

## Секция 3

## Теоретические и прикладные аспекты физической и аналитической химии

## РОЛЬ ХРОМАТОГРАФИИ И МАСС-СПЕКТРОМЕТРИИ В РАЗРАБОТКЕ ИННОВАЦИОННОГО ПРОТИВОВИРУСНОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

К.А. Леонов<sup>1</sup>, Д.А. Вишенкова<sup>2</sup><sup>1</sup>ООО «Инновационные фармакологические разработки»  
634021, Россия, г. Томск, ул. Елизаровых 79/4<sup>2</sup>Национальный исследовательский Томский политехнический университет  
634050, Россия, г. Томск, пр. Ленина 30, leonov\_k90@mail.ru

В настоящий момент синтез и контроль качества фармацевтических субстанций и готовых лекарственных форм, доклинические и клинические исследования требуют применения современных селективных и высокочувствительных методов анализа, таких как хроматография и масс-спектрометрия. Хроматографические методы (ВЭЖХ, ГХ, ТСХ) позволяют проводить аналитический контроль стадий технологического процесса синтеза фармацевтической субстанции, определять чистоту полупродуктов и количество примесей в получаемом продукте с высокой точностью и селективностью. Важное значение хроматография имеет и для разработчиков лекарственных средств, позволяя исследовать фармакокинетику.

Фармакокинетические исследования субстанции и готовых лекарственных форм занимают отдельную огромную нишу в рамках токсикологических испытаний. Изучение всасывания, распределения, метаболизма и выведения лекарственного вещества позволяет установить тип препарата, его дозу и путь введения. Исходными данными для расчета фармакокинетических параметров служат концентрации вещества и/или его метаболита в определенные моменты времени в той или иной биологической среде (кровь, плазма крови, моча, кал, ткани органов, слюна и т.д.) [1]. В качестве детекторов для хроматографа обычно применяют: УФ-спектрофотометрический или флуориметрический – для ВЭЖХ, пламенно-ионизационный или пламенно-фотометрический – для ГХ. В случае недостаточ-

ной селективности и чувствительности анализа биообразцов данными методами решением проблемы служит масс-спектрометрическое детектирование, которое дополнительно сокращает длительность анализа (иногда до 1 мин). Однако, ввиду высокой стоимости оборудования и необходимой квалификации специалистов, масс-спектрометрические детекторы пока не находят широкого распространения.

В работе проводили контроль качества фармацевтической субстанции и готовой лекарственной формы инновационного противовирусного лекарственного средства, синтезируемого учеными Новосибирского института органической химии (НИОХ) имени Н.Н. Ворожцова СО РАН. Соединение представляет собой иминопроизводное природного бициклического монотерпеноида камфоры – 2-(1,7,7 триметил бицикло[2.2.1]гепт-2-илиден-аминоэтанол (рис. 1) и получило название – Камфецин.

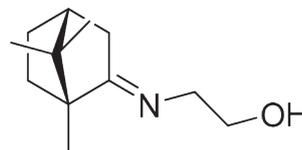


Рис. 1. Структурная формула камфецина

Новое лекарственное средство обладает высокой противовирусной активностью, подтвержденной в экспериментах *in vitro* и *in vivo* на моделях вирусов гриппа, различающихся по типу и подтипу – А(Н1N1), А(Н1N1)pdm09, А(Н3N2), А(Н5N3) [2].

Для анализа по показателям качества нормативной документации на субстанцию (подлинность, посторонние примеси, остаточные органические растворители) и готовую лекарственную форму (количественное определение, растворение, однородность дозирования) применяли методы ВЭЖХ/УФ и ГХ/ПИД. С помощью метода ВЭЖХ/МС проводили фармакокинетические исследования субстанции и готовых лекарственных форм. Для этого разрабатывали и валидировали аналитические методики количественного определения камфецина в плазме крови, моче и тканях внутренних органов крыс и кроликов. Путем масс-спектрометрии

высокого разрешения идентифицированы метаболиты в плазме крови и моче. Рассчитанные фармакокинетические параметры позволили установить скорость и степень всасывания и выведения лекарственного средства, зависимость «доза-концентрация» в крови, скорость и степень распределения вещества по органам, пути метаболизма, а также определить дозу и способ введения препарата.

Таким образом, хроматографические и масс-спектрометрические методы анализа оказали ключевое значение в аналитической части разработки и доклинических испытаний нового противовирусного лекарственного препарата.

### Список литературы

1. Гугля Е.Б. // *Вестник РГМУ*, 2014.– №1.– С.65–71.
2. Zarubaev V.V. et. all // *Antiviral Research*, 2015.– №120.– P.126–133.

## TRIALKYLBOROHYDRIDE-CATALYZED HYDROSILYLATION OF ALKENES – A QUANTUM CHEMICAL STUDY OF THE MECHANISM AND ITS CONSEQUENCES

M. Nowicki

Scientific supervisor – Professor M. Hoffmann

*Adam Mickiewicz University in Poznań, Faculty of Chemistry, Department of Quantum Chemistry, Uniwersytetu Poznańskiego 8, 61-450 Poznań, Poland*

Since its first appearance in literature in 1947 [1], hydrosilylation – an addition of silicon-hydrogen bond to unsaturated compounds – has been awaking continuous interest due to a vast number of applications for organosilicon compounds [2]. Although those applications typically require linear products of anti-Markovnikov hydrosilylation, recent years observed increasing attention being given to branched organosilanes [3]. One of simple and inexpensive catalysts, which directs the reaction selectively towards Markovnikov products, is sodium triethylborohydride [4].

In a recently published quantum-chemical study [5], we elucidated the mechanism of sodium trialkylborohydride-catalyzed hydrosilylation of selected alkenes. We also explained high regioselectivity of this reaction and a general substrate scope, mainly the contrasting effect of alkyl and aryl substituents. In order to gain further insight into the correlation between energy barriers and the structure of an alkene, we decided to calculate Gibbs free energy profiles for a number of additional vinylarenes, vinylsilanes and allyl ethers.

As we already knew the approximate geometric structures corresponding to respective stationary points, employing two theoretical levels, M062X/6-31+G(d) and  $\omega$ B97XD/6-311++G(d,p), was affordable in terms of the consumption of super-computer time and disc space resources. In order to simplify and accelerate the computations, sodium cations from NaHBet<sub>3</sub> were omitted and ethyl groups in this compound were replaced with methyl ones. Initial structures of all species of interest were generated based on average values of bond lengths and valence angles, followed by full geometry optimization toward potential energy stationary points. All transition states were confirmed to correspond to the first-order saddle points by calculating force constants and the resulting vibrational modes, comprising exactly one imaginary frequency indicating the stretching mode in the bond being broken and formed (freq calculations), and followed by pseudo IRC calculation to verify which potential energy minima are connected by a given transition state. All structures and energies were calculated at temperature T=373.15 K, both as gas molecules and as a solution in toluene implemented within the Solva-