



Институт химической кинетики и горения СО РАН
Лаборатория магнитных явлений



II Всероссийская Молодежная конференция
«УСПЕХИ ХИМИЧЕСКОЙ ФИЗИКИ»

«Супрамолекулярные комплексы статинов как средства для их адресной доставки»

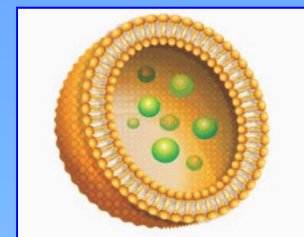
Докладчик :

Шлотгауэр Анна

Черноголовка, 2013 г.

Супрамолекулярные комплексы

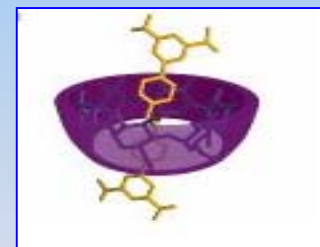
- ✓ адресная доставка лекарственных средств
- ✓ улучшение растворимости
- ✓ улучшение биодоступности
- ✓ улучшение стабильности



ЛИПОСОМЫ

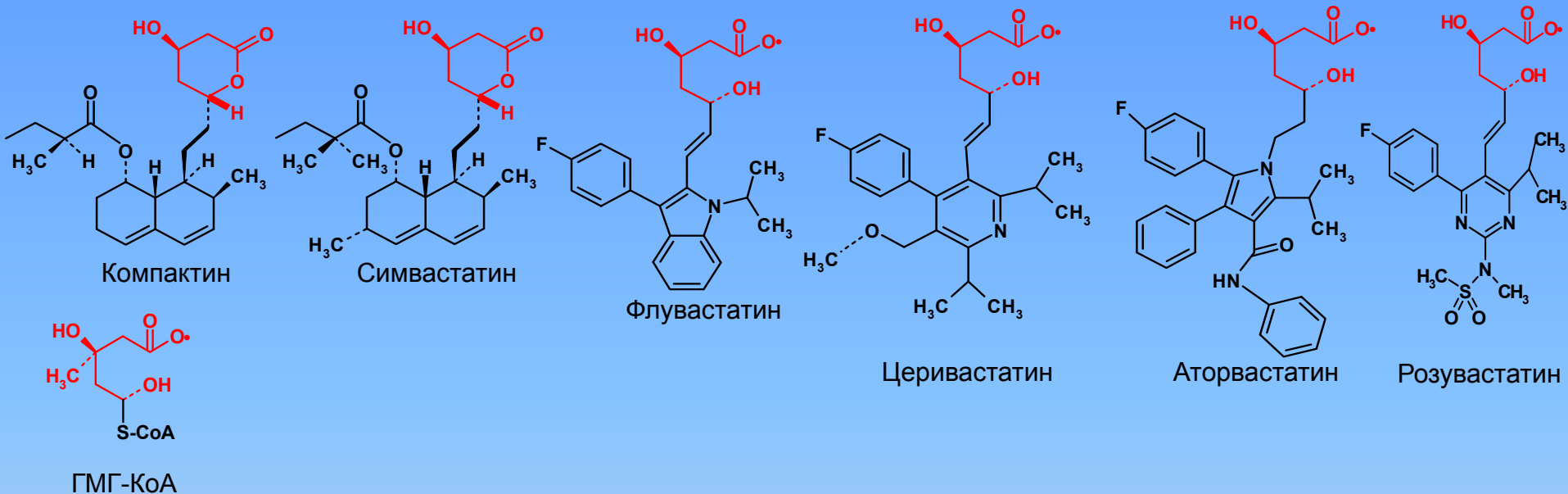


МИЦЕЛЛЫ



КОМПЛЕКСЫ
«ГОСТЬ-ХОЗЯИН»

СТАТИНЫ



Функции и свойства статинов

- ингибирование фермента ГМГ-КоА-редуктазы
- лечение гипертонии, остеопороза
- улучшение состояния эндотелия
- препятствование тромбообразованию

Побочные эффекты

- Гепатотоксичность
- Миалгия
- Миопатия
- Рабдомиолиз (редко)

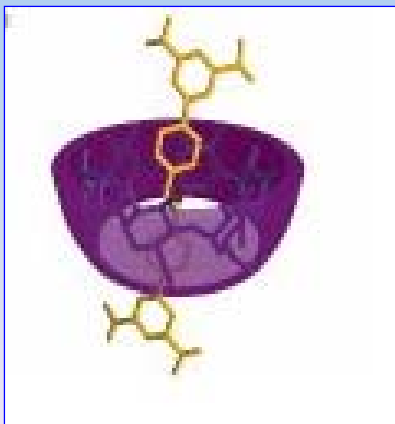
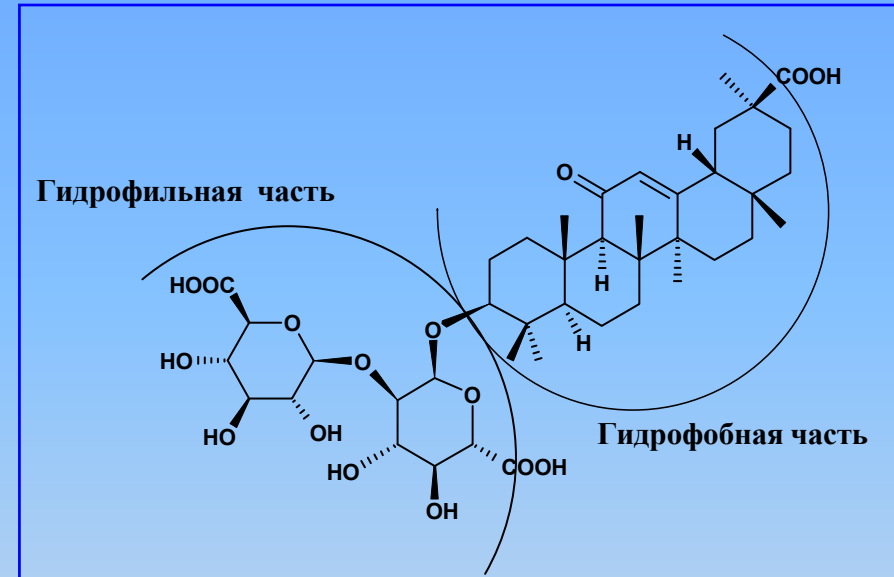


Актуальны поиск и создание новых статинов с более низкой суточной дозой

Глицирризиновая кислота (ГК)

применяется в медицинской практике, как самостоятельный препарат, а также в составе различных композиций

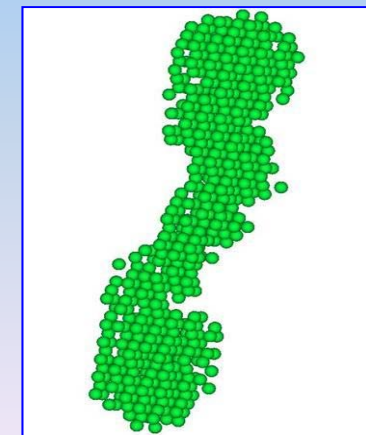
- антиаллергическая активность
- противовоспалительная активность
- отхаркивающее действие
- спазмолитическое действие
- уменьшение лечебных доз препаратов



КОМПЛЕКСЫ
при малых концентрациях ГК

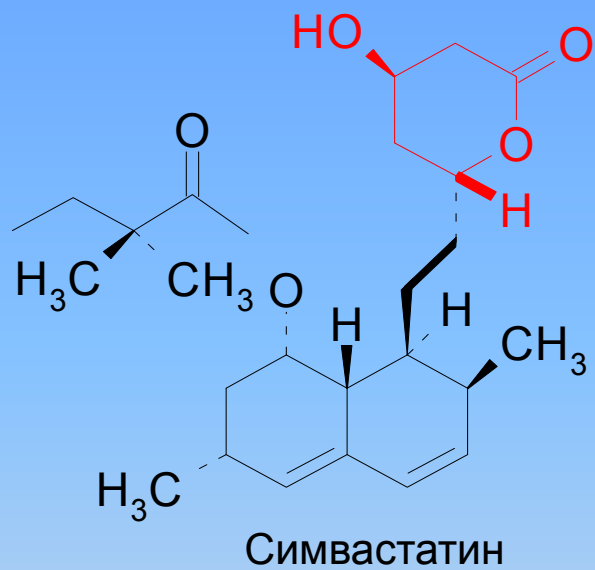


МИЦЕЛЛЫ
начиная с концентрации 0,5 мМ



ЦЕПОЧКИ-СТЕРЖНИ
более высокие концентрации ГК

Симваглизин (СВГ)



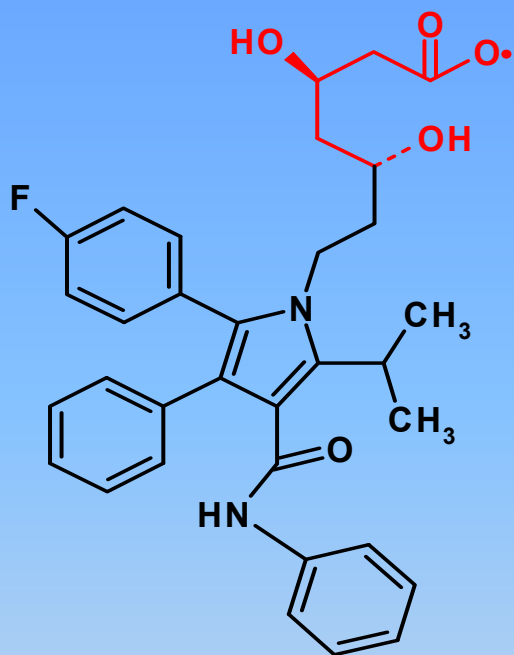
X



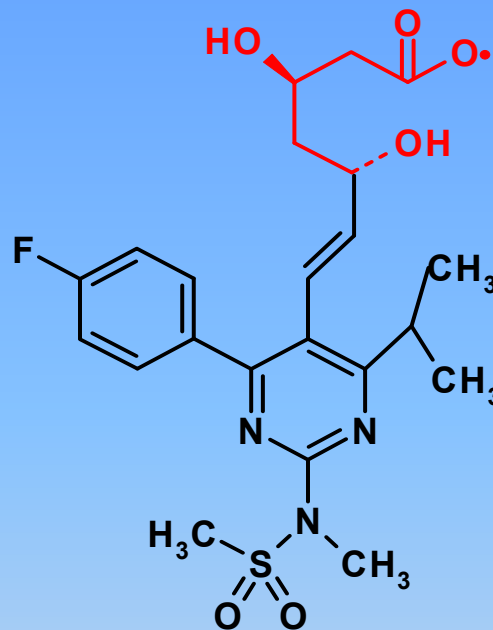
4

- ингибирующее действие СВГ на активность ГМГ-КоА – редуктазы *in vitro* сопоставимо по силе с СВ
- в условиях *in vivo* холестерин-снижающий эффект СВГ превосходит таковой у СВ

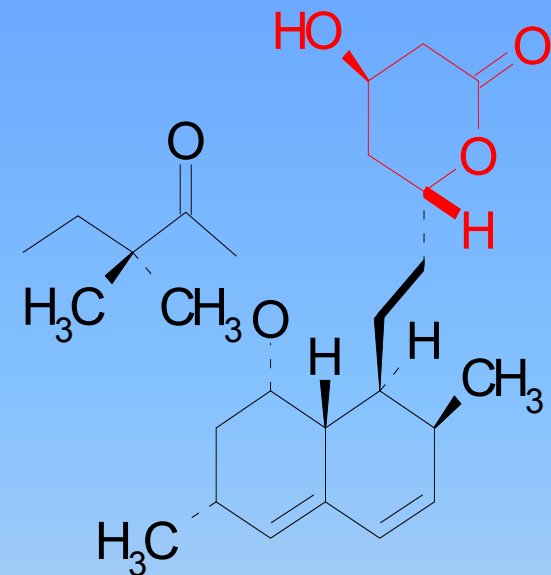
факт комплексообразования с ГК не был
установлен физическими методами



Аторвастатин



Розувастатин



Симвастатин

Цель работы

Установить факт ассоциации аторвастатина, розувастатина и симвастатина с глицирризиновой кислотой методом ЯМР-релаксации

Обоснование выбора метода

- В жидкости изменение скорости ядерной T_2 релаксации наиболее чувствительно к изменению размера частицы.
- При добавлении статинов к раствору ГК, наблюдается значительное уширение линий статинов, но незначительные химические сдвиги.
- Использован метод Кара-Парселла-Мейбума-Гилла

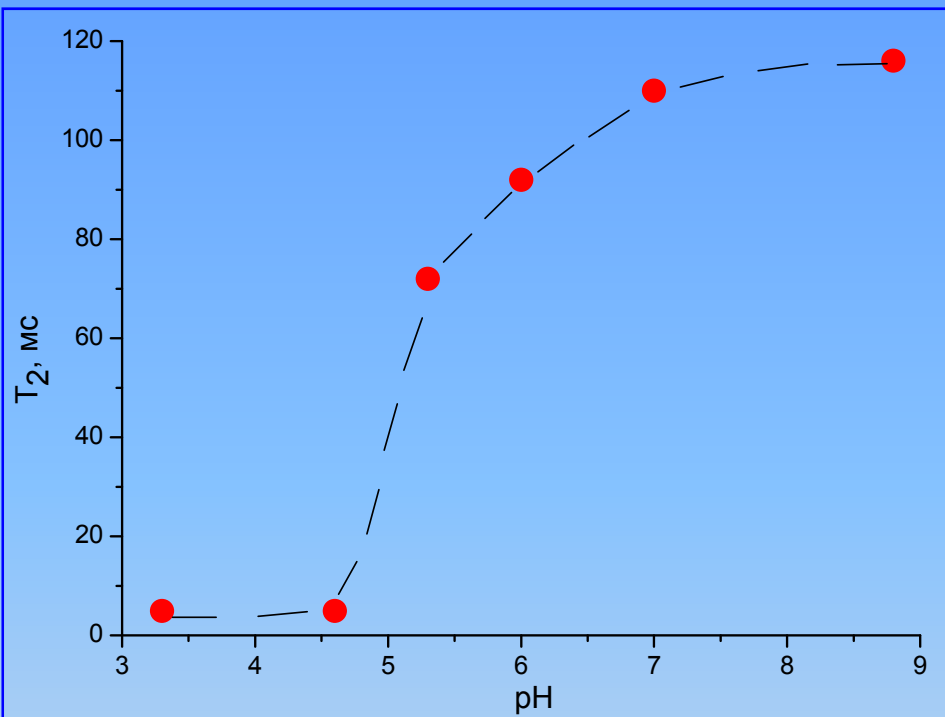
$$\tau_c = \frac{4\pi\eta a^3}{3kT}$$

Соотношение Эйнштейна-Стокса

η - вязкость среды, в которой находится молекула
 k - константа Больцмана
 T - температура
 a - гидродинамический радиус частицы

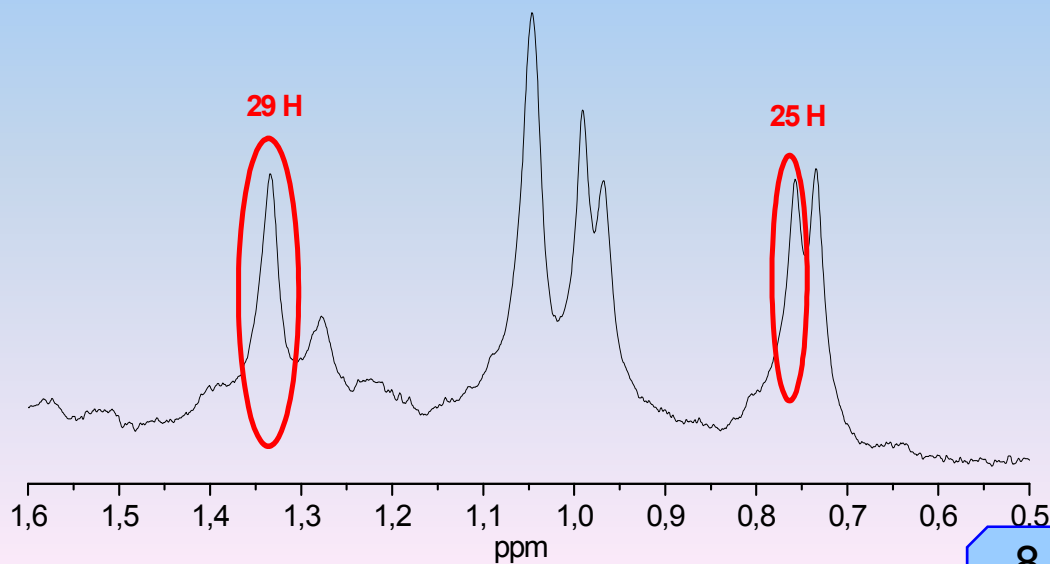
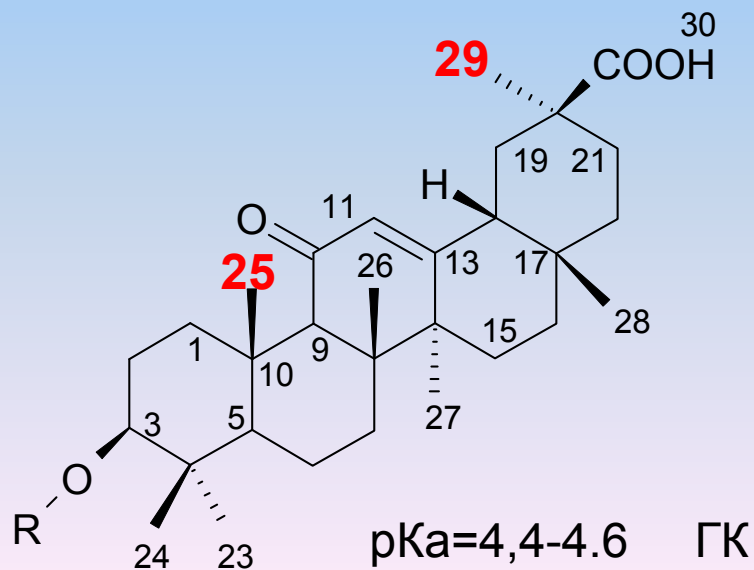
$$1/T_2 \sim \frac{(3/2) \hbar^2 \gamma^2}{\beta^6} * \tau_c$$

Ассоциация Глицирризиновой кислоты (ГК)

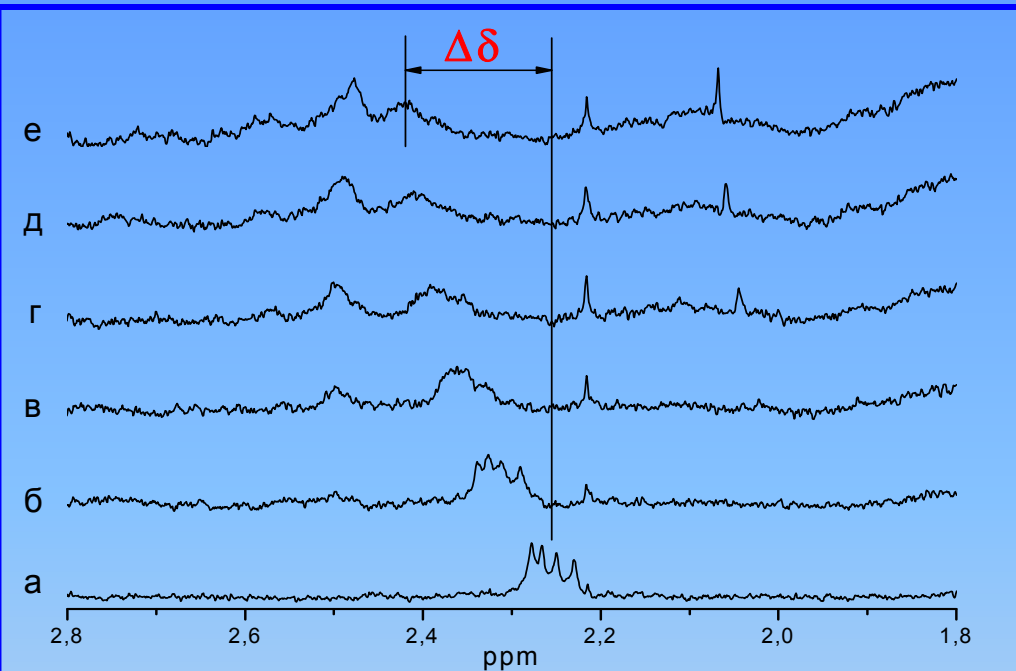


Зависимость времени релаксации от рН среды показывает, что крупные ассоциаты наблюдаются в кислых средах

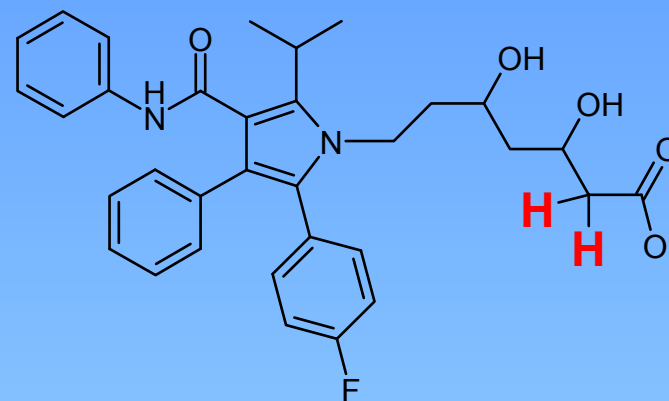
T₂ меняется от 2 до 111 мс



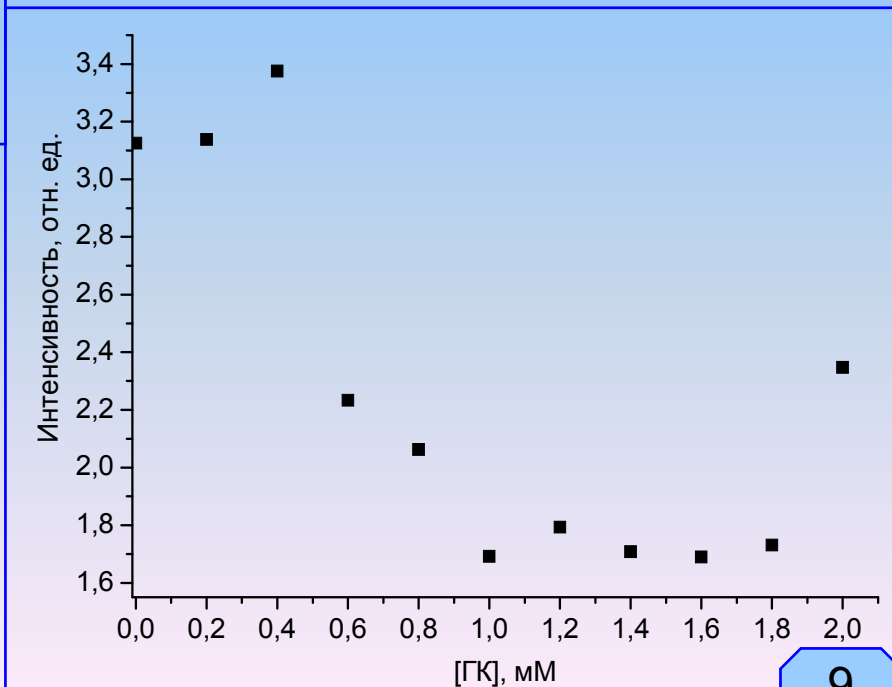
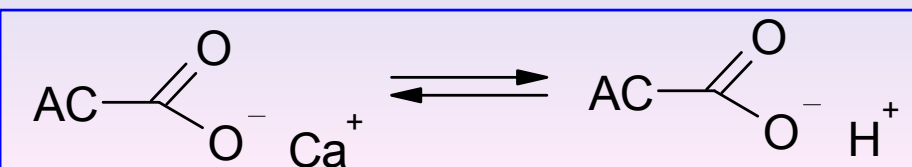
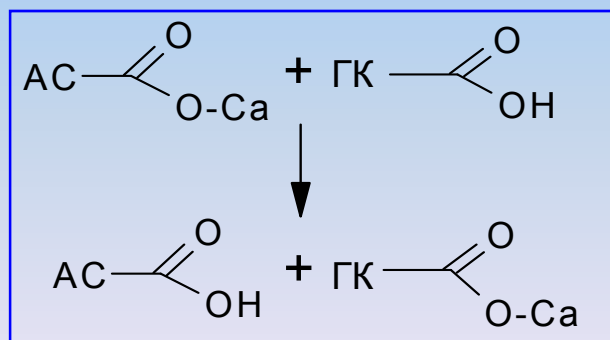
Исследование релаксации аторвастатина (АС) в присутствии ГК



Зависимость химического сдвига протонов АС (при карбоксильной группе) от концентрации ГК: а) 0 мМ, б) 0.2 мМ, в) 0.4 мМ, г) 0.8 мМ, д) 1 мМ, е) 1.4 мМ. Концентрация АС 0.5 мМ.



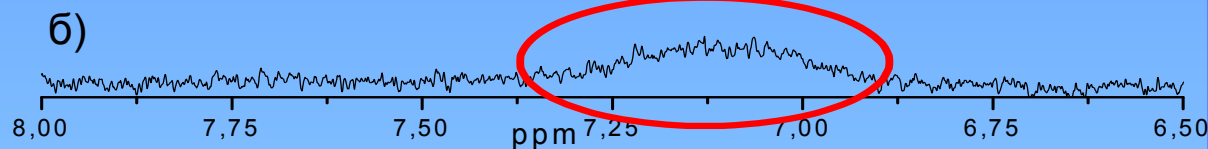
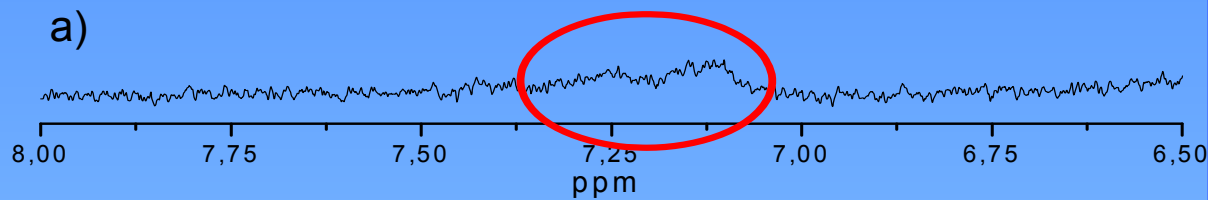
$pK_a=4,46$ АС
 $pK_a=4,4-4,6$ ГК



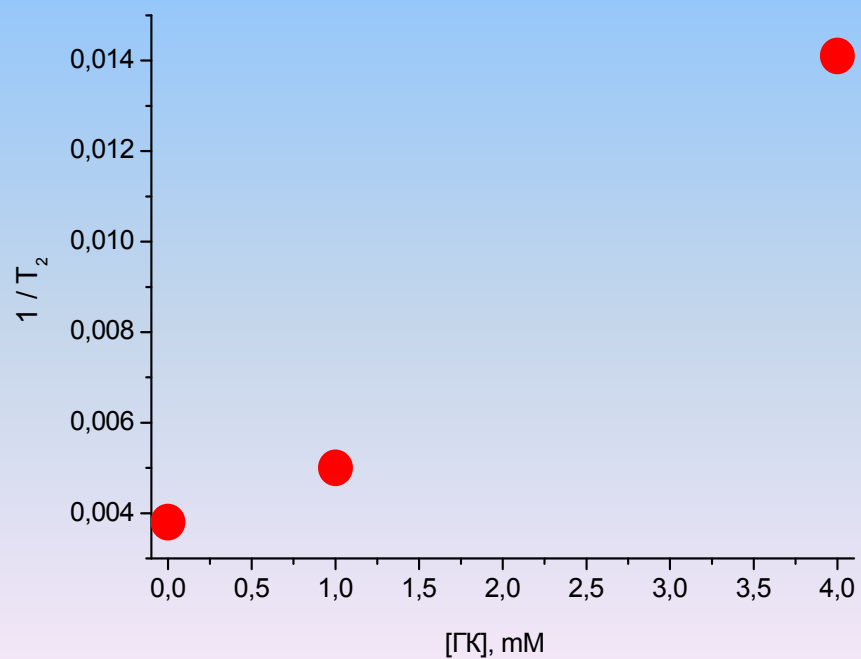
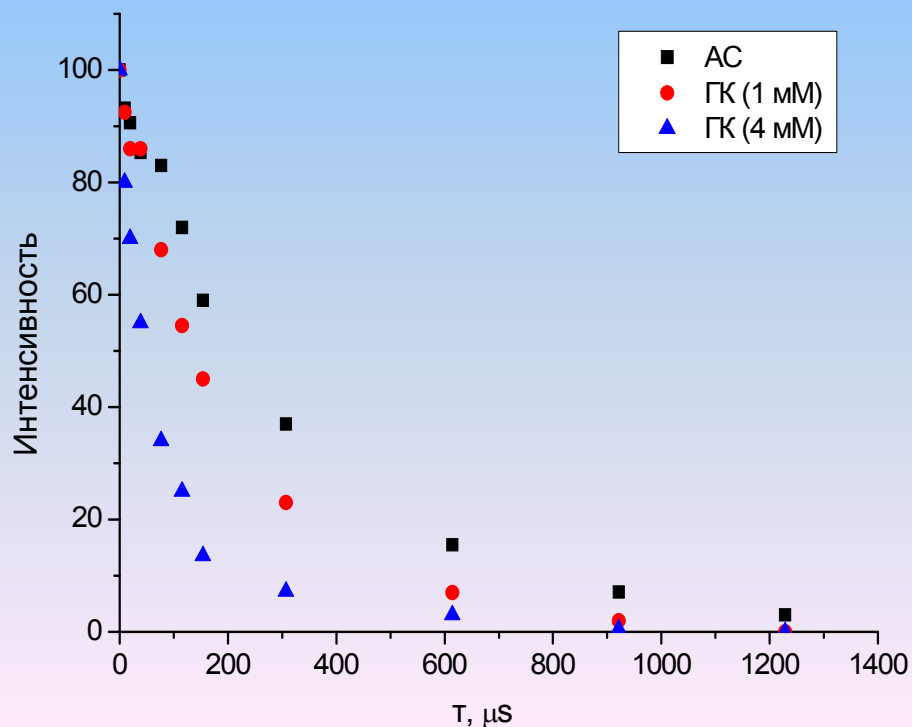
Сдвиг ароматических протонов и их уширение при добавлении к свободной кислоте АС ГК

а) АС + ГК (4 мМ)

б) после декантации + ГК (4 мМ)



Зависимость интенсивности сигнала эха ароматических протонов АС от времени при разной концентрации ГК



Измерение времен релаксации мицеллообразователя ГК и АС в одном образце

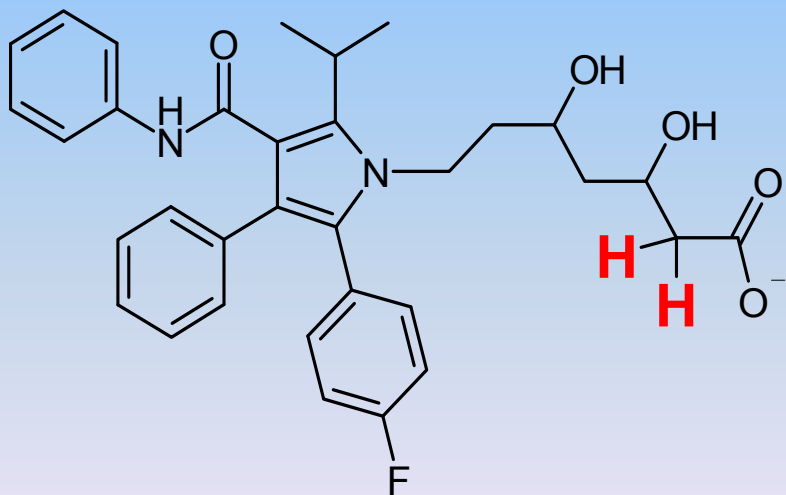
pH = 4,18

[ГК] = 2 мМ

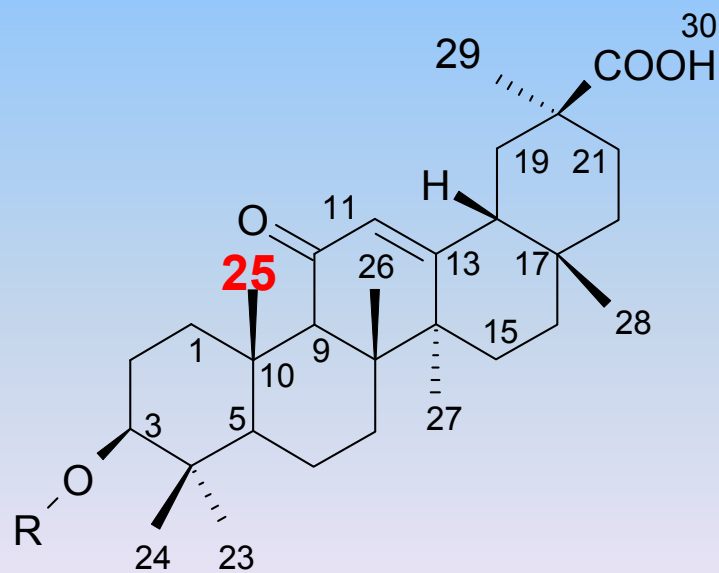
[АС] = 0,5 мМ

T_2 (ГК) = 34 ± 6 мс

T_2 (АС) = 22 ± 4 мс



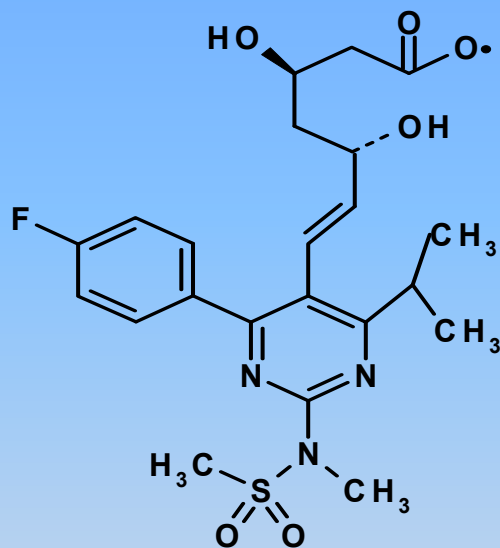
Аторвастатин



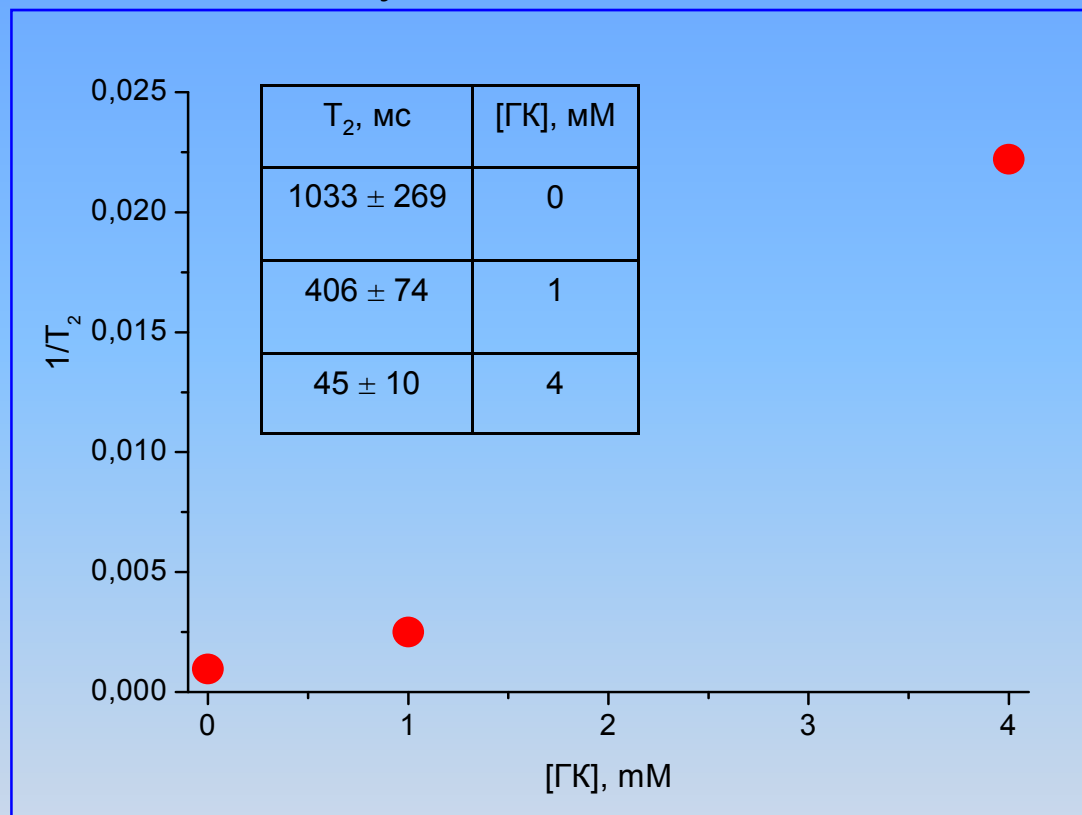
Глицирризиновая кислота

Исследование релаксации розувастатина (РС) в присутствии ГК

Аналогичны результаты были получены для Ca- соли РС

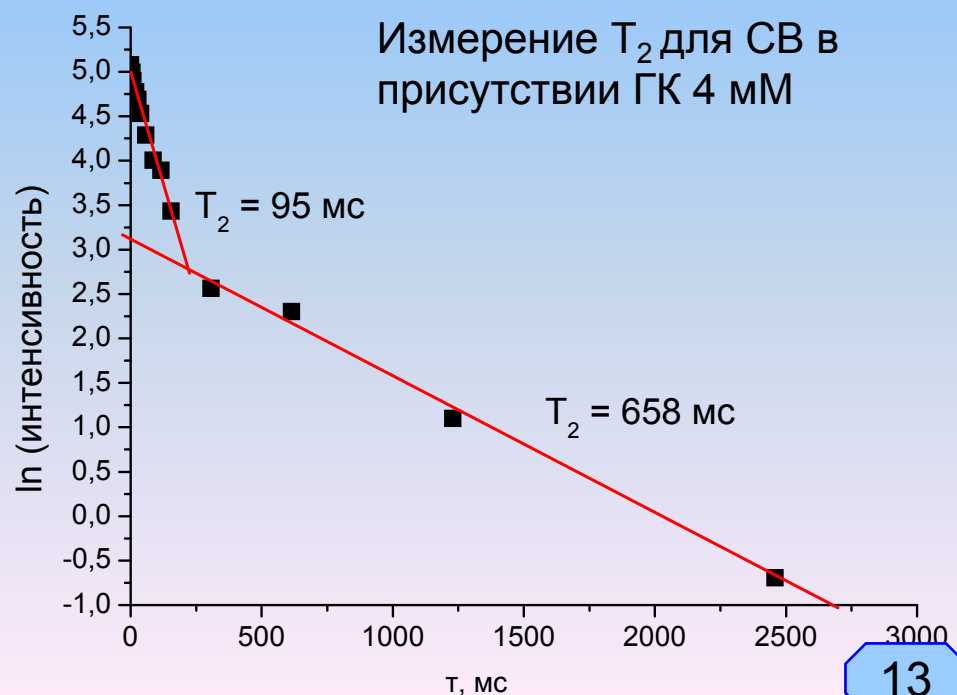
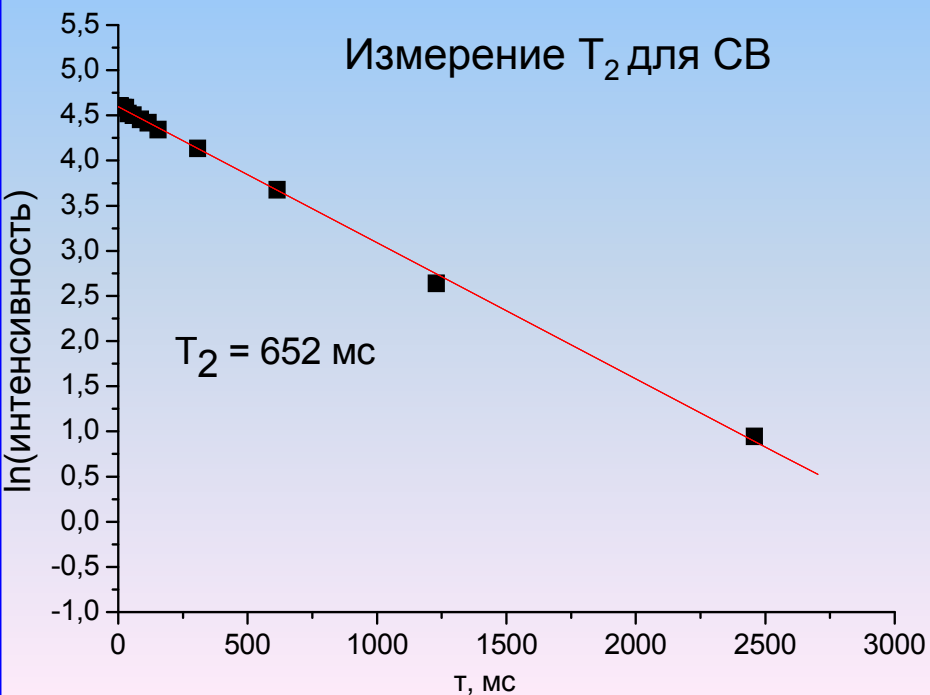
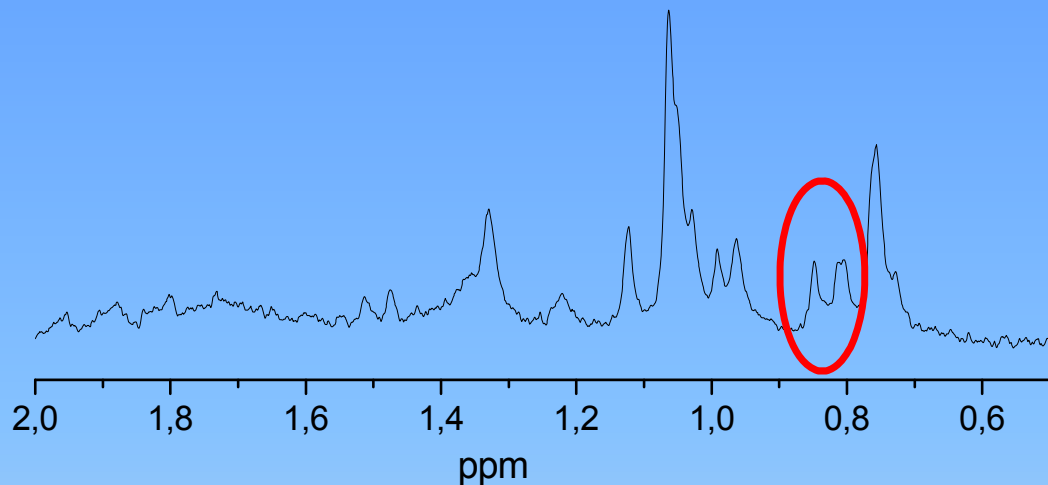
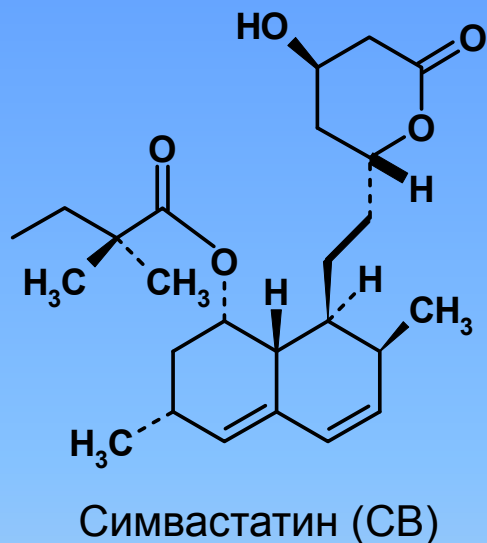


Розувастатин



АС и РС, при использовании избытка ГК, демонстрируют укорочение T_2 , что указывает на образование ассоциатов ГК со статинами

Исследование релаксации симвастатина (СВ) в присутствии ГК



Выводы

- представлены первые результаты, подтверждающие постулируемую в фармакологии ассоциацию глицирризиновой кислоты со статинами
- ассоциаты глицирризиновой кислоты, образующиеся в кислых средах, включают в себя молекулы статинов в виде свободных кислот
- близость времен релаксации алифатических протонов ГК и АС позволяют предполагать, что ассоциат вращается как одно целое

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!!!