

УДК 547.458.68:547-316+615.032

КОМПЛЕКС ВКЛЮЧЕНИЯ НИТРАТА γ -ЦИКЛОДЕКСТРИНА С КОНЬЮГАТОМ ТЕТРАГИДРОКАРБАЗОЛА И АМИНОАДАМАНТАНА

© 2024 г. Академик РАН Ю. М. Михайлов¹, академик РАН С. О. Бачурин¹,
А. В. Даровских^{1,*}, И. М. Веселов¹, П. Н. Шевцов¹, А. В. Мальцев¹, Е. Ф. Шевцова¹

Поступило 19.06.2024 г.
После доработки 08.08.2024 г.
Принято к публикации 13.08.2024 г.

Исследована и доказана с помощью РФА, ДСК, ВЭЖХ и ЯМР возможность получения комплекса включения нитрата γ -циклодекстрина с конъюгатом тетрагидрокарбазола и аминоксамантана – перспективным лекарственным препаратом для лечения нейродегенеративных заболеваний. Найдено, что полученный комплекс, в отличие от самого действующего вещества, растворим в воде, а его клеточная токсичность не превышает таковой для действующего вещества, что способствует повышению его биодоступности и обеспечивает возможность проведения необходимых биологических исследований. Установлено, что образованный комплекс включения сохраняет лекарственные свойства действующего вещества, проявляя митопротекторную и микротубуло-стабилизирующую активности, а также обладает выраженной антиоксидантной активностью, эффективно подавляя спонтанное перекисное окисление липидов в гомогенате мозга крыс.

Ключевые слова: нитрат γ -циклодекстрина, комплекс включения, биодоступность, антиоксидантная активность, нейропротекторы, митохондрии, микротрубочки

DOI: 10.31857/S2686953524040019, EDN: YEFFQS

ВВЕДЕНИЕ

Циклодекстрины (ЦД) и их производные способны образовывать комплексы включения (КВ) с лекарственными субстанциями и рассматриваются как перспективные средства их доставки [1–4].

Интерес к ним обусловлен тем, что за счет хорошей растворимости ЦД и их производных в воде растворимость лекарственных веществ в составе комплексов с ЦД может радикально возрастать [5–9], что обеспечивает возможность повышения их биодоступности.

Описаны, разрабатываются и используются КВ лекарственных препаратов разнообразного действия на основе β - и γ -ЦД и их производных, таких как метил- β -ЦД, гидроксипропил- β -ЦД и другие [10–13]. Данных об использовании для этих целей нитратов ЦД (НЦД) не найдено. Возможно, это связано с тем, что до начала наших исследований в этой области [14, 15] имелось лишь несколько работ, посвященных примене-

нию НЦД как энергетических веществ [16–18]. В последние годы на эту же тему появилось еще несколько публикаций [19–22].

Перспектива использования НЦД для получения КВ с лекарственными препаратами, такими как никорандил и изосорбид мононитрат, была оценена в работах [22–24]. Установлено, что НЦД образует КВ, имеющие приемлемые водорастворимость и токсичность. Показано, что комплекс γ -НЦД с никорандилом проявляет синергию антиоксидантной активности, которая оказалась выше, чем у исходных соединений, а также выше, чем у аналогичных КВ с γ -ЦД [24]. Полученные результаты позволили сделать предварительный вывод о возможности использования КВ γ -НЦД в качестве лекарственных препаратов.

В этой связи, а также с учетом сведений об использовании ЦД для лечения нейродегенеративных заболеваний, например, болезней Ньюмана–Пика, Гоше, Альцгеймера, Паркинсона [25–27], в настоящем исследовании поставлена цель получить КВ НЦД с одним из перспективных лекарственных препаратов для лечения указанных заболеваний – конъюгатом тетра-

¹ Федеральный исследовательский центр проблем химической физики и медицинской химии Российской академии наук, 1424332 Черноголовка, Россия
*E-mail: avd@icp.ac.ru

гидрокарбазола и аминокрамантаном (ТГ-2112х) [28, 29]. ТГ-2112х плохо растворим в воде, что сказывается на его биодоступности, а применение его в виде водорастворимого комплекса, возможно, позволит решить указанную проблему. Отметим также, что НЦД, являясь нитратом природного олигосахарида, обладает способностью генерировать NO, влияние которого на различные системы жизнедеятельности человека, в том числе на развитие психиатрических и нейродегенеративных расстройств и мыслительную деятельность, известно [30–32].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе исследован нитрат γ -ЦД с наибольшим объемом внутренней полости, в сравнении с другими доступными ЦД, равном 472 \AA^3 , что принципиально важно для формирования комплексов.

Получение γ -НЦД осуществляли в соответствии с ранее разработанной методикой [14, 15]. В исследованиях использовали γ -НЦД, в котором на нитратные было замещено две гидроксильные группы, т.е. 8% от их общего числа. В этом случае растворимость γ -НЦД в воде при нормальных условиях составляет около 16 г л^{-1} [24].

ТГ-2112х синтезировали по ранее описанной методике [33].

Получение КВ. К раствору 0.32 г (0.23 ммоль) γ -НЦД в 20 мл воды присыпали 0.1 г (0.23 ммоль) ТГ-2112х. Полученную суспензию перемешивали в течение 6 ч при 60°C , а затем еще 144 ч при комнатной температуре. После этого не растворившуюся часть отфильтровали, фильтрат упарили досуха. Образовавшийся порошок бежевого цвета сушили при $T = 50^\circ\text{C}$ и остаточном давлении 1 мм рт.ст. до постоянного веса. Выход целевого вещества составил 0.24 г ; выход относительно молекулы ТГ-2112х составил 44%. Растворимость в воде 14 г л^{-1} .

По аналогичной методике был получен КВ на основе γ -ЦД и ТГ-2112х. Выход продукта после упаривания воды составил 0.25 г ; выход относительно молекулы ТГ-2112х составил 17%. Растворимость в воде 20 г л^{-1} .

В дальнейшем при описании продуктов, полученных из водных растворов, будет использоваться сокращение КВ, соответственно

КВ-НЦД для продукта, полученного из γ -НЦД, и КВ-ЦД, для продукта, полученного из γ -ЦД.

Механические смеси получали путем смешения исходных соединений в мольном соотношении $1 : 1$ без добавления воды. В дальнейшем для описания продуктов, полученных механическим смешением компонентов будет использоваться термин МС, соответственно МС-НЦД для продукта, полученного из γ -НЦД, и МС-ЦД, для продукта, полученного из γ -ЦД.

ЯМР-исследования исходных веществ и комплексов на их основе выполняли на спектрометре Avance III 500 МГц фирмы (Bruker, Германия) с рабочими частотами для ядер ^{13}C – 125.8 МГц , для ядер ^1H – 500 МГц , (внутренний эталон – тетраметилсилан), используя их растворы в $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ с концентрацией 10 мас. \% .

Рентгенофазовый анализ (РФА) проводили на рентгеновском дифрактометре AerisMalvern PANalytical B.V. (Нидерланды), интервал измерения 2θ от 5° до 35° .

ДСК-исследования выполняли на приборе Perkin Elmer DSC 8000 (США) в диапазоне температур от 25 до 200°C при скорости нагрева $10^\circ\text{C мин}^{-1}$ и продувке азотом с объемной скоростью $20 \text{ см}^3 \text{ мин}^{-1}$.

Высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ) проводили на жидкостном хроматографе Agilent Infinity 1260 (США), снабженном рефрактометрическим и УФ-детекторами (длина волны УФ-детектора 235 нм). Для разделения использовали колонку Poroshell 120 EC-C18 размером $4.6 \times 150 \text{ мм}$, размер частиц неподвижной фазы 4 мкм . Температура колонок и рефрактометра 40°C . Элюент – 10% раствор ацетонитрила в воде, скорость потока 1 мл мин^{-1} .

В работе использованы аутбредные крысы Вистар и мыши C57BL/6J; содержание животных в виварии ИФАВ РАН и экспериментальные процедуры проводились в соответствии с международными рекомендациями по содержанию и использованию животных и были одобрены Биоэтическим комитетом ИФАВ РАН (Протокол № 41 от 26 ноября 2019 г.). Митохондрии выделяли стандартным методом дифференциального центрифугирования из печени взрослых крыс, голодавших в течение

ночи; выделение препарата тубулина и микротубулло-ассоциированных белков (**Тб + МАБ**) из мозга мышей линии C57BL/6J проводили стандартным методом полимеризации-деполимеризации.

Биологическое тестирование влияния соединений на митохондриальный потенциал, кальций-индуцированное набухание митохондрий как показатель открытия пор митохондриальной проницаемости (**пМП**) и на полимеризацию препарата тубулина и микротубулло-ассоциированных белков, а также оценку клеточной токсичности по отношению к клеткам нейробластомы человека SH-SY5Y (ATCC, CRL2266, Manassas, VA, USA) проводили по ранее описанным методикам [29].

Влияние соединений на перекисное окисление липидов (**ПОЛ**) проводили по методике, описанной в [34]. Инкубацию гомогената мозга крыс для развития спонтанного процесса ПОЛ проводили без добавления индукторов ПОЛ в течение 4 ч. Определение продуктов ПОЛ как веществ, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (**ТБКрв**), проводили через 1, 2, 3 и 4 ч инкубации спектрофотометрически при $A_{(532-620)}$ с помощью планшетного ридера EnVision (Perkin Elmer, Финляндия) для различных концентраций исследуемых соединений. Достоверность отличий значений через 4 ч инкубации оценивали методом дисперсионного анализа ANOVA с апостериорным мно-

жественным парным сравнением по критерию Даннетта ($p \leq 0.0001$).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

На первом этапе исходные соединения и полученные на их основе системы были исследованы с помощью ^1H ЯМР-спектроскопии (рис. 1).

Анализ данных ^1H ЯМР-спектроскопии показал, что на спектре предполагаемого КВ КВ-НЦД (рис. 1, спектр 3), помимо сигналов исходного γ -НЦД (спектр 1), присутствуют также сигналы ТГ-2112х (спектр 2); видны слабые сигналы протонов адамантанового фрагмента ТГ-2112х в области 1.5–2.1 м. д., а также присутствуют сигналы протонов карбазольного фрагмента в области 6.9–7.5 м. д. Отметим, что на спектрах как γ -НЦД (спектр 1), так и ТГ-2112х (спектр 2) присутствует сигнал при 1.1 м. д., соответствующий химическому сдвигу протонов диэтилового эфира, который используется при обработке и выделении исходных соединений. Сложность удаления диэтилового эфира объясняется спецификой строения соединений, в частности, молекулы НЦД захватывают его и удерживают во внутренней полости молекулы. Удалить диэтиловый эфир из полости НЦД не удастся даже после длительной сушки в вакууме (при температуре 50–60°C в течение 8 ч). Вместе с тем на спектре продукта, полученного из вод-

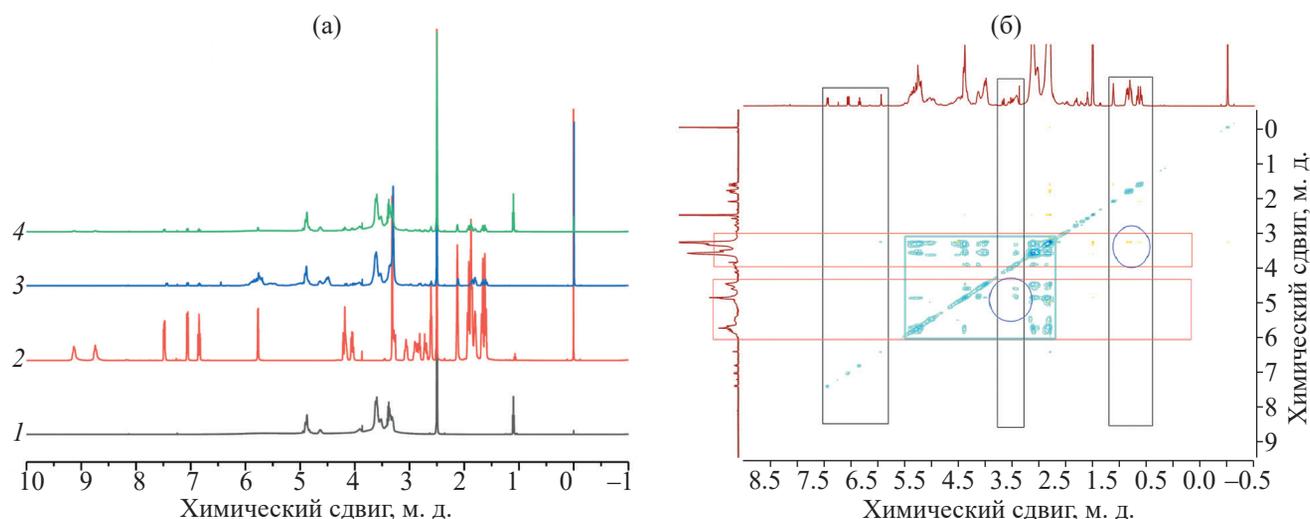


Рис. 1. ^1H ЯМР-спектры γ -НЦД (1), ТГ-2112х (2), КВ-НЦД (3) и МС-НЦД (4) (а) и ^1H - ^1H NOESY ЯМР-спектр КВ-НЦД (б).

ного раствора (спектр 3), в отличие от механической смеси (спектр 4), сигнал протонов эфира отсутствует, поскольку, по-видимому, происходит конкурентное замещение эфира в полости γ -НЦД на ТГ-2112х.

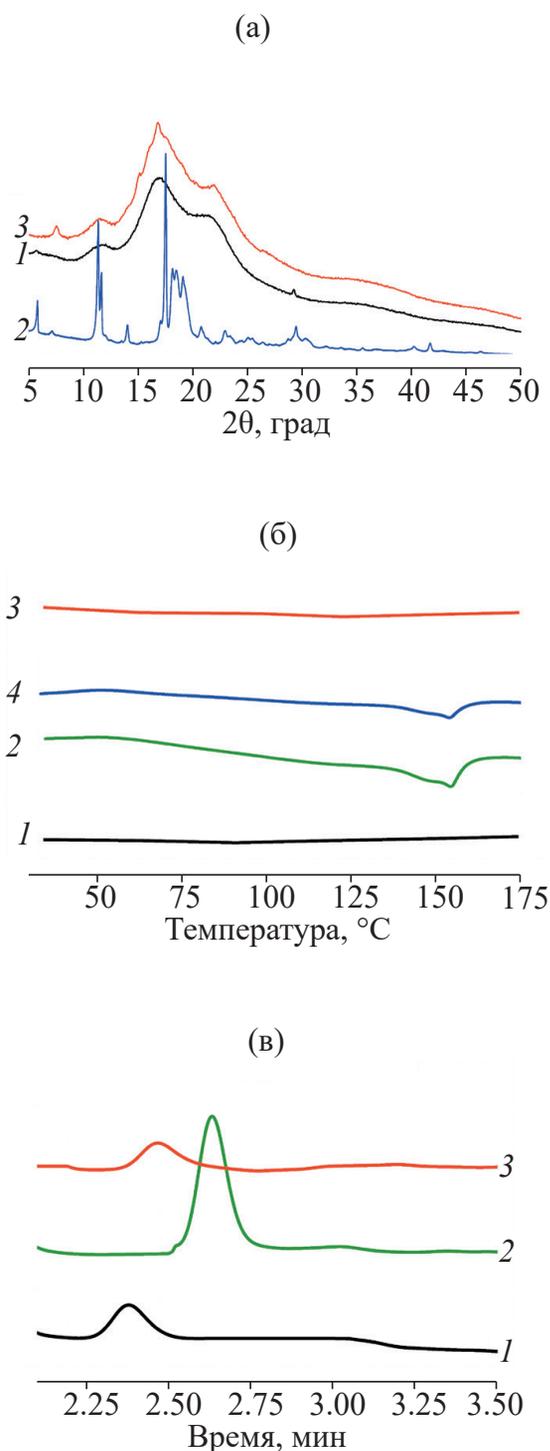


Рис. 2. Дифрактограммы (а), термограммы (б) и хроматограммы (в) индивидуальных γ -НЦД (1), ТГ-2112х (2) и КВ-НЦД (3) и МС-НЦД (4).

Для подтверждения образования в описанных условиях КВ γ -НЦД и ТГ-2112х исходные индивидуальные компоненты, а также системы, полученные на их основе, были исследованы методами РФА, ДСК и ВЭЖХ (рис. 2).

Согласно данным РФА, дифрактограмма КВ-НЦД (рис. 2а, кривая 3), аналогична дифрактограмме исходного γ -НЦД (кривая 1): отсутствуют дифракционные максимумы, характерные для кристаллического ТГ-2112х (кривая 2), что указывает на формирование КВ.

Исследование образцов методом ДСК показало, что на термограмме ТГ-2112х присутствует пик в области 142°C (рис. 2б, кривая 2), соответствующий температуре плавления образца, в то время как для γ -НЦД тепловые эффекты в температурном диапазоне от 25 до 150°C отсутствуют (кривая 1). На термограмме КВ-НЦД (кривая 3) пик плавления ТГ-2112х отсутствует, в отличие от термограммы МС-НЦД (кривая 4), что также служит доказательством образования КВ.

Косвенным подтверждением образования КВ могут служить также данные ВЭЖХ (рис. 2в). При сопоставлении полученных данных видно, что на хроматограмме КВ-НЦД (кривая 3), наблюдается только один сигнал.

Таким образом, данные трех различных методов исследования позволяют сделать вывод о формировании КВ γ -НЦД с ТГ-2112х.

Стоит отметить, что в задачи данной работы на входило установление структурных особенностей водных растворов полученных КВ, т.к. структура растворов является одним из наиболее важных и глубоких вопросов физической химии растворов и требует отдельных систематических исследований с использованием специализированных методов, тем более, когда речь идет о растворах комплексов и об оценке возможности образования ассоциатов.

Исследование КВ γ -НЦД с ТГ-2112х методом 2D ЯМР-спектроскопии показало присутствие на спектре слабых корреляционных сигналов, соответствующих взаимодействию протонов адамантанового фрагмента ТГ-2112х (1.5–2.0 м. д.) и протонов γ -НЦД при атомах углерода, не связанных с функциональными группами (3.3–4.0 м. д.), т.е. образующих по-

лость γ -НЦД. Кроме того, в спектре имеются сигналы, относящиеся к взаимодействию протонов карбазольного фрагмента ТГ-2112х (3.75–4.25 м. д.) и протонов в γ -НЦД при атомах углерода, связанных с нитратными и гидроксильными группами (4.5–6.0 м. д.). Эти данные позволяют судить о природе межмолекулярного взаимодействия γ -НЦД и ТГ-2112х и предположить, как располагается молекула действующего вещества (ДВ) в сформированном КВ.

Истинные мольные соотношения компонентов КВ определены с помощью ^1H ЯМР-спектроскопии по соотношению сумм интегральных интенсивностей протонов, соответствующих исходным соединениям. Установлено, что полученная система γ -НЦД : ТГ-2112х характеризуется мольным соотношением 1 : 0.44, несмотря на то, что исходное соотношение компонентов составляло 1 : 1. Возможным объяснением полученных результатов может служить незавершенность процессов комплексообразования в выбранных условиях, либо размещение 1 молекулы ДВ в полостях 2 молекул γ -НЦД, либо и то, и другое одновременно. Этот вопрос предполагается рассмотреть в дальнейших исследованиях.

По аналогии были определены мольные соотношения компонентов КВ-ЦД, полученного в аналогичных условиях из γ -ЦД и ТГ-2112х. При исходном соотношении компонентов 1 : 1 их истинное мольное соотношение составило 1 : 0.17, т.е. более, чем в 2.5 раза меньше, чем для КВ-НЦД. Стоит отметить, что на данном этапе исследований фактических данных для заключения о предпочтительности образования комплексов включения с учетом гидрофильности и гидрофобности молекул гостя и хозяина недостаточно. Данный вопрос будет рассмотрен авторами в дальнейшем.

Для верификации отсутствия токсичности и оценки физиологической активности полученного КВ было проведено исследование его влияния на биологические мишени в сравнении с ТГ-2112х и γ -НЦД.

Установлено, что КВ сохраняет свойства ТГ-2112х и не превышает его клеточную токсичность: $\text{IC}_{50}(\text{КВ}) = 8.8 \pm 0.4 \text{ мкМ}$, что практически совпадает с $\text{IC}_{50}(\text{ТГ-2112х}) = 8.8 \pm 0.3 \text{ мкМ}$, в то время как в индивидуальном виде используемый γ -НЦД вызывал снижение выживаемо-

сти клеток нейробластомы при концентрациях выше 200 мкМ и его $\text{IC}_{50}(\gamma\text{-НЦД}) = 317 \pm 28 \text{ мкМ}$.

Ранее было показано, что ТГ-2112х стимулирует полимеризацию Тб + МАБ с образованием микроотрочек нормальной структуры и обладает свойствами ингибитора пМП [33]. Для оценки сохранности фармакологической активности ТГ-2112х была проведена оценка влияния исследуемых соединений на сборку микроотрочек, открытие пМП и митохондриальный потенциал (рис. 3).

Было изучено влияние исследуемых соединений на сборку микроотрочек при гуаназинтрифосфат-зависимой (ГТФ-зависимой) полимеризации препарата Тб + МАБ, оцениваемой по изменению светопоглощения при $A = 355 \text{ нм}$, нормализованного по начальной точке (A_{355}^0) для каждой пробы. Установлено, что КВ-НЦД проявляет аналогичную ТГ-2112х способность достоверно стимулировать полимеризацию Тб + МАБ (рис. 3а, кривые 3 и 2 соответственно), в то время как полимеризация Тб + МАБ в присутствии γ -НЦД (кривая 1) происходит хоть и незначительно интенсивнее по сравнению с контролем, но без достоверных отличий в скорости полимеризации.

При исследовании влияния исследуемых соединений на функции митохондрий найдено, что в индивидуальном виде γ -НЦД в концентрациях до 40 мкМ не влияет на скорость “набухания” митохондрий, величину митохондриального потенциала и кальций-вызванную деполяризацию. В то же время, полученный КВ-НЦД, как и исходное соединение ТГ-2112х, сохраняет свойства ингибитора пМП, снижая скорость кальций-вызванного набухания митохондрий (рис. 3б) и кальций-вызванной деполяризации митохондрий, но не обладает митохондриальной токсичностью – не влияет на сукцинат-зависимый митохондриальный потенциал (рис. 3в, г). Таким образом, полученный КВ сохраняет уровень митопротекторной активности, характерный для исходного ТГ-2112х.

С учетом ранее выявленного синергетического проявления антиоксидантной способности КВ γ -НЦД с никорандилом [24] была проведена оценка влияния ТГ-2112х, γ -НЦД и КВ на их основе на спонтанное ПОЛ в гомогенате мозга крыс (рис. 4а–г). Установлено, что в ис-

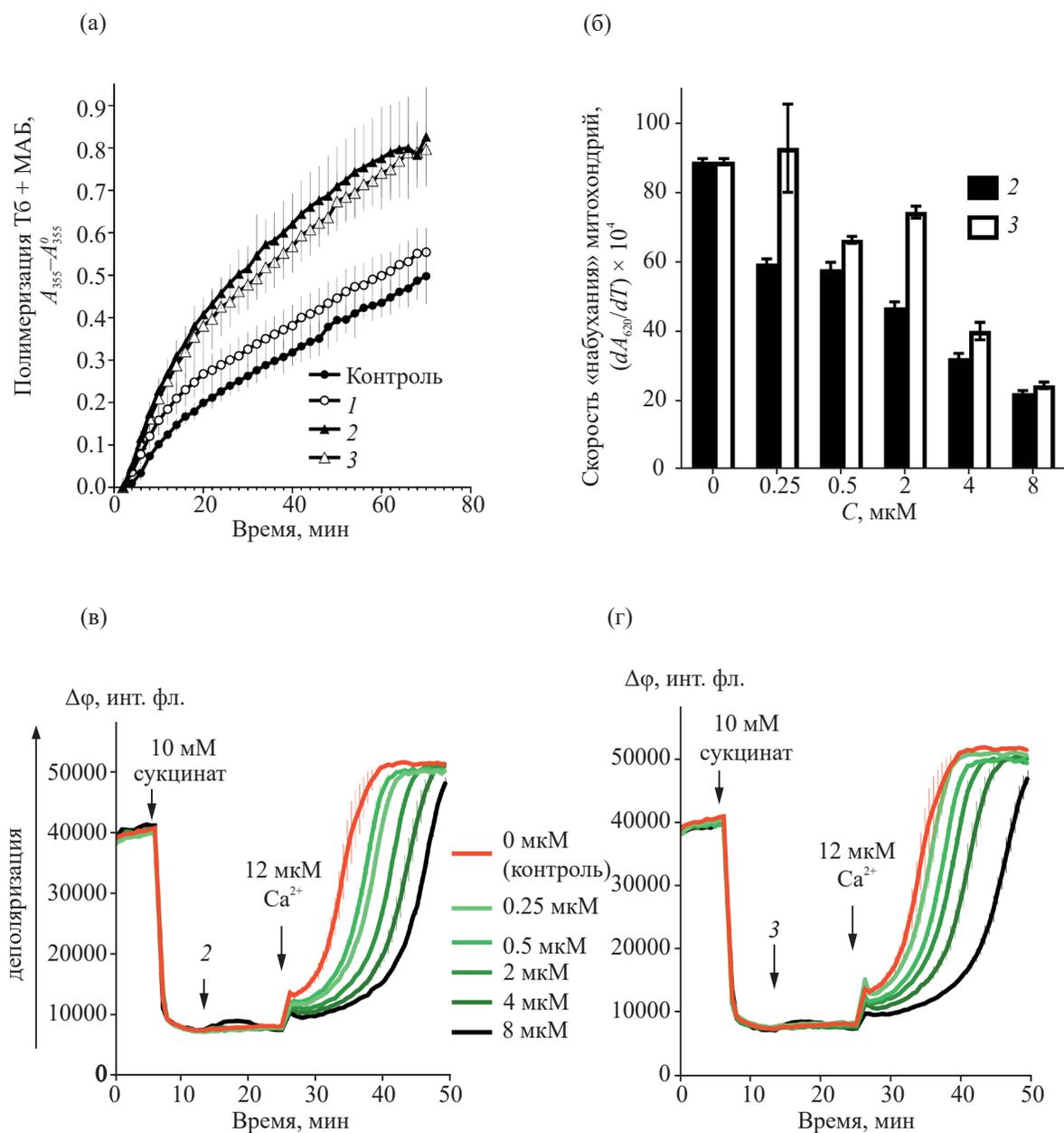


Рис. 3. Влияние индивидуальных γ -НЦД (1), ТГ-2112х (2) и КВ-НЦД (3) на полимеризацию Т6 + МАБ, измеряемую как увеличение светопоглощения при $A = 355$ нм, нормализованное по начальной точке каждой пробы $A_{355} - A_{355}^0$ (а), концентрационная зависимость снижения скорости кальций-вызванного набухания митохондрий печени крыс, оцениваемого как скорость снижения светопоглощения при $A = 620$ нм ($dA_{620}/dt \times 10^4$) (б) и митохондриальный потенциал изолированных митохондрий печени крыс для ТГ-2112х (в) и для КВ-НЦД, измеряемый по изменению интенсивности флюоресценции ($\Delta\phi$, инт.фл.) потенциал-зависимого красителя сафранина А (г).

следуемом диапазоне концентраций (5–20 μM) γ -НЦД не влияет на увеличение продуктов ПОЛ во времени (рис. 4а).

Для ТГ-2112х наблюдалась лишь слабая тенденция к подавлению процесса спонтанного

ПОЛ (рис. 4б), в то время как их КВ-НЦД, проявляет свойства эффективного антиоксиданта (рис. 4в). Причем при увеличении концентрации эффект становится более выраженным (рис. 4г).

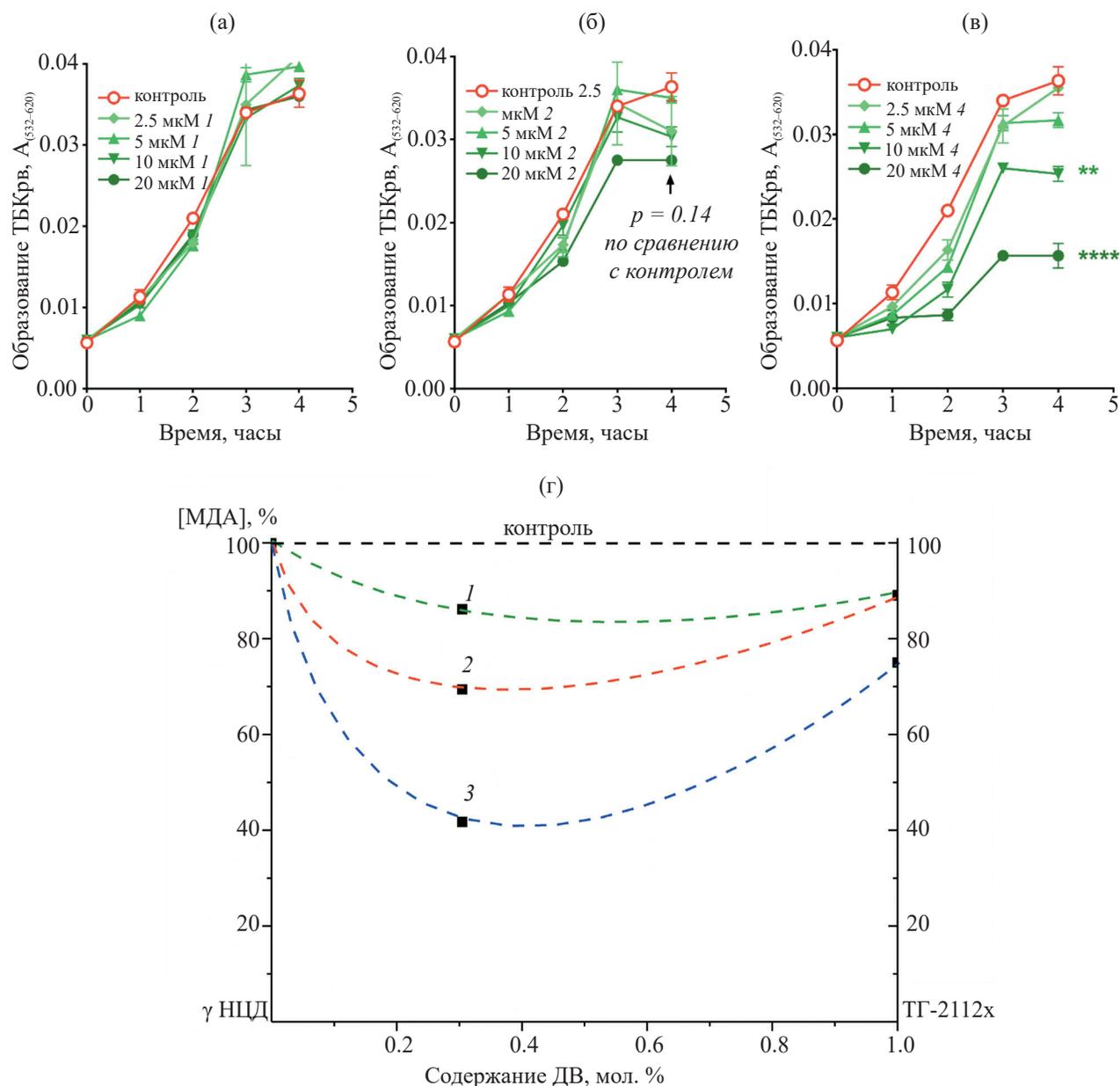


Рис. 4. Влияние соединений γ -НЦД (а), ТГ-2112х (б) и КВ (в) на образование ТБКрв, измеряемое по разнице светопоглощения при 532 нм и 620 нм в гомогенате мозга крыс при различных концентрациях исследуемых соединений (** $p < 0.01$, **** $p < 0.0001$) и обработка данных, приведенных на графиках (а)–(в), в течение 4 ч инкубации для различных концентраций действующих веществ: 5 мкМ (1), 10 мкМ (2) и 20 мкМ (3) (г). [МДА] – содержание в реакционной массе малонового диальдегида (по отношению к контролю).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые получен комплекс включения на основе нитрата γ -циклодекстрина со степенью замещения гидроксильных групп 8% и конъюгатом тетрагидрокарбазола и аминоксамантана (потенциального лекарственного препарата ТГ-2112х).

Данный комплекс является водорастворимым, что может улучшить показатели фармакокинетики (биодоступности) препарата ТГ-2112х. Показано, что полученный комплекс сохраняет митопротекторную и микротубуло-стабилизирующую активности исходного ТГ-2112х. Кроме того, он подавляет спонтанное ПОЛ в гомогенате мозга крыс, проявляя более высокую антиокси-

дантную активность, по сравнению с исходными соединениями. Аналогичный результат был получен для комплекса включения на основе нитрата γ -циклодекстрина и никорандила [24].

Полученные данные свидетельствуют о перспективности дальнейших исследований комплексов нитрата γ -циклодекстрина с конъюгатом тетрагидрокарбазола и аминокрептана с целью создания потенциального лекарственного препарата для лечения нейродегенеративных заболеваний, обладающего улучшенными показателями эффективности и фармакокинетики.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена с использованием оборудования Аналитического центра коллективного пользования ФИЦ ПХФ и МХ РАН “<https://equipments.icr.ac.ru/gu/equipments/ckp/ackp>”. В биологических исследованиях использовано оборудование и животные “Центра коллективного пользования ИФАВ РАН” (FFSG-2024-0021).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено в рамках проекта РНФ № 24-13-00288.

ИССЛЕДОВАНИЯ С ЖИВОТНЫМИ

Используемые в исследовании манипуляции с животными были одобрены на заседании биоэтической комиссии ИФАВ РАН, протокол заседания от 24.04.2023 № 72. Все применимые международные, национальные и/или институциональные принципы ухода и использования животных были соблюдены.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кедик С.А., Панов А.В., Тюкова В.С., Золотарева М.С. // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2016. № 3. С. 68–75.
2. Morin-Crini N., Fourmentin S., Fenyvesi E., Lichtfouse E., Torri G., Fourmentin M., Crini G. // Environ. Chem. Lett. 2021. V. 19. P. 2581–2617. <https://doi.org/10.1007/s10311-020-01156-w>
3. Loftsson T., Duchêne D. // Int. J. Pharm. 2007. V. 329. P. 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2006.10.044>
4. Morina D., Sessevmez M., Sinani G., Mülazımoğlu L., Cevher E. // J. Drug Delivery Sci. Technol. 2020. V. 57. P. 101742. <https://doi.org/10.1016/J.Jddst.2020.101742>
5. Paczkowska M., Szymanowska-Powałowska D., Mizera M., Siąkowska D., Błaszczak W., Piotrowska-Kempisty H., Cielecka-Piontek J. // PloS ONE. 2019. V. 14. № 1. P. 1–22. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210694>
6. Ciceu A., Balta C., Herman H., Gharbia S., Ignat S., Dinescu S., Váradi J., Fenyvesi F., Gyöngyösi S., Hermenean A., Costache M. // Int. J. Mol. Sci. 2021. V. 22. 1869. <https://doi.org/10.3390/ijms22041869>
7. Popielec A., Loftsson T. // Int. J. Pharm. 2017. V. 531. P. 532–542. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.06.009>
8. Ventura C., Puglisi G., Zappalà M., Mazzone G. // Int. J. Pharm. 1998. V. 160. P. 163–172. [https://doi.org/10.1016/S0378-5173\(97\)00317-7](https://doi.org/10.1016/S0378-5173(97)00317-7)
9. Ikeda Y., Kimura K., Hirayama F., Arima H., Uekama K. // J. Cont. Rel. 2000. V. 66. P. 271–280. [https://doi.org/10.1016/S0168-3659\(99\)00286-2](https://doi.org/10.1016/S0168-3659(99)00286-2)
10. Yano H., Hirayama F., Kamada M., Arima H., Uekama K. // J. Cont. Rel. 2002. V. 79. № 1–3. P. 103–112. [https://doi.org/10.1016/S0168-3659\(01\)00532-6](https://doi.org/10.1016/S0168-3659(01)00532-6)
11. Bounaceur A., Rodier E., Fages J. // Proceedings of the 10th European meeting on supercritical fluids, 12–14 December, 2005, Strasbourg/Colmar, France. P. hal-01781664.
12. Malaekheh-Nikouei B., Tabassi S., Gerayeli G., Salmani M., Gholamzadeh A. // J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem. 2012. V. 72. № 3. P. 383–387. <https://doi.org/10.1007/s10847-011-9992-8>
13. Yusuff N.T., York P., Chrystyn H., Bramley P.N., Swallow R.D., Tuladhar B.R., Losowsky M.S. // Eur. J. Clin. Pharmacol. 1991. V. 40. № 5. P. 507–511. <https://doi.org/10.1007/bf00315231>
14. Романова Л.Б., Баринова Л.С., Лагодзинская Г.В., Казаков А.И., Михайлов Ю.М. // ЖПХ. 2014. Т. 87. № 12. С. 1809–1815. <https://doi.org/10.1134/S1070427214120155>
15. Михайлов Ю.М., Романова Л.Б., Тарасов А.Е., Рахимова М.А., Даровских А.В., Баринова Л.С. // ЖПХ. 2018. Т. 91. № 7. С. 1049–1054. <https://doi.org/10.1134/S1070427218070224>
16. Gruenhut N., Cushing M., Caesar G. // J. Am. Chem. Soc. 1948. V. 70. № 1. P. 424–425. <https://doi.org/10.1021/ja01181a517>

17. *Consaga J.P., Collignon S.L.* Energetic composites of cyclodextrin nitrate esters and nitrate ester plasticizers. US Patent 5114506. 1992.
18. *Consaga J., Gill R.* Energetic Materials. Production, Processing, and Characterization // Proceedings of the 29th Int. Annual Conf. of ICT, Karlsruhe, Germany. June 30–July 3. 1998. pp. V5-1–V5-6.
19. *Михайлов Ю.М., Романова Л.Б., Рахимова М.А., Даровских А.В., Тарасов А.Е., Ковалев Д.Ю., Сиротина А.П.* // ЖПХ. 2022. Т. 95. № 1. С. 36–41. <https://doi.org/10.31857/S0044461822010042>
20. *Maksimowski P., Grzegorzczak A., Cieślak K., Gołofit T., Chmielarek M., Tomaszewski W., Pawłowski W.* // Propell., Explos. Pyrotech. 2019. V. 44. P. 207–216. <https://doi.org/10.1002/prep.201800301>
21. *Maksimowski P., Rumianowski T.* // Central European Journal of Energetic Materials. 2016. V. 13. P. 217–229.
22. *Михайлов Ю.М., Рахимова М.А., Романова Л.Б., Даровских А.В.* О получении и свойствах нитратов циклодекстринов, сверхразветвленных полиглицидолов и некоторых других гидроксилсодержащих соединений // Сборник трудов Всероссийской конференции “Химия нитросоединений и родственных азот-кислородных систем” (АКС-2019), 23–25 октября 2019 г., Москва, Россия. М.: МАКС Пресс, 2019. С. 15–18. <https://doi.org/10.29003/m712.aks-2019/15-18>
23. *Михайлов Ю.М., Романова Л.Б., Рахимова Л.А., Даровских А.В., Тарасов А.Е., Барина Л.С., Ковалев Д.Ю.* // Боеприпасы и высокоэнергетические конденсированные системы. 2023. № 2. С. 4–10.
24. *Михайлов Ю.М., Даровских А.В., Романова Л.Б., Рахимова М.А., Климанова Е.Н., Файнгольд И.И.* // Технологии безопасности жизнедеятельности. 2023. № 3. С. 5–14. <https://doi.org/10.17223/7783494/3/1>
25. *Ory D., Ottinger E., Farhat N., King K., Jiang X., Weissfeld L., Berry-Kravis E., Davidson C., Bianconi S., Keener L., Rao R., Soldatos A., Sidhu R., Walters K., Xu X., Thurm A., Solomon B., Pavan W., Machielse B., Kao M., Silber S., McKew J., Brewer C., Vite C., Walkley S., Austin C., Porter F.* // Lancet. 2017. V. 390. P. 1758–1768. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31465-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31465-4)
26. *Bar-On P., Rockenstein E., Adame A., Ho G., Hashimoto M., Masliah E.* // J. Neurochem. 2006. V. 98. P. 1032–1045. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2006.04017.x>
27. *Kovacs T., Nagy P., Panyi G., Szente L., Varga Z., Zakany F.* // Pharmaceutics. 2022. V. 14. P. 2559. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14122559>
28. *Angelova P.R., Vinogradova D., Neganova M.E., Serkova T.P., Sokolov V.V., Bachurin S.O., Shevtsova E.F., Abramov A.Y.* // Mol. Neurobiol. 2019. V. 56. P. 2244–2255. <https://doi.org/10.1007/s12035-018-1204-8>
29. *Bachurin S.O., Shevtsova E.F., Makhaeva G.F., Grigoriev V.V., Boltneva N.P., Kovaleva N.V., Lushchekina S.V., Shevtsov P.N., Neganova M.E., Redkozubova O.M., Bovina E.V., Gabrelyan A.V., Fisenko V.P., Sokolov V.B., Aksinenko A.Y., Echeverria V., Barreto G.E., Aliev G.* // Sci. Rep. 2017. V. 7. P. 45627. <https://doi.org/10.1038/srep45627>
30. *Ванин А.Ф.* // Вестник Российской АМН. 2000. № 4. С. 3–5.
31. *Гуманова Н.Г.* // Профилактическая медицина. 2021. Т. 24. № 9. С. 102–109. <https://doi.org/10.17116/profmed202124091102>
32. *Мартушевич А.К., Ванин А.Ф.* // Биорадикалы и антиоксиданты. 2016. Т. 3. № 3. С. 206–207
33. *Sokolov V.B., Aksinenko A.Yu., Goreva T. V., Epishina T.A., Grigor'ev V.V., Gabrelyan A.V., Vinogradova D.V., Neganova M.E., Shevtsova E.F., Bachurin S.O.* // Russ. Chem. Bull. 2016. V. 65. P. 1354–1359. <https://doi.org/10.1007/s11172-016-1461-5>
34. *Bachurin S.O., Shevtsova E.F., Makhaeva G.F., Aksinenko A.Y., Grigoriev V.V., Goreva T. V., Epishina T.A., Kovaleva N.V., Boltneva N.P., Lushchekina S.V., Rudakova E.V., Vinogradova D.V., Shevtsov P.N., Pushkareva E.A., Dubova L.G., Serkova T.P., Veselov I.M., Fisenko V.P., Richardson R.J.* // Int. J. Mol. Sci. 2022. V. 23. P. 13925. <https://doi.org/10.3390/ijms232213925>

INCLUSION COMPLEX OF NITRATE γ -CYCLODEXTRINE WITH CONJUGATE OF TETRAHYDROCARBASOL AND AMINOADAMANTANE

Academician of the RAS Yu. M. Mikhailov, Academician of the RAS S. O. Bachurin,

A. V. Darovskikh[#], I. M. Veselov, P. N. Shevtsov, A. V. Maltsev, E. F. Shevtsova

Federal Research Center of Problems of Chemical Physics and Medicinal Chemistry of the Russian Academy of Science, 142432 Chernogolovka, Russian Federation

[#]E-mail: avd@icp.ac.ru

The possibility of obtaining the inclusion complex of γ -cyclodextrin nitrate with tetrahydrocarbazole and aminoadamantane conjugate, a promising drug for the treatment of neurodegenerative diseases, was investigated and proved using XRD, DSC, HPLC and NMR. It was found that the obtained complex, unlike the active substance itself, is soluble in water, and its cellular toxicity does not exceed that of the active substance, which contributes to the increase of its bioavailability and provides the possibility of conducting the necessary biological studies. It was found that the formed inclusion complex preserves the medicinal properties of the active substance, exhibiting mitoprotective and microtubule-stabilizing activities, and also possesses a pronounced antioxidant activity, effectively inhibiting spontaneous lipid peroxidation in rat brain homogenate.

Keywords: γ -cyclodextrin nitrate, inclusion complex, bioavailability, antioxidant activity, neuroprotectors, mitochondria, microtubules