

АМИНАТНЫЕ КООРДИНАЦИОННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ПАЛЛАДИЯ(II) – ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ МОДУЛЯТОРЫ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Степанова М.А. – аспирант,
Санкт-Петербургский государственный технологический институт
(технический университет) (г. Санкт-Петербург)

В настоящее время актуальным направлением является оперативное и доступное по стоимости технологий создание инновационных отечественных фармпрепаратов. Целью данной работы является получение низкомолекулярных модуляторов на основе аминатных координационных соединений палладия(II) с направленной каталитической функцией по отношению к реакциям окисления тиолов и тиоаминокислот, предназначенных для повышения фармакологической активности уже существующих лекарственных средств.

Актуальность

Полный путь создания нового лекарственного средства (ЛС) (синтез соединения – проверка биологической активности – испытания на животных (предклинические испытания) – клинические испытания) занимает минимум 12-15 лет, оценивается до 1.2 млрд. долларов США, и, по статистике, из 10 000 – 15 000 новых химических соединений только 1 ЛС допускается до четвертой фазы клинических испытаний. На данный момент в России практически отсутствуют структуры, подобные международным фармацевтическим концернам (Bayer Schering Pharma AG, Eli Lilly and Comp., Pfizer, Inc., Nova Pharm and Chem Co., Ltd. и др.), готовые вкладывать такие средства в проекты с длительными сроками экономической окупаемости.

В данном проекте предлагается синтезировать модуляторы фармакологической активности (МФА) для уже существующих ЛС, которые позволили бы, прежде всего, восстановить физиологически адекватные реакции организма, тем самым, способствуя повышению терапевтического действия ЛС и, как следствие, снижающих токсичность и эффект лекарственной резистентности. Такой подход позволяет обойтись без чрезвычайно дорогостоящих первоначальных стадий синтеза потенциально перспективных молекул для новых ЛС и скрининговых исследований, резко сократить объемы инвестиций и сроки исследований.

Принимая во внимание, что к 2012-2015 годам около 80% «брендовых» фармпрепаратов потеряют патентную защиту (по данным Управления по контролю качества продуктов и лекарств США (U.S. Food and Drug Administration)), это позволит модифицировать их действующие вещества (прошедшие все стадии клинических испытаний) в рамках данного подхода, и, в конечном счете, получать новые патентозащищенные ЛС.

Координационные соединения металлов способны усиливать эффективность действия лекарственных средств, за счет повышения сродства мишени к действию лекарства и/или обеспечивающих терапевтически оптимальные концентрации лекарства в микроокружении мишени и/или способных понижать токсичность лекарственных средств [1, 2] и, параллельно, они способны запускать внутренние механизмы защиты организма [3].

Новизна

В настоящее время наиболее распространенные подходы для создания ЛС включают в себя разработку новых химических соединений – потенциальных лекарственных препаратов, направленных конкретно против какого-либо заболевания, улучшение фармакокинетики и/или фармакодинамики уже существующих ЛС, создание дженериков. Новизна предлагаемого в проекте подхода заключается в том, что основой для создания ряда социально-значимых лекарственных препаратов является разработка на основе комплексов палладия низкомолекулярных модуляторов физиологически значимых для живого организма реакций, связанных с окислительно-восстановительной регуляцией процессов внутриклеточной сигнализации. В данном случае последняя базируется на посттрансляционной окислительной модификации серосодержащих белков (так называемый «тиол-дисульфидный статус»), которая в живом организме осуществляется за счет эндогенных окислителей и катализируется ферментами, содержащими d-элементы. В совокупности с уже известными и хорошо се-

бы зарекомендовавшими фармпрепаратами разрабатываемые низкомолекулярные модуляторы позволяют решить:

- такую фундаментальную проблему медицины, как снижение разовых и курсовых доз широкого круга лекарственных препаратов при сохранении их терапевтической эффективности;

- вопросы создания патентозащищенных ЛС нового поколения, обладающих высокой терапевтической эффективностью для насыщения отечественного фармрынка и выхода на мировой рынок;

- достаточно быстро и с относительно не большими инвестициями проблему отсутствия отечественных ЛС в рамках программы «Фарма 2020».

Характеристика аналогов

Подход к улучшению фармакокинетики и/или фармакодинамики уже существующих ЛС, используя низкомолекулярные модуляторы повышения биологической активности этих лекарственных препаратов, оказавшись более универсальным и эффективным с точки зрения медицинской практики, а также значительного снижения затрат на доклинические исследования и клиническую апробацию, не получил широкого распространения, т.к. реально в нем используются препараты только на основе высокотоксичных платиновых соединений (цисплатин, карбоплатин, спиролатин, РУР, циклоплатин, оксиплатин и др.).

Применение цисплатина, хорошо известного препарата для лечения онкологических заболеваний, ограничило возможность использования целой группы разработанных ЛС на его основе только областью онкологии, вследствие настороженного отношения врачей к известным побочным токсическим свойствам цисплатина.

В настоящем проекте предлагается, сохранив общую идеологию применения ультрамалых концентраций координационных соединений d-элементов для конструирования низкомолекулярных модуляторов повышения терапевтической активности ЛС, заменить высокотоксичные платиновые комплексы на аминатные координационные соединения палладия(II), учитывая меньшую токсичность соединений палладия по сравнению с токсичностью соединений платины, а также то, что платина и палладий обладают сходными химическими свойствами.

По такому принципу применения ультрамалых количеств координационных соеди-

нений в совокупности с биологически активными соединениями уже разработаны и запущены в продажу фирмой ЗАО «Фарма ВАРМ» препараты Моликсан и Глутоксим, обладающие противовирусной, антипролиферативной, проапоптотической, цитопротекторной, гемостимулирующей активностью, а также способные модулировать регуляторные, метаболические, иммунные дисфункции и дисбалансы.

Постановка задачи

Суть проекта сводится к получению биологически-активных соединений, включающих ультрамалые концентрации координационных соединений палладия, способных активировать сигнальную клеточную систему всего организма в целом, нарушенную в результате заболевания. То есть в ходе данного исследования необходимо синтезировать и установить особенности структурной самоорганизации в водных растворах би- и олигоядерных координационных соединений палладия(II) с направленной каталитической функцией по отношению к реакциям окисления тиолов и тиоаминокислот, то есть на установление основных факторов, ответственных за формирование низкомолекулярных модуляторов, повышающих терапевтическую эффективность ЛС.

Таким образом конкретными задачами данного проекта являются:

- 1 синтез моноядерных аминатных комплексов палладия(II) – $\text{cis-Pd}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2$, $\text{Pd}(\text{dipy})\text{Cl}_2$, $\text{Pd}(\text{phen})\text{Cl}_2$, где dipy – 2,2'-дипиридил, phen – 1,10-фенантролин;

- 2 проверка каталитической эффективности полученных соединений в модельной реакции окисления тиолатной группы тиолсодержащего субстрата (на примере L-γ-глутамил-L-цистеинилглицина – глутатиона, содержащегося во всех клетках млекопитающих в количестве 5 ммоль/л и непосредственно участвующего в процессе поддержания тиол-дисульфидного статуса организма) пероксидом водорода в присутствии ультрамалых количеств соединений палладия(II) (10^{-6} – 10^{-7} моль/л);

- 3 определение наиболее вероятного маршрута реакции мягкого селективного каталитического окисления тиолсодержащих субстратов только до их дисульфидных форм;

- 4 проведение квантово-химических расчетов возможных механизмов реакций окисления, и, основываясь также на практические

АМИНАТНЫЕ КООРДИНАЦИОННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ПАЛЛАДИЯ(II) – ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ МОДУЛЯТОРЫ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

результаты, сделать выбор наиболее вероятного механизма.

Методы исследования

Полученные координационные соединения палладия(II) проанализировать методами рентгеноструктурного анализа, ИК-, ЯМР-, электронной спектроскопии, элементного анализа, масс-спектрометрии. Оценку каталитической эффективности соединений палладия провести методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Для определения возможного механизма реакции провести квантово-химические расчеты.

Ожидаемые (полученные) результаты

К настоящему времени синтезированы и охарактеризованы физико-химическими методами исходные аминатные (Am – NH₃, dipy, phen) моноядерные комплексные соединения палладия(II) – Pd(Am)₂Cl₂.

На основе квантово-химических расчетов методом DFT B3LYP в 6-31G** базисе по программе Jaguar 7.5 сделаны предположения о возможном механизме протекания процесса окисления тиолсодержащих субстратов пероксидом водорода до их дисульфидных форм, осуществляющегося через стадии формирования сначала биядерного тиолат-мостикового остова Pd₂(μ-SR)₂, а затем под действием пероксида водорода промежуточного соединения [Pd(NH₃)₂(μ-SCH₃)₂Pd(NH₃)₂(OH)₂]²⁺, где обе OH-группы присоединены только к одному атому палладия, что позволяет рассматривать этот интермедиат как биядерный смешанно-валентный комплекс палладия(II, IV) — [Pd^{II}(NH₃)₂(μ-SCH₃)₂Pd^{IV}(NH₃)₂(OH)₂]²⁺. Это обуславливается наличием во внутренней сфере окислителя — Pd(IV) и восстановителя — лиганда μ-SR, в результате чего происходит внутрисферный окислительно-восстановительный процесс. Этот процесс включает перенос электронов с тиольных мостиков на ион палладия(IV), разрыв мостиковых связей Pd—SR и объединение двух тиольных радикалов RS• в дисульфид RS-SR. Далее в координационной сфере восстановленного палладиевого димера происходит внутримолекулярная перегруппировка лигандов OH⁻ в мостиковое положение, в результате чего достигается большая стабилизация системы при образовании соединения [Pd(NH₃)₂(μ-OH)]₂²⁺, которое и является каталитическим центром в данной реакции, и образуется в водном растворе за счет гидролиза исходных моноядерных комплексных соединений палладия.

Фактами, подтверждающими описанный выше каталитический цикл, являются нами полученные, спектрально и рентгеноструктурно охарактеризованные биядерные соединения палладия(II) с тиаминокислотами: [Pd₂(μ-S-Cys)(μ-S-CysH)(dipy)₂](NO₃)₃·4.5H₂O (CysH - мостиковая молекула L-цистеина, Cys - мостиковый L-цистеинат-анион) [4], [(phen)Pd(μ-S-CystH)₂Pd(phen)](NO₃)₄·H₂O (CystH – мостиковые молекулы цистеина) [5].

Также известны гидроксомостиковые биядерные соединения палладия(II) с центральными остовами: [(phen)Pd(μ-OH)₂Pd(phen)]²⁺ [6]; [(dipy)Pd(μ-OH)₂Pd(dipy)]²⁺ [7] и другими производными дипиридила и фенантролина [6].

Оценку эффективности каталитического действия комплексов палладия на процесс окисления тиолов устанавливали по скорости накопления дисульфидных форм субстрата, определяемых методом ВЭЖХ в условиях реакции псевдопервого порядка при сопоставлении с применяемым в настоящее время цисплатином (цис-Pt(NH₃)₂Cl₂). Результаты исследования показали, что относительная каталитическая эффективность комплексов [Pd₂(μ-OH)₂(dipy)₂]²⁺ и [Pd₂(μ-OH)₂(NH₃)₂]²⁺ больше, чем цис-Pt(NH₃)₂Cl₂ в среднем на 18-27%. Наиболее эффективным оказалось соединение палладия [Pd₂(μ-OH)₂(dipy)₂]²⁺. Фенантролиновый комплекс платины наоборот показал каталитическую активность существенно более низкую в сравнении с цис-Pt(NH₃)₂Cl₂.

Для установления форм катализаторов при нахождении в растворах планируется провести ряд масс-спектрометрических исследований комплексных соединений.

Планируется также определить влияние природы аминатных лигандов исходных комплексов палладия Pd(Am)₂Cl₂ на тип образующихся соединений (моно-, би- или олигоядерные соединения) в реакциях с тиаминами методами рентгеноструктурного анализа, ИК-, ЯМР-, электронной спектроскопии, элементного анализа на содержание углерода, водорода и азота, анализ на металл гравиметрическим методом, после прокалывания образцов в токе водорода.

В настоящее время некоторые из уже разработанных фармакологических субстанций, содержащих ультрамалые количества координационных дипиридилных соединений палладия, с мостиковыми молекулами

L-цистеина (CysH) - $[Pd_2(\mu-S-Cys)(\mu-S-CysH)(dipy)_2](NO_3)_3 \cdot 4.5H_2O$, прошли стадию доклинических испытаний и проходят стадию клинических испытаний.

Экономическая эффективность

Создание ЛС нового поколения при таком подходе становится возможным в течение 1.5 – 3 лет, что позволит разрешить проблему быстрого насыщения российского рынка лекарственных препаратов отечественной фармакологической продукцией, и такое решение откроет пути для перевода российской фармацевтической промышленности на инновационную модель развития.

По данным уже проведенных исследований фармакологические решения по получению биологически-активных соединений, включающих ультрамалые концентрации олигоядерных координационных соединений палладия и органические молекулы с известным биологическим действием и фармакологической активностью, позволяют конструировать лекарственные средства, отвечающие всем признакам новизны, эффективности, безопасности, обеспечивая при этом более низкую стоимость на получаемые новые ЛС и, вследствие этого, обладающие возможностью их производства в России или лицензирования за рубежом.

Предлагаемые продукты предназначены для получения ЛС широкого спектра действия (противовирусные, иммуномодулирующие и др.), и могут быть использованы в фармакологии, медицине и ветеринарии.

Использование разработанных препаратов позволит существенно снизить зависимость здравоохранения РФ от закупаемых импортных лекарственных средств.

Соотношение цена/качество, при данном подходе, уменьшается за счет уменьшения затрат на разработку, производство и продвижение, в то время как эффективность действия получаемых препаратов возрастает.

План коммерциализации полученных результатов

Рыночный спрос на продукцию, создаваемую в результате реализации предлагаемого научно-инвестиционного проекта, в настоящее время заранее предопределен неуклонно возрастающей потребностью российского здравоохранения и населения в качественной и доступной продукции отечественной фармпромышленности [8]. Поэтому сегодня практически все предприятия Санкт-Петербургской фармацевтической промышленности заинтересованы в оперативных и

доступных по стоимости технологиях создания и разработки инновационных отечественных препаратов. Рынок фармпрепаратов традиционно входит в число наиболее рентабельных рынков как в России, так и за рубежом [9].

На данный момент доля российской фармацевтической продукции в натуральном выражении в настоящее время составляет около 70% рынка, в то время как в стоимостном выражении 80% рынка занимают западные фармпроизводители, что расценивается некоторыми экспертами, как угроза для национальной безопасности страны. Если не предпринимать мер по развитию отечественной фармотрасли, доля импорта будет расти и в ближайшие 10 лет достигнет 90% [9].

Полученные результаты будут использованы для коммерциализации ЛС через фирмы ЗАО «ИВА ФАРМ» и ЗАО «Фарма ВАРМ». К настоящему времени получен 1 международный патент: «Низкомолекулярные модуляторы фармакологической активности», и готовится второй. Начаты работы по разработке технологии производства новых ЛС: ресенсин и литан с добавлением некоторых из предлагаемых нами координационных соединений палладия(II).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 D.M. Townsend, S. He L. Hutchens, T.E. Garrett, P.J. Pazoles, K.D. Tew. // *Cancer Res.* - 2008. - V. 68. - P. 2870 - 2877.
- 2 T.H. Steinberg // *Clin.Infect.Dis.* - 1994. - V.19, № 5. - P. 916 - 921.
- 3 D.M. Easton, A. Nijnik, M.L. Mayer, R.E.W. Hancock. // *Trends in Biotechnology.* - 2009. - V. 27, № 10. - P. 582 - 590.
- 4 А.В. Еремин, Д.Д. Ваулина, М.А. Степанова, В.Г. Антонов, А.Н. Беляев, С.А. Симанова. // *ЖОХ.* 2011. Т. 81. №2. С. 194-200.
- 5 А.В. Еремин, М.А. Степанова, Д.Д. Ваулина, А.Н. Беляев. // Тез. докл. на XXV Международной Чугаевской конференции по координационной химии. – Суздаль, 2011. С. 230.
- 6 J. Perez, A. Espinosa, J.M. Galiana, E. Perez, J.L. Serrano, A. Cabeza, M.A.G. Aranda. // *Eur.J.Inorg.Chem.* 2008. P. 3687.
- 7 Baowei Zhao, Xiyang Lu. // *Organic Letters.* 2006. V. 8. P. 5987.
- 8 Стратегия развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 г. Приказ № 965 от 23.10.2009 Министерства промышленности и торговли РФ.
- 9 <http://protown.ru/information/hide/4489.html> (федеральный портал, дата обращения 12.07.2011).

АМИНАТНЫЕ КООРДИНАЦИОННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ПАЛЛАДИЯ(II) – ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ МОДУЛЯТОРЫ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМАТИКЕ РАБОТЫ

1. Еремин А.В., Ваулина Д.Д., Степанова М.А., Антонов В.Г., Беляев А.Н., Симанова С.А. Синтез, кристаллическая и молекулярная структура биядерного комплекса палладия (II) с цистеином. // ЖОХ. 2011. Т. 81. №2. С. 194-200.
2. Еремин А.В., Ваулина Д.Д., Степанова М.А., Беляев А.Н. Синтез и кристаллическая структура моноядерного комплекса палладия (II) с тиомочевинной. // ЖОХ. 2011. Т. 81. №5. С. 872.
4. Степанова М.А., Еремин А.В., Кочура Д.М., Панина Н.С., Беляев А.Н. Окисление тиолатных групп глутатиона и ацетилцистеина, катализируемое комплексами палладия и меди: относительная каталитическая эффективность и предполагаемые механизмы реакций. // Тез. докл. на XXV Международной Чугаевской конференции по координационной химии. – Суздаль, 2011. С. 141.
5. Еремин А.В., Степанова М.А., Ваулина Д.Д., Беляев А.Н. Взаимодействие цисдиаминатов палладия(II) с дисульфидом 2-аминоэтантиола. // Тез. докл. на XXV Международной Чугаевской конференции по координационной химии. – Суздаль, 2011. С. 230.
6. Степанова М.А., Еремин А.В., Беляев А.Н. Взаимодействие комплексов палладия с тиогликолевой кислотой. // Тез. докл. на XXV Международной Чугаевской конференции по координационной химии. – Суздаль, 2011. С. 231.
7. Степанова М.А. Реакции цис-диаминатных комплексов палладия (II) с 2-аминоэтантиолом. // Тез. докл. на V Всерос. конф. студ. и асп. – Санкт-Петербург, 2011. С.165.1.
8. Ваулина Д.Д., Степанова М.А., Еремин А.В., Сонин Д.Л., Беляев А.Н., Симанова С.А. Синтез и биохимические свойства биядерных тиолат-мостиковых комплексов палладия (II). // Тез. докл. на XX Рос. мол. научн. конф., посвященной 90-летию Уральского государственного университета им. А. М. Горького «Проблемы теоритической и экспериментальной химии». – Екатеринбург, 2010 г. С. 232-233.