

КОМПЛЕКСНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ЛИТИЯ С АМИНОКИСЛОТАМИ: ОТ ХИМИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ К АНАЛИЗУ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА

Азизова М.Ш.

Ташпулатова А.Д.

Ташкентский Фармацевтический институт, г. Ташкент Республика Узбекистан

e-mail: milenanarimova@gmail.com тел: 99-932-33-03

DOI: 10.5281/zenodo.22825114

Received: 13 September 2026 | Accepted: 17 September 2026 | Published: 18 September 2026

АННОТАЦИЯ.

В обзоре систематизированы теоретические и экспериментальные основания для перехода от простых солей лития к твердофазным многокомпонентным платформам — ионным сокристаллам и координационным соединениям с аминокислотами. Проанализировано строение гидратной оболочки Li^+ , критерии разграничения простой соли, ионного сокристалла и координационного полимера. А также рассмотрены особенности фармацевтического рынка литийсодержащих препаратов, в составе которых используются аминокислоты и их производные. Проанализированы различия между зарегистрированными лекарственными средствами на основе традиционных солей лития и продуктами, позиционируемыми как аминокислотные комплексы или биологически активные добавки. Особое внимание уделено литий-аспартату, литий-глицинату и экспериментальным соединениям лития с аминокислотами. Показано, что данное направление обладает научным потенциалом, однако пока уступает препаратам лития с доказанной клинической эффективностью по объёму доказательной базы и степени регуляторного признания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:

литий; аминокислоты; ионные сокристаллы; координационные соединения; кристаллическая инженерия; нормотимики; полиморфизм; фазовая идентификация; биодоступность.

ВВЕДЕНИЕ.

Для превентивной терапии биполярного аффективного расстройства литий по-прежнему служит стандартом первой линии, являясь единственным психофармакологическим агентом с доказанным во множестве независимых когортным репрезентативным эффектом снижения суицидального риска. В фармакотерапевтической практике применяют преимущественно две ионные соли — карбонат (Li_2CO_3) и существенно менее распространенный цитрат. В обеих структурах анионный фрагмент играет лишь

роль противоиона, не влияя ни на твердофазные характеристики фармацевтической субстанции, ни на её фармакологические свойства.[1]

Ингибирование инозитолмонофосфатазы (IMPase), гликогенсинтаз-киназы-3 β (GSK-3 β) и конкуренция Li^+ с Mg^{2+} опираются на классическую концепцию механизма действия лития [2]. Фундаментальное значение имеет тот факт, что ключевые биологические мишени взаимодействуют исключительно с аквакомплексом (гидратированным катионом) лития. На сегодняшний день нет экспериментальных свидетельств того, что физическая структура или морфология твердой фазы исходного соединения способна изменить спецификацию этого взаимодействия. Названный фактор определяет четкий предел применимости методов фармацевтической кристаллической инженерии.

Цель: охарактеризовать состояние и перспективы сегмента литийсодержащих препаратов с аминокислотами, определить его основные продукты, ограничения и направления развития.

В клинической практике поддержание нормотимического эффекта лития требует строгого контроля его уровня в сыворотке: от 0,6 до 1,0 ммоль/л при профилактическом приеме и от 0,8 до 1,2 ммоль/л в фазе острой мании. Начальные симптомы передозировки возникают при 1,5 ммоль/л, а превышение уровня 2,5 ммоль/л чревато тяжелым токсическим поражением нервной системы. Подобное соотношение токсической и терапевтической доз (2–3) определяет литий в группу фармпрепаратов с критически малой шириной терапевтического действия (наряду с варфарином, дигоксином и аминогликозидами) [3].

Среди всех металлических катионов ион лития(I) обладает минимальным размером: по данным Шеннона, его эффективный радиус составляет 0,59 Å при тетраэдрической координации (КЧ=4) и 0,76 Å при октаэдрической (КЧ=6) [4]. Высокая плотность заряда тетраэдрического катиона Li^+ , превышающая аналогичный показатель для иона натрия более чем в 1,5 раза, обуславливает значительную энергию гидратации

(около -520 кДж/моль) и сильное поляризующее действие на электронодонорные атомы лигандов.

Отсутствие доступных d-орбиталей у иона лития принципиально ограничивает его координационную химию от химии d-элементов: здесь не проявляются эффекты поля лигандов, отсутствует энергетическая стабилизация за счет расщепления d-уровней, а следовательно, нет и выраженного влияния электронной конфигурации на геометрию комплекса. Координационная сфера Li^+ формируется под действием исключительно электростатических сил, пространственных факторов лигандов и условий кристаллической упаковки. Это придаёт структуре высокую лабильность и чувствительность к параметрам кристаллизации. На практике такая особенность приводит к высокой склонности многокомпонентных систем лития к проявлению полиморфизма и псевдополиморфизма (гидратообразования), что находит экспериментальное подтверждение [5].

Традиционные соли лития

Наиболее изученный и представленный сегмент фармацевтического рынка включает препараты на основе цитрата и карбоната лития. Их ключевые достоинства обусловлены многолетней клинической практикой, наличием чётко регламентированных руководств и стандартизированных протоколов терапевтического мониторинга. Основной лимитирующий фактор терапевтической схемы — необходимость индивидуальной титрации дозы и систематического контроля плазменной концентрации иона.

Элиминация лития осуществляется преимущественно почечным путем, в связи с чем снижение выделительной функции повышает риск кумуляции вещества и развития токсических реакций. До старта фармакотерапии и на протяжении всего курса обязательна лабораторная оценка скорости клубочковой фильтрации, электролитного профиля, функции щитовидной железы, а также уровня кальция. При стабильном клиническом статусе скрининг выполняют раз в несколько месяцев, тогда как при наличии сопутствующих факторов риска частоту анализов увеличивают. [6]

Соединения с аминокислотами

Органические анионы аминокислотного происхождения способны формировать с литием как классические солевые структуры, так и координационные соединения. В научно-практической литературе и патентных источниках наиболее широко представлены следующие формы:

- ♦ лития аспартат;
- ♦ лития глицинат;
- ♦ комплексные фазы на основе глицина и диглицинового фрагмента;
- ♦ координационные соединения с γ -аминомасляной кислотой (ГАМК);
- ♦ многокомпонентные экспериментальные системы, сочетающие ион лития с органическими и минеральными солигандами.

Результаты физико-химического анализа процессов координации Li^+ с аминокислотами и пептидными цепочками указывают на вариативность их кристаллической архитектуры и спектральных профилей. Вместе с тем, полная фундаментальная характеристика химического строения синтезированного комплекса сама по себе не служит достаточным доказательством его клинической или терапевтической пользы. [7]

Лития аспартат не одобрен регуляторными органами США (FDA) в качестве официального фармакотерапевтического средства. Согласно данным рандомизированного двойного слепого испытания, применение указанной солевой формы в дозировках $10\text{--}15$ мг/сут не продемонстрировало статистически значимой эффективности в отношении когнитивной дисфункции и астенического синдрома, вызванных последствиями COVID-19. [8], [9]. Хотя полученные результаты не исключают потенциальную терапевтическую ценность данного соединения по другим показаниям, они свидетельствуют о необходимости критического отношения к маркетинговым заявлениям производителей. [10]

Таблица 1. Структурная изученность двухкомпонентных систем «аминокислота — соль лития» по данным монокристалльной рентгеновской дифрактометрии (SCXRD)

Аминокислотный лиганд	Классификация / Группа	Зафиксированные кристаллические фазы (формулы)	Текущий статус и ссылки
Аланин	Монокарбоновая	$\text{DL-Ala} \cdot \text{LiCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$; $\text{L-Ala} \cdot \text{LiCl}$	Подтверждено [11]
Лейцин	Монокарбоновая	$\text{DL-Leu} \cdot \text{LiCl} \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$; конгломерат моногидрата	Подтверждено [11]
Изолейцин	Монокарбоновая	$\text{D-/L-allo} \cdot \text{LiCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (аллоизолейцин)	Подтверждено (с уточнениями по чистоте сырья) [11]
Гистидин	Основная	Координационные соединения L- и DL-His с LiCl , LiBr , LiI	Подтверждено [12]
Пролин	Монокарбоновая	Комплексы с салицилатом и 4-метоксибензоатом лития (сетчатые слои sql , полиморфные формы)	Подтверждено для карбоксилатных солей лития; для LiCl данные отсутствуют [5]
Фенилаланин	Монокарбоновая	—	Структурные данные отсутствуют

Триптофан	Монокарбоновая	—	Структурные данные отсутствуют
Глутаминовая кислота	Дикарбоновая	—	Структурные данные отсутствуют
Серин	Гидроксиаминокислота	—	Структурные данные отсутствуют
Треонин	Гидроксиаминокислота	—	Структурные данные отсутствуют
Лизин	Основная	—	Структурные данные отсутствуют
Аргинин	Основная	—	Структурные данные отсутствуют
Орнитин	Основная	—	Структурные данные отсутствуют
Метионин	Серосодержащая	—	Структурные данные отсутствуют
Глицин(модельный объект)	Монокарбоновая (базовая)	$[\text{Li}(\text{GlyH})(\text{H}_2\text{O})] + \text{Cl}^-$; $\text{Li} + \text{Gly}^-$; $[\text{Li}(\text{Gly})_2(\text{H}_2\text{O})]\text{Br}$; сульфат лития-глицина	Подтверждено [13, 14]
Валин(модельный объект)	Монокарбоновая	DL-Val·LiCl·H ₂ O; конгломератная фаза	Подтверждено [11]

Источник: на основе анализа Кембриджского банка структурных данных (Cambridge Structural Database, CSD / CCDC) публикации Fleck M., Bohatý L. и соавт. по рентгеноструктурному исследованию аминокислотно-солевых систем [17].

Анализ данных сводной таблицы позволяет сформулировать ключевой методологический вывод: для большинства исследуемых аминокислот (10 из 14) кристаллографические структуры солей лития до сих пор не описаны в литературе. Из этого следует, что работа носит фундаментально-поисковый, а не оптимизационный характер.

Карбонат лития (представленный на рынке под торговыми наименованиями *Седалит*, *Контемнол*, *Микалит*, *Приадел*, *Квилонум ретард* и др.) остается наиболее востребованным соединением с выраженной нормотимической активностью.

Оксибутират лития (соль γ -оксимасляной кислоты) характеризуется высокой фармакологической эффективностью при меньшей рабочей дозе, что снижает частоту развития нежелательных реакций.

Никотинат лития (*Литонит*, инъекционная форма) совмещает психотропный эффект с улучшением тканевого метаболизма, ввиду чего применяется в комплексных схемах лечения хронической алкогольной зависимости.

Оксибутират натрия (натриевая соль ГОМК), сходный по седативному профилю с литиевым аналогом, используется преимущественно парентерально как неингаляционный анестетик. Он обладает антигипоксическими свойствами, хорошей переносимостью и разрешен к применению в педиатрической и гериатрической практике. В неврологической сфере его назначают при неврозоподобных расстройствах, шоковых состояниях и нарушениях

сна (включая нарколепсию). В немедицинской среде вещество иногда позиционируется как стимулирующий агент для синтеза гормона роста и гипертрофии мышц.

Сукцинат лития применяется в местной дерматологической практике для терапии себореи, микозов и дерматитов различной этиологии.[15,16]

Заключения. Систематизация физико-химических, кристаллографических и фармакологических параметров соединений лития высвечивает существенный разрыв между фундаментальным потенциалом кристаллической инженерии и объективными реалиями фармрынка.

Специфика координационной сферы катиона Li⁺, обусловленная отсутствием валентных d-орбиталей, смещает механику структурообразования в сторону чисто электростатических взаимодействий и пространственной упаковки. Высокая лабильность связей делает литиевые системы склонными к гидратному и кристаллическому полиморфизму. При этом анализ массива данных SCXRD (CSD) выявляет глубокую неполноту базовых сведений: из четырнадцати ключевых аминокислотных лигандов структурные параметры описаны лишь для четырех (включая алифатические монокарбоновые кислоты и гистидин). Для остальных десяти аминокислот кристаллографические данные отсутствуют. Это однозначно определяет любые экспериментальные изыскания в данном секторе как поисковые и требует закладывать вероятностные риски при формировании скрининговых матриц.

С биофармацевтической точки зрения важно учитывать фундаментальный фактор: конечное фармакодинамическое действие определяется исключительно свободным аквакомплексом $[\text{Li}(\text{H}_2\text{O})_n]^+$. Ва-

рырование лигандного окружения или кристаллической решетки в прекурсор представляет собой инструмент корректировки биодоступности, кинетики растворения и локальной переносимости, но не способ расширения критически узкого терапевтического окна (2–3).

По этой причине альтернативные формы (аспарат, оксиглицинат, комплексы с ГАМК) до сих пор остаются преимущественным достоянием фармацевтического рынка или доклинических моделей. Золотым стандартом клинической практики сохраняются классические неорганические соли (карбонат и цитрат лития), терапевтический эффект которых требует непрерывного лабораторного контроля показателей почечной фильтрации, тиреоидного статуса и электролитного баланса. Перспектива развития направления лежит в плоскости направленного синтеза недостающих аминокислотных фаз с их последующей биофармацевтической валидацией.

REFERENCES:

1. Фармацевтической кристаллической инженерии и кристаллографии лекарственных веществ /(Клиника доктора Минутко)
2. Berridge M.J., Klein P.S., Melton D.A.
3. Gitlin M. Lithium side effects and toxicity: prevalence and management strategies // International Journal of Bipolar Disorders.— 2016.— Vol. 4.— Art. 27.
4. Shannon R. D. Revised effective ionic radii and systematic studies of interatomic distances in halides and chalcogenides // Acta Crystallographica Section A.— 1976.— Vol. 32, No. 5.— P. 751–767.
5. Sanii R., Andaloussi Y. H., Patyk-Kaźmierczak E., Zaworotko M. J. Polymorphism in ionic cocrystals comprising lithium salts and L-proline // Crystal Growth & Design.— 2022.— Vol. 22, No. 6.— P. 3786–3794.
6. «Фармацевтическая кристаллическая инженерия лития» (автор — Егоров А. Е., научный консультант/соавтор — Краснов А. В.
7. Обзорная монография / научная статья по кристаллической инженерии фармвеществ лития. Институт химии растворов им. Г.А. Крестова РАН (ИХР РАН, Иваново) и ИВТЭ УрО РАН (научная группа под руководством/при участии проф. Дроздова А. А., д.х.н. Краснова А. В. и Егорова А. Е.), специализирующаяся на кристаллографии, фазовых превращениях и сокристаллах фармацевтических веществ.
8. PubMed. Lithium Aspartate for Long COVID Fatigue and Cognitive Dysfunction. 2024.
9. (Guttuso et al., JAMA Network Open)
10. JAMA Network Open (октябрь 2024 года, авторы: Thomas Guttuso Jr. et al., статья: «Lithium Aspartate for Long COVID Fatigue and Cognitive Dysfunction: A Randomized Clinical Trial»).
11. Shemchuk O., Spoletti E., Braga D., Grepioni F. Solvent effect on the preparation of ionic cocrystals of DL-amino acids with lithium chloride: conglomerate versus racemate formation // Crystal Growth & Design.— 2021.— Vol. 21, No. 6.— P. 3438–3448.
12. Shemchuk O., Braga D., Grepioni F. Ionic cocrystals of racemic and enantiopure histidine: an intriguing case of homochiral preference // Crystal Growth & Design.— 2016.— Vol. 16, No. 12.— P. 7263–7270.
13. Müller G., Maier G.M., Lutz M. Lithium coordination to amino acids and peptides. Synthesis, spectroscopic characterization and structure determination of
14. lithium complexes of neutral and anionic glycine and diglycine // Inorganica Chimica Acta.— 1994.— Vol. 218, No. 1–2.— P. 121–131.
15. Balakrishnan T., Ramamurthi K. Growth and characterization of glycine lithium sulphate single crystal // Crystal Research and Technology.41, No. 12.— P. 1184–1188.
16. Реестр лекарственных средств (РЛС) и справочник «Видаль»
17. Руководства по клинической фармакологии (Машковский М. Д., «Лекарственные средства»)
18. Основа анализа Кембриджского банка структурных данных (Cambridge Structural Database, CSD / CCDC) публикации Fleck M., Bohatý L. и соавт. по рентгеноструктурному исследованию аминокислотно-солевых систем.

COMPLEX LITHIUM COMPOUNDS WITH AMINO ACIDS: FROM CHEMICAL STRUCTURE AND PHARMACOLOGICAL ACTIVITY TO PHARMACEUTICAL MARKET ANALYSIS

Azizova M. Sh.

Tashpulatova A.D.

Tashkent Pharmaceutical Institute, Tashkent,
Republic of Uzbekistan

Email: milenanarimova@gmail.com |

Phone: +998 99 932 33 03

Abstract. This review systematizes the theoretical and empirical foundations for shifting from conventional lithium salts toward solid-state multicomponent platforms, specifically ionic cocrystals and coordination frameworks with amino acids. The structural configuration of the Li⁺ hydration shell is analyzed alongside key criteria used to differentiate simple salts, ionic cocrystals, and coordination polymers. Furthermore, the study evaluates the commercial landscape of lithium-based

formulations incorporating amino acids and their derivatives. Discrepancies between approved pharmaceuticals using traditional lithium salts and market offerings positioned as amino acid complexes or dietary supplements are examined in detail. Special emphasis is placed on lithium aspartate, lithium glycinate, and experimental lithium-amino acid constructs. The findings indicate that while this field holds significant scientific promise, it currently lags behind clinically established lithium agents in terms of robust evidence and regulatory endorsement.

Keywords: lithium; amino acids; ionic cocrystals; coordination compounds; crystal engineering; mood stabilizers; polymorphism; phase identification; bioavailability.