертензивной активности доза нифедипина может быть уменьшена в 10 раз! Кроме того, сочетание с глицирризиновой кислотой мощно усиливает вторичный эффект препарата – его антиаритмическое действие. Растворимость нифедипина

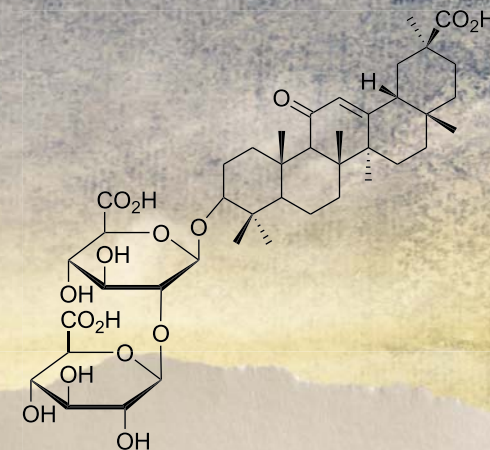
повышается в несколько раз, следовательно, появляется возможность применения его для внутривенных инъекций при скорой помощи.

Применение этого препарата в силу его комплексного воздействия будет способствовать существенному уменьшению риска прогрессирования стенокардии и других сердечно-сосудистых осложнений, а снижение терапевтической дозы предотвратит развитие печеночной и почечной недостаточности. Таким образом, перевод нифедипина в форму супрамолекулярного комплекса с органическим носителем делает его полифункциональным препаратом. А таких препаратов на рынке лекарств не так уж много.

Еще один пример – *статины*, которые сегодня широко применяются для снижения в крови липопротеинов низкой плотности и общего содержания холестерина. Так, объем продаж препаратов на основе синтетического *аторвастатина* превысил 10 млрд долл. в год. В России годичный курс еще одного статина – препарата *липримар*, стоит около 20 тыс. руб.

Оказалось, что супрамолекулярные комплексы статинов с глицирризиновой кислотой позволяют в 3–5 раз снизить терапевтическую дозу дорогого лекарственного вещества и значительно уменьшить присущие статинам вредные побочные эффекты.

Не менее убедительны и другие примеры. Известно, что широко применяемые нестероидные противовоспалительные средства – аспирин, ортофен, индометацин, анальгин и др., имеют существенный недостаток: все они способствуют образованию язв на слизистой оболочке желудка. Их супрамолекулярные комплексы с глицирризиновой кислотой и арабиногалактаном



Глицирризиновая кислота – главный компонент корней солодки голой, определяющий их сладкий вкус. Это соединение сегодня широко применяется для создания эффективных комплексных лекарств

Литература

Бабкин В.А., Остроухова Л.А., Трофимова Н.Н. Биомасса лиственницы. От химического состава до инновационных продуктов // Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2011. 236 с.

Душкин А.В. Возможности механохимической технологии органического синтеза и получения новых материалов // Химия в интересах устойчивого развития. 2004. Т.12. № 3. С. 251–274.

Толстикова Г.А. и др. Солодка: био-разнообразие, химия, применение в медицине // Новосибирск: ГЕО, 2007. 308 с.

Толстикова Т.Г., Толстикова А.Г., Толстикова Г.А. На пути к низкодозным лекарствам // Вестник РАН. 2007. Т. 77. №10. С. 867–874.

Толстикова Т.Г. и др. Арабиногалактан – растительный полисахарид как новое средство для клатрирования фармаконов // ДАН. 2010. Т. 433. № 5. С. 713–714.

Dushkin A. V. et al. Mechanochemical reactions of solid organic compounds // Сибирский хим. журн. 1991. Вып. 5. С. 75–81.

имеют повышенную (3–5 раз) противовоспалительную, жаропонижающую и анальгетическую активность, либо проявляют высокую активность в десятки раз сниженных дозах. Такое снижение необходимой терапевтической дозы уменьшает токсичность препарата и степень деструктивных поражений слизистой оболочки желудка, вредное влияние на печень и почки.

Аналогичные изменения активности и многократное (до 20 раз) снижение действующих доз наблюдаются при сочетании с арабиногалактаном транквилизаторов сибазон и мезапам, нейролептика азалаптина, антиаритмика амиодарона, антиоксиданта дигидрохверцетина и т.д. Всего в этом отношении было исследовано несколько десятков широко используемых лекарственных веществ, и в подавляющем большинстве случаев удалось добиться существенного улучшения их фармакологических свойств.

Очевидно, что разработка механохимической технологии получения супрамолекулярных комплексов позволит в короткие сроки создать широкий спектр отечественных лекарственных средств различного назначения. Таким образом, можно при относительно небольших затратах насытить рынок недорогими, но эффективно действующими фармацевтическими препаратами.

Однако для их внедрения необходимы широкие фармакологические исследования, для организации которых нужна как заинтересованность в новых препаратах самих производителей, так и государственная поддержка, в основе которой должна лежать забота о здоровье граждан своей страны.