

Подсекция 3.1 | Теоретические и прикладные аспекты фармации и биотехнологии

ХРОМАТОГРАФИЧЕСКИЙ И МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ В ДОКЛИНИЧЕСКИХ И КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЯХ ИННОВАЦИОННОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

К.А. Леонов¹, В.В. Быков¹, Д.А. Вишенкова², В.И. Павловский²

¹ООО «Инновационные фармакологические разработки» (ООО «Ифар») 634021, Россия, г. Томск, ул. Елизаровых, 79/4

²ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» 634034, Россия, г. Томск, пр. Ленина, 30, leonov_k90@mail.ru

Болезнь Паркинсона (БП) – наиболее прогрессирующее нейродегенеративное заболевание головного мозга, поражающее на сегодняшний день уже более 5% населения старше 65 лет. Основной причиной БП служит дегенерация дофаминергических нейронов черной субстанции. Наиболее популярный и эффективный препарат для лечения БП – Леводопа («золотой стандарт»), как и немногие другие, имеющиеся на рынке, приводят к нежелательным побочным эффектам, наиболее опасные из которых – дискинезии, вегетативные и психические расстройства, смена настроения, сонливость и усталость. Компанией «Ифар» (г. Томск) совместно с Новосибирским институтом органической химии (НИОХ СО РАН) разработано инновационное лекарственное средство для лечения БП – производное терпеноида пара-ментанового ряда (кодовое наименование – DIOL) [1–3].

Для количественного определения примесей и остаточных органических растворителей в субстанции проводили газохроматографический анализ исследуемого соединения на приборе Кристалл 2000М (Хроматэк, Россия). Методом ВЭЖХ с УФ-детектированием на приборе Милхром А-02 (ИХ ЭкоНова, Россия) оценивали количественное содержание действующего вещества в готовых лекарственных формах, а

также в фармакопейных тестах «однородность дозирования» и «растворение» для контроля качества лекарственного препарата. В рамках доклинических испытаний нового лекарственного средства проводили фармакокинетические исследования всасывания, распределения и выведения вещества на крысах и кроликах. Оценку количественного содержания DIOL в плазме крови, моче, кале и органах животных, а также плазме крови человека на этапе клинических испытаний осуществляли методом ВЭЖХ/МС на приборе QTRAP 4500 (AB Sciex, США).

С использованием хроматографических и масс-спектрометрических методов анализа разработаны способы контроля качества нового лекарственного препарата, а также изучены его фармакокинетические характеристики, позволяющие судить о поведении вещества в организме и прогнозировать терапевтический курс.

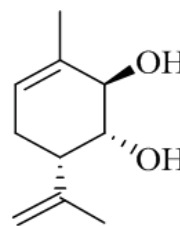


Рис. 1. Структурная формула DIOL

Список литературы

1. O.V. Ardashov, A.V. Pavlova, I.V. Il'ina, E.A. Morozova, D.V. Korchagina, E.V. Karpova, K.P. Volcho, T.G. Tolstikova, N.F. Salakhutdinov // *J. Med. Chem.*, 2011. – V. 54. – №11. – P. 3866–74. doi:10.1021/jm2001579.
2. O.V. Ardashov, A.V. Pavlova, D.V. Korchagina, K.P. Volcho, T.G. Tolstikova, N.F. Salakhutdinov // *Bioorg. & Med. Chem.*, 2013. – V. 21. – №5. – P. 1082–1087. doi:10.1016/j.bmc.2013.01.003.
3. O.V. Ardashov, A.V. Pavlova, D.V. Korchagina, K.P. Volcho, T.G. Tolstikova, N.F. Salakhutdinov // *Med. Chem.*, 2013. – V. 9. – №5. – P. 731–739. doi:10.2174/1573406411309050013.

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ УРСОВОЙ КИСЛОТЫ, ВЫДЕЛЕННОЙ ИЗ ВОДЯНИКИ ЧЕРНОЙ, МЕТОДОМ ЛОКАЛЬНОЙ ФИКСАЦИИ МЕМБРАННОГО ПОТЕНЦИАЛА КЛЕТКИ ПУРКИНЬЕ В СРЕЗАХ МОЗЖЕЧКА

Е.А. Безверхняя^{1,2}

Научный руководитель – д.фарм.н., профессор ИШХБМТ НИ ТПУ М.В. Белоусов

¹Национальный исследовательский Томский политехнический университет
634050, Россия, г. Томск, пр. Ленина, 30

²Сибирский государственный медицинский университет
634050, Россия, г. Томск, Московский тракт, 2, yekaterinabezv@mail.ru

Введение

Водяника черная (лат. *Empetrum nigrum L.*) широко применяется в народной медицине в терапии эпилепсии, параличей и нейродегенеративных патологий. Экспериментально установлена противоэпилептическая активность липофильной фракции, выделенной из надземной части водяники черной на моделях химически- и электрически-индуцированных судорог. Фитохимические исследования показали, что преобладающими группами биологически активных веществ в составе активной фракции являются пентациклические тритерпеновые соединения (α - и β -амирины, урсоловая кислота, олеаноловая кислота, уваол) и халконы (анголетин, эмпетрон, метилэмпетрон, 2',4'-дигидроксиалкон). Среди тритерпеноидов доминирующим компонентом является урсоловая кислота, среди халконов – 2',4'-дигидроксиалкон. Согласно данным литературы тритерпеноиды и халконы, обладая способностью повышать устойчивость нервных клеток к повреждающим факторам, являются потенциальными лекарственными кандидатами с нейропротективным действием для терапии эпилепсии и нейродегенеративных заболеваний [1]. Однако, молекулярные механизмы реализации противосудорожной и нейропротективной активности данных веществ экс-

периментально не установлены, что и является целью данной работы.

Методика эксперимента

Дизайн эксперимента включал предварительный биоинформационный анализ, выявивший высокую степень аффинности тритерпеновых соединений к потенциалзависимым Na^+ -каналам. Для экспериментального подтверждения этой гипотезы была проведена серия исследований с использованием биомоделей.

В экспериментах были использованы переживающие срезы мозжечка мышей-самцов линии CD-1, толщиной 250 мкм, включающие в себя кору мозжечка с клетками Пуркинью, подкорковые и вестибулярные ядра. Срезы помещались в оксигенированный карбоген (95% O_2 и 5% CO_2) раствор следующего состава: extra (NaCl 73,05 г/л + KCl 1,86 г/л + NaH_2PO_4 1,499 г/л) 100 мл, глюкоза 1,8 г/л, NaHCO_3 2,18 г/л, CaCl_2 1 М 2 мл/л, MgCl_2 1 М 0,5 мл/л, пикротоксин 0,03 г/л. После 60 минут адаптации в перфузате регистрировали трансмембранный потенциал нейронов мозжечка в конфигурации «whole cell» в режиме «current clamp». Внутриклеточный раствор для заполнения электрода имел следующий состав: 130 мМ К-глюконат, 4 мМ KCl , 20 мМ HEPES , 1 мМ MgCl_2 , 4 мМ MgATP , 1 мМ NaGTP , 0,4 мМ EGTA , 5 мМ су-