

Разработка пероральной лекарственной формы нитрозильного комплекса железа с тиосульфатными лигандами - экзогенного донора оксида азота (NO)

Новикова В.О., Покидова О.В.

Аспирант, 3 год обучения

¹*Федеральный исследовательский центр проблем химической физики и медицинской химии РАН, г. Черноголовка, Россия*

E-mail: veronika@icp.ac.ru

В России, как и во всем мире, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают первое место в структуре заболеваемости и смертности (47% всех случаев). При этом ишемическая болезнь сердца (ИБС) лидирует среди всех ССЗ. Почти у половины больных с ИБС инфаркт миокарда (ИМ) является первым проявлением заболевания [1].

Для лечения и профилактики ИБС наиболее распространенной группой лекарственных средств являются органические нитраты. Данный класс соединений обладает существенными недостатками: NO образуется в ферментативных реакциях, они вызывают толерантность и др. [2]. В отличие от нитратов, нитрозильные комплексы железа (НКЖ) [3] представляют собой координационные соединения, включающие нейтральные NO-группы, которые при диссоциации самопроизвольно переходят в раствор. Одним из наиболее изученных представителей данного класса является НКЖ с тиосульфатными лигандами состава $\text{Na}_2[\text{Fe}_2(\text{S}_2\text{O}_3)_2(\text{NO}_4)] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (комплекс 1) [4]. Показано, что комплекс 1 обладает вазодилатирующим [5] и кардиопротекторным (уменьшение некротизированной зоны при ИМ) [3] действием, а также антимагистатической активностью [6]. Цель данного исследования – разработать стабильную таблетированную лекарственную форму для перорального применения комплекса 1, перспективного для лечения социально-значимых заболеваний.

При пероральном применении входящие в состав таблеток вещества подвергаются воздействию кислой среды желудка. Для моделирования распада комплекса 1 в желудке был изучен его распад в искусственном желудочном соке без пепсина (SGF) при pH 1.2. Показано, что изменение pH среды, не будет оказывать существенного влияния на скорость распада комплекса.

Как известно, муцины покрывают поверхность эпителиальных клеток желудочно-кишечного тракта для защиты от воздействия агрессивной среды желудка. Методом УФ-спектроскопии установлено, что связывание с цистеиновыми остатками белка не происходит, однако комплекс стабилизируется на поверхности муцина за счет слабых межмолекулярных взаимодействий.

Для того, чтобы показать, что комплекс 1 и продукты его распада способны проникать через желудочно-кишечный тракт в кровеносное русло, комплекс 1 вводили экспериментальным животным внутрижелудочно и методом ЭПР-спектроскопии оценивали концентрацию парамагнитных центров (ПЦ) в органах и крови. Наибольшая концентрация ПЦ отмечается в крови через час после введения комплекса 1, стандартный для нитрозильных сигнал присутствует во всех извлечённых органах.

Важным критерием выбора лекарственной формы (ЛФ) для НКЖ является сохранность лабильных действующих веществ в твердом виде и отсутствие контакта с растворителем, которое повлечет быстрое выделение NO из комплекса. По данным Росстата наиболее востребованная ЛФ для лечения и для профилактики стенокардии — это таблетки. Из обширного перечня вспомогательных веществ отобраны наиболее подходящие пролонгирующие средства, которые могут адсорбировать комплекс 1 и продукты его распада. С помощью р. Гресса был определен состав, обеспечивающий пролонгированную генерацию NO из комплекса 1: 0,3 мг комплекса 1; 99,9 мг альбумина [7].

Таким образом, можно заключить, что при внутрижелудочном способе введения комплекс 1 и его продукты распада сохраняют свои NO-донорные свойства, успешно всасываются в кровеносное русло и распределяются по органам. Оптимальный кинетический профиль NO-донирования обеспечивает состав таблеток, содержащий в качестве вспомогательного вещества альбумин.

Исследование выполнено по теме Государственного задания № 124020500019-2.

1. Karpov Y.A., Barbarash O.L., Boschenko A.A., Kashtalap V. V., Kukharchuk V. V., Mironov V.M., Panchenko E.P., Ruda M.M., Samko A.N., Soboleva G.L., Shiryayev A.A. Eurasian Guidelines for the diagnostics and management of stable coronary artery disease (2020-2021) // Eurasian Hear. J. 2021. № 3. P. 54–93.
2. Kaesemeyer W., Suvorava T. Nitric oxide is the cause of nitroglycerin tolerance: providing an old dog new tricks for acute heart failure // J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther. 2022. Vol. 27. P. 107424842210860.
3. Алдошин С.М., Санина Н.А. Функциональные нитрозильные комплексы железа-новый класс доноров монооксида азота для лечения социально значимых заболеваний // Фундаментальные науки-медицине. Биофизические медицинские технологии. 2015. Vol. 1. P. 72–102.
4. Sanina N.A., Aldoshin S.M., Rudneva T.N., Golovina N.I., Shilov G. V, Shul'ga Y.M., Martynenko V.M., Ovanesyan N.S. Synthesis, Structure and Solid-Phase Transformations of Fe Nitrosyl Complex $\text{Na}_2[\text{Fe}_2(\text{S}_2\text{O}_3)_2(\text{NO})_4] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ // Russ. J. Coord. Chem. 2005. Vol. 31, № 5. P. 301–306.
5. Санина Н.А., Серебрякова Л.И., Шульженко В.С., Писаренко О.И., Руднева Т.Н., Алдошин С.М. Применение биядерного сера-нитрозильного комплекса железа анионного типа в качестве вазодилаторного лекарственного средства: pat. RU 2437667 C1 USA. Россия, 2010. P. 15.
6. Sanina N.A., Rudneva T.N., Sulimenkov I. V., Konovalova N.P., Sashenkova T.E., Aldoshin S.M. The antitumor activity of nitrosyl iron complexes, of a new class of nitric oxide donors // Ross Khimicheskii Zhurnal. 2009. № 53. P. 164–171.
7. Новикова В.О., Покидова О.В., Санина Н.А. Разработка пероральной лекарственной формы нитрозильного комплекса железа с тиосульфатными лигандами - экзогенного донора оксида азота (NO) // Химико-фармацевтический журнал. 2024. Vol. 58, № 3. P. 89–93.