

*На правах рукописи*

ЗЕНКОВА ЕЛЕНА АНДРЕЕВНА

ДОКЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СОЕДИНЕНИЯ Г-104 –  
НЕНАРКОТИЧЕСКОГО АНАЛЬГЕТИКА НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ  
ИЗОХИНОЛИНА И ГЕКСАНОВОЙ КИСЛОТЫ

14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

14.04.01 Технология получения лекарств

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата фармацевтических наук

ВОЛГОГРАД – 2017

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

Доктор фармацевтических наук, профессор

**Вдовина Галина Петровна**

**Научный консультант:**

Доктор медицинских наук, профессор

**Гречко Олеся Юрьевна**

**Официальные оппоненты:**

**Батищева Галина Александровна** - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Воронежский Государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» Минздрава России

**Турецкова Вера Феопеновна** – профессор, доктор фармацевтических наук, профессор кафедры фармации ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России.

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2017 года в \_\_\_\_\_ часов на заседании Диссертационного Совета Д 208.008.02 при ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России по адресу: г. Волгоград, пл. Павших борцов, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ([www.volgmed.ru](http://www.volgmed.ru)) ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2017

Ученый секретарь

диссертационного совета,

доктор биологических наук

**Любовь Ивановна Бугаева**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования и степень ее разработанности.** Болевой синдром и его терапевтическая коррекция являются одной из ведущих проблем в современной медицине [Кукушкин М.Л., 2011; Чиссов В.И., 2007]. При этом имеющиеся на сегодняшний день анальгетики не всегда отвечают требованиям высокой эффективности и безопасности [Страчунский Л.С., 2009; Чурюканов В.В., 2002], в связи с чем поиск новых соединений, обладающих высокой анальгетической активностью представляется актуальным [Спасов А.А., 2014].

Природные изохинолиновые алкалоиды широко применяются в фармакологии и обладают самыми различными видами биологической активности [Семенов А.А., 2000]. В то же время большой интерес представляют собой и синтетические аналоги изохинолиновых алкалоидов, среди которых выявлены соединения, являющиеся перспективными агентами, модулирующими активность дофамин-, серотонинергической систем [Shonberg J., 2015; Mi G. 2017], проявляющие антипролиферативные [Gao F., 2015], обезболивающие [Voight E., 2014] и противовоспалительные [Zhao H., 2014] свойства. Общеизвестным является факт усиления фармакологического эффекта [Федотова Ю.О., 2012; Xu B., 2017] и снижения токсичности [Боят В., 2009] при конъюгации фармакофора с аминокислотами [Ташмухамедов Р. И., 2007]. Так, присоединение 6-аминогексановой кислоты позволило получить новые соединения с более выраженным фармакологическим эффектом [Гущин И.С., 2003].

Наличие у ряда производных изохинолинов высокой обезболивающей активности [Montrucchio D., 2013; Voight E., 2014; Wu Y., 2015], а также данные о повышении эффективности и снижении специфической токсичности фармакологически активных соединений при введении в их структуру молекулы аминокснгановой кислоты [Усанова А.А., 2015; Раснецов, Л. Д., 2012] послужили предпосылкой к проведению настоящего исследования.

В ФГБУН ИТХ УрО РАН синтезированы соединения, представляющие собой производные изохинолина и аминокснгановой кислоты. Предварительные скрининговые исследования [Вихарев Ю.Б., 2005; Шкляев Ю.В., 2001] показали анальгетическую активность ряда указанных соединений и низкую токсичность при исследовании острой токсичности. Соединение 6-(3,3-диметил-3,4-дигидро-изохинолин-1-ил) аминокснгановой кислоты было включено в федеральную целевую программу «Развитие фармацевтической

и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу».

Учитывая вышеизложенное, углубленное доклиническое изучение анальгетической активности и безопасности одного из производных изохинолина и аминоксановой кислоты соединения 6-(3,3-диметил-3,4-дигидро-изохинолин-1-ил) аминоксановой кислоты под лабораторным шифром соединение Г-104 представляет теоретический и практический интерес для здравоохранения.

**Целью** настоящей работы явилось исследование анальгетической активности и безопасности соединения 6-(3,3-диметил-3,4-дигидро-изохинолин-1-ил) аминоксановой кислоты – (далее соединение Г-104) и разработка на его основе капсулированной лекарственной формы.

Исходя из цели исследования, были сформулированы основные **задачи**:

1. Определить специфическую анальгетическую активность соединения Г-104 в тестах *in vivo* при пероральном способе введения в сравнении с препаратом из группы ненаркотических анальгетиков (Кеторолак) и препаратом со смешанным механизмом действия, включающем в себя опиоидный и неопиоидный компоненты (Трамадол).

2. Оценить сопутствующие и нежелательные эффекты, характерные для анальгетиков (респираторную депрессию, толерантность к анальгетическому действию, синдром отмены, аддиктивный потенциал, седацию, язвочегенность и т.д.). Изучить дополнительные свойства соединения Г-104.

3. Определить острую токсичность соединения Г-104 на лабораторных животных при пероральном способе введения.

4. Разработать капсулированную лекарственную форму соединения Г-104 на основании технологических, фармакокинетических и фармакодинамических исследований.

**Научная новизна.** В ходе фармакологического доклинического исследования нового синтезированного соединения Г-104 на белых лабораторных нелинейных крысах впервые показано его выраженное анальгетическое действие на стандартных моделях центральной и периферической боли, которое проявлялось в дозе 30 мг/кг перорально и в ряде тестов превосходило обезболивающее действие Кеторолака в дозе 0,85 мг/кг (п/о) и Трамадола в дозе 4,29 мг/кг (п/о). Впервые установлено, что соединение Г-104 не вызывает толерантности к обезболивающему эффекту, синдрома отмены, аддикции, угнетающего действия на центральную нервную систему, не оказывает существенного влияния на сердечно-сосудистую и дыхательную системы. Впервые показано, что

соединение Г-104 не влияет на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта и его моторику. Впервые исследована острая токсичность соединения Г-104, позволяющая отнести данное соединение к V классу практически нетоксичных веществ и IV классу опасности как малоопасное вещество. Впервые была изучена фармакокинетика соединения Г-104 при пероральном пути введения, что дает основания полагать о хорошей всасываемости и биодоступности соединения, но малом периоде полувыведения ( $T_{1/2} = 1,9 (1,2-2,9)$  ч). Впервые разработана пероральная лекарственная форма капсулы, подобран оптимальный набор вспомогательных веществ, позволяющий пролонгировать анальгетический эффект до 8 часов, изучены его фармакокинетический и фармакодинамический профили. Рассчитана эффективная доза для человека с целью передачи полученного лекарственного препарата на дальнейшие клинические исследования. Установлена стабильность в естественных условиях в течение 2-х лет (время наблюдения).

По результатам работы подана заявка на изобретение «6-(3,3-диметил-3,4-дигидро-изохинолин-1-ил)аминогексановой кислоты и фармацевтическая композиция на ее основе, обладающие анальгетической активностью» (приоритетная справка №2016143500/15 от 03.11.2016 г.).

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Проведенные исследования углубляют и расширяют представления о фармакологической активности производных изохинолина и аминогексановой кислоты. Производное изохинолина и аминогексановой кислоты соединение Г-104 проявляет выраженные анальгетические свойства, в то же время доказано отсутствие способности вызывать побочные эффекты со стороны центральной нервной, сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Полученные результаты исследования фармакологической активности нового биологически активного соединения Г-104 и разработанная капсулированная лекарственная форма позволяют рекомендовать его для дальнейшего клинического изучения. Исследования проведены в рамках государственного контракта № 13411.1008799.13.075 на тему: «Доклинические исследования лекарственного средства - ненаркотического анальгетика на основе производных гексановой кислоты».

**Внедрение результатов в практику.** Результаты диссертационной работы используются в лекционных и практических курсах по фармакологии лечебного и педиатрического факультетов кафедры фармакологии ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России, кафедры фармации ФГБОУ ВО Алтайского государственного медицинского университета Минздрава России. Методический подход к

комплексному изучению соединений с потенциальной анальгетической активностью используется в работе ЦНИЛ ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России.

**Основные положения, выносимые на защиту.**

1. Соединение Г-104 в дозе ЭД<sub>50</sub> 30 мг/кг при пероральном пути введения проявляет анальгетическое действие на различных моделях боли. В тесте укусные корчи исследуемое вещество превосходит по обезболивающей активности препараты сравнения Кеторолак (0,85 мг/кг, п/о) и Трамадол (4,29 мг/кг, п/о) и сопоставим с таковыми в тестах отведения хвоста от луча света, дозированного механического раздражения основания хвоста крыс с помощью зажима (метод Гаффнера), формалиновой гипералгезии, а также превосходит референтные препараты по условному терапевтическому индексу.

2. Соединение Г-104 не вызывает дыхательной депрессии, толерантности к анальгетическому эффекту, синдрома отмены, седативного действия, не обладает аддиктивным потенциалом, ульцерогенностью. Соединение Г-104 не влияет на моторику желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистую систему, не обладает дополнительной противокашлевой активностью.

3. По результатам изучения острой токсичности соединение Г-104 относится к V классу практически нетоксичных веществ и IV классу опасности как малоопасное вещество.

4. Наиболее оптимальной фармацевтической композицией является комбинация соединения Г-104 с гидроксипропилцеллюлозой (ГПЦ), предполагаемая доза для человека 350 мг, что соответствует 0 размеру желатиновых капсул.

**Апробация работы.** Основные фрагменты диссертационной работы доложены на IV международной конференции «Техническая химия. От теории к практике» (Пермь, 2014), VI всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего» (Санкт-Петербург, 2016), Всероссийской научно-практической с международным участием конференции «Наукоемкие биомедицинские технологии: от фундаментальных исследований до внедрения» (Пермь, 2016), V международной конференции «Техническая химия. От теории к практике» (Пермь, 2016).

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, в том числе 3 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

**Объем и структура диссертации.** Диссертационная работа изложена на 144 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, пяти глав исследований, общих выводов и списка литературы, включающего 208 источников, в том числе 120 иностранных; содержит 53 таблицы, 10 рисунков, 3 приложения.

#### **Личное участие автора**

Автором самостоятельно проведен поиск и анализ литературных источников. Автором в составе научного коллектива проведено изучение анальгетической активности, влияния на органы и системы организма, изучение технологических параметров субстанции Г-104. Вклад автора заключается в непосредственном участии в изучении острой токсичности, проведении всех необходимых манипуляций с экспериментальными животными. Личное участие автора заключается также в разработке и валидации методики количественного определения соединения Г-104 в плазме крови, проведении фармакокинетического исследования соединения Г-104. Автором проведена разработка состава капсул соединения Г-104, изучение их фармакокинетики, анальгетической активности, технологических характеристик. При статистической обработке и анализе полученных результатов, написании журнальных статей, оформлении рукописи диссертации и автореферата вклад автора является определяющим.

### **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

**В главе 1** диссертационной работы представлен **обзор литературы**, отражающий современные подходы к обезболиванию и пути поиска новых обезболивающих средств. В первой подглаве раскрываются современные определения понятия боли, систематизация различных видов боли. Освещаются варианты количественной оценки боли у людей. Трудности в экспериментальной фармакологии, связанные с интерпретацией болевого синдрома у животных, обуславливают большое количество экспериментальных моделей, часть из которых (укусные корчи, отведение хвоста от луча света) [Воронина Т.А., 2012] являются обязательными при изучении новых соединений с анальгетической активностью. Основные группы современных обезболивающих средств и попытки нивелирования основных побочных эффектов, поиск новых анальгетиков описываются во второй подглаве. В третьей подглаве приводятся данные о изохинолиновых алкалоидах как классе соединений, обладающих значительным спектром фармакологической активности, в том числе анальгетической, а также возможности модуляции фармакологического эффекта и токсичности соединений при конъюгации фармакофора с аминокислотами. В заключение главы описана зависимость фармакологической

эффективности лекарственного препарата от входящих в его состав вспомогательных веществ и современные методики количественного определения лекарственных соединений.

**В главе 2** приведены материалы и методы исследования диссертационной работы.

**Материалы.** Объектом исследования явилось соединение 6-(3,3-диметил-3,4-дигидро-изохинолин-1-ил) аминогексановой кислоты (под лабораторным шифром Г-104, экспериментальные серии 01052012; 02092012; 03062013; 04082014; 05072015), которое было синтезировано и предоставлено ИТХ УрО РАН (г. Пермь). Препаратами сравнения служили Кеторолак, субстанция, ЗАО «Активный компонент», серия 10310, годен до 12.2015; Трамадол – капсулы, 50 мг, № 20, ООО «Озон», серия 04.08.11, годен до 09.2014.

**Животные.** Эксперименты проводились на 300 нелинейных белых крысах массой 170,0 – 250,0 грамм и морских свинок, массой 400 – 600 грамм, приобретенных из Питомника животных ФГУП ПЛЖ «Рапполово» (Ленинградская обл., д. Рапполово). Содержание животных и методы экспериментальных работ реализованы в соответствии с международными правовыми и этическим требованиями Директивы 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза по охране животных, используемых в научных целях от 22.09.2010 г. и в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01 апреля 2016 г. № 199 н «Об утверждении правил лабораторной практики». На исследование получено разрешение Локального этического комитета при ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера (Протокол №3 от 22.03.2017).

**Методы.** Экспериментальные методики подобраны в соответствии с «Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств», под ред. Миронова А.Н., 2012. Исследование обезболивающей активности проводилось согласно методическим рекомендациям по изучению анальгетической активности лекарственных средств [Воронина Т.А., Гузевых Л.С., 2012] с предварительным подбором средней эффективной дозы ( $ЭД_{50}$ ) по методу Личфилда-Уилкоксона в модификации Рота [Беленький М.Л., 1968], которое проводили в ряде тестов: отведение хвоста от луча света (Tail-flick Analgesia Meter (ИТС Inc/ Life Science, США)) (n=8), механическое раздражение основания хвоста (n=8), укусные корчи (n=8), формалиновая гипералгезия (n=8).

Для выявления сопутствующих и нежелательных побочных эффектов, характерных для анальгетиков, было проведено комплексное изучение соединения Г-104.



Влияние на дыхательную систему и возможную респираторную депрессию оценивали измерением амплитуды и частоты дыхательных движений с использованием оборудования PowerLab 4/35 и компьютерной программы LabChart 8 (ADInstruments Ltd, Австралия). В тестах отведение хвоста от луча света (Tail-flick Analgesia Meter (ИТС Inc/Life Science, США)) (n=8) и укусные корчи (n=8) после 28 дней введения в дозе ЭД<sub>50</sub> (30 мг/кг) исследовали толерантность к анальгетическому действию. Синдром отмены без провокации налоксоном после 28 дней введения (n=8) изучали с регистрацией доминантных и рецессивных признаков синдрома отмены. Аддиктивный потенциал (наличие вторично-подкрепляющих свойств) исследовали в тесте условно-рефлекторной реакции предпочтения места (УРМП) [Звартау Э.Э., 2001] (n=8). Изменение горизонтальной и вертикальной двигательной активности как следствие наличия седации оценивали в установке «Открытое поле» в дозах 30 мг/кг (n=8), 150 мг/кг (n=8) и 300 мг/кг (n=8). Выявление влияния на мышечный тонус и координацию движений проводили в установке «Ротарод» (n=8); возбудимость и рефлекторную активность - в батарее тестов в возрастающих дозах 30 мг/кг (n=8), 150 мг/кг (n=8) и 300 мг/кг (n=8) [Буреш Я., 1991].

Влияние на сердечно-сосудистую систему изучали при регистрации ЭКГ у ненаркотизированных крыс с использованием прибора «Физиобелт» (ООО «Медицинские компьютерные системы», Россия) на фоне перорального введения соединения Г-104 в дозе 30 мг/кг (n=8). Использование 4-х бальной шкалы оценки слизистой желудка белых крыс позволило изучить ulcerогенный эффект соединения Г-104, которое вводили в течение 4 дней в дозе ЭД<sub>50</sub> 30 мг/кг (n=8), дозах 150 мг/кг (n=8) и 300 мг/кг (n=8). Выявление влияния на моторику желудочно-кишечного тракта проводили на крысах (n=6) с регистрацией времени выхода первого болюса с активированным углем [Гацура В.В., 1974]. На модели кашля, вызванного лимонной кислотой у морских свинок (n=8), изучали противокашлевое действие соединения Г-104, как возможный дополнительный эффект, характерный для анальгетиков.

Изучение токсичности соединения Г-104 при пероральном введении включало в себя оценку острой токсичности при введении в диапазоне доз от 2000 мг/кг (n=10) до 6000 мг/кг (n=10) однократно двум видам животных (крысы и морские свинки). В качестве интегрального показателя условной широты терапевтического действия использовался условный терапевтический индекс соединений, который рассчитывался как отношение ЛД<sub>50</sub> к ЭД<sub>50</sub>.

При разработке состава и технологии твердых желатиновых капсул были изучены физико-химические и технологические свойства исходной субстанции. С использованием производных целлюлозы (натрий карбоксиметилцеллюлоза (Na-КМЦ), гидроксипропилцеллюлоза (ГПЦ), гидроксипропилцеллюлоза (ГЭЦ), метилцеллюлоза-100 (МЦ-100) были созданы фармацевтические композиции. У субстанции соединения Г-104 и фармацевтических композиций на ее основе определяли насыпную плотность с уплотнением и без уплотнения, сыпучесть с вибрацией и без вибрации, угол естественного откоса. Модельные капсулы фармацевтических композиций соединения Г-104 оценивали согласно требованиям ГФ XIII «ОФС.1.4.1.0005.15 Капсулы» на однородность массы дозированных лекарственных форм, распадаемость и стабильность.

Изучение фармакокинетики соединения Г-104 и фармацевтических композиций на его основе проводили на белых нелинейных крысах. Забор биологического материала (плазмы) осуществляли в 8 временных точках (через 0; 0,5; 1,0; 2,0; 4,0; 6,0; 8,0; 24,0 часа от момента введения). Анализ плазмы проводили с использованием метода высокоэффективной жидкостной хроматографии на оборудовании Милихром А-02 с программным обеспечением «МультиХром для Windows» (ЗАО «Эконова», Россия) по разработанной и валидированной нами методике. Исходя из полученных значений концентрации соединения Г-104 в плазме, строили график зависимости концентрация – время с последующим расчетом основных фармакокинетических параметров ( $C_{max}$ ,  $T_{max}$ ,  $T_{1/2}$ ,  $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ ). Фармакодинамику соединения Г-104 в составе фармацевтических композиций изучали в тесте отведение хвоста от луча света, латентный период болевой реакции оценивали спустя 4, 8 и 10 часов от момента перорального введения фармацевтических композиций с целью подтверждения пролонгирования обезболивающего действия.

Статистическую оценку проводили по стандартным методам [Гланц С., 1998] с использованием программы Statistica, ver.6.0. Для всех количественных данных было вычислено групповое среднее арифметическое ( $M$ ) и стандартная ошибка среднего ( $m$ ). Достоверность отличий между группами данных при нормальном распределении оценивалась попарным сравнением средних с применением t-критерия Стьюдента при сравнении двух групп, однофакторного дисперсионного анализа при одновременном сравнении более двух групп, либо с применением непараметрического критерия Краскела – Уоллиса при распределении данных, не отвечающих нормальному. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

**В главе 3** убедительно представлены данные о выраженной анальгетической активности соединения Г-104 на экспериментальных моделях ноцицептивных реакций. Предварительные расчеты с использованием метода Личфилда-Уилкоксона в модификации Рота [Беленький М.Л., 1968] позволили определить ЭД<sub>50</sub> исследуемого соединения Г-104 при пероральном пути введения для крыс на разных моделях боли: 30 (21÷40) мг/кг (отведение хвоста от луча света), 25 (19÷39) мг/кг (дозированное механическое раздражение основания хвоста крыс с помощью зажима), 27 (16÷46) мг/кг (формалиновая гипералгезия) и 28 (18÷43) мг/кг (уксусные корчи). Для дальнейшего изучения обезболивающего действия в качестве ЭД<sub>50</sub> использовали дозу, равную 30 мг/кг, как наиболее близкую к полученным значениям.

При оценке условной ширины терапевтического действия соединения Г-104 (6000 мг/кг – условно принятая доза ЛД<sub>50</sub>) было установлено, что изучаемое вещество по индексу относительной безопасности (ТИ) превосходит препараты сравнения Кеторолак и Трамадол в 1,7 и 3,8 раза соответственно (таблица 1).

Таблица 1 – Сводная таблица терапевтических индексов

Препарат /Соединение	Кеторолак	Трамадол	Соединение Г-104
Терапевтический индекс	116,96	53,15	200,00*

\* За ЛД<sub>50</sub> принята доза, не вызвавшая гибели ни одного животного

При изучении анальгетической активности соединения Г-104 (30 мг/кг, п/о) на модели отведения хвоста от луча света (n=8) наблюдали статистически значимое увеличение латентного периода наступления болевой реакции в 1,8 раза в сравнении с контрольной группой, что позволило сделать вывод о выраженном анальгетическом эффекте соединения Г-104, который был сопоставим с таковыми Трамадола (4,29 мг/кг, п/о) и Кеторолака (0,85 мг/кг, п/о) (рисунок 1).

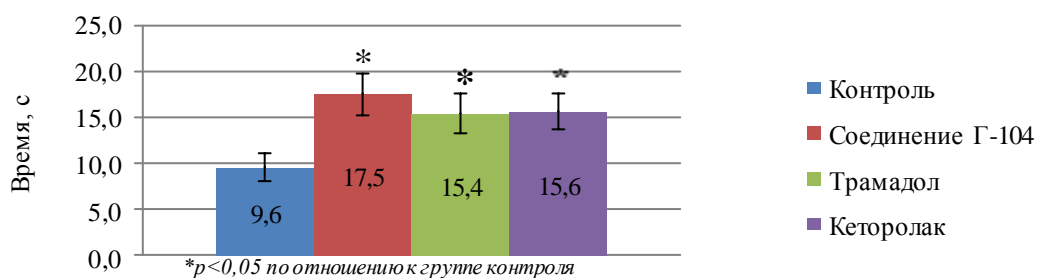


Рисунок 1. –Влияние соединения Г-104 (30 мг/кг) и препаратов сравнения Кеторолак (0,85 мг/кг) и Трамадол (4,29 мг/кг) при пероральном введении на болевую чувствительность в тесте отведения хвоста от луча света

Оценка обезболивающего действия соединения Г-104 на модели дозированного механического раздражения основания хвоста крыс была проведена с использованием оценки болевой реакции в баллах, (где 0 –отсутствие реакции, 3- максимальная реакция). Итоговое количество баллов представлено в таблице 2. Установлено, что соединение Г-104 на модели дозированного механического раздражения основания хвоста крыс проявляет выраженное обезболивающее действие, равное по потенции препаратам сравнения Кеторолаку и Трамадолу.

Таблица 2 – Влияние соединения Г-104 (30 мг/кг, п/о) на анальгетическую активность в сравнении с препаратами Кеторолак (0,85 мг/кг, п/о) и Трамадол (4,29 мг/кг, п/о) в тесте дозированного механического раздражения основания хвоста крыс

Экспериментальная группа	Количество баллов (M±m)
Соединение Г-104 (30 мг/кг) (n=8)	1,4±0,5*
Кеторолак (0,85 мг/кг) (n=8)	1,4±0,5*
Трамадол (4,29 мг/кг) (n=8)	1,5±0,3*
Контроль (n=8)	2,5±0,5

\* $p < 0,05$  по отношению к данным контрольной группы

На модели формалиновой гипералгезии (n=8), позволяющей оценить анальгетический эффект в фазу острой боли, реализуемой в I фазу (0-10 минут после введения формалина) и тонической боли, проявляющейся в фазу II (30-50 минут после введения формалина) соединение Г-104 (30 мг/кг, п/о) статистически значимо уменьшало число болевых паттернов «сокращение/встряхивание» в I и II фазы ноцицептивного ответа на 48,2 и 69% соответственно в сравнении с контрольными значениями. При этом указанный обезболивающий эффект был сопоставим с таковыми референтных препаратов в I фазу ноцицептивной реакции, равен Кеторолаку (0,85 мг/кг) и незначительно уступал Трамадолу (4,29 мг/кг) во II фазу воспалительной гипералгезии (рисунок 2).

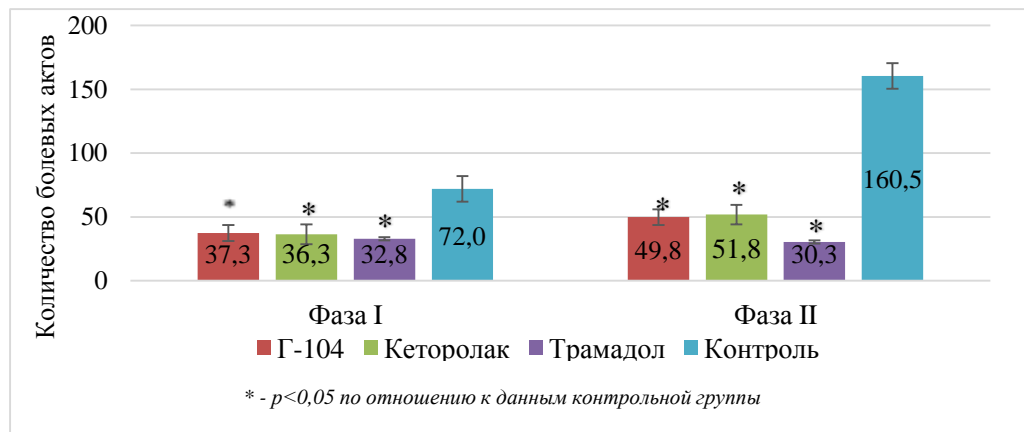


Рисунок 2. Влияние соединения Г-104 (30 мг/кг) и препаратов сравнения Кеторолак (0,85 мг/кг) и Трамадол (4,29 мг/кг) при пероральном введении на болевую чувствительность в тесте формалиновой гипералгезии.

Соединение Г-104 (30 мг/кг, п/о) эффективно предотвращало развитие висцеральной боли, вызванной введением 0,75% раствора уксусной кислоты внутрибрюшинно, снижая число болевых реакций (корчей) в 2,8 раза относительно контрольной группы. Анальгетический эффект исследуемого соединения статистически значимо превышал обезболивающее действие препаратов сравнения Кеторолака (0,85 мг/кг, п/о) и Трамадола (4,29 мг/кг, п/о) в 1,9 и 1,6 раза соответственно (рисунок 3).

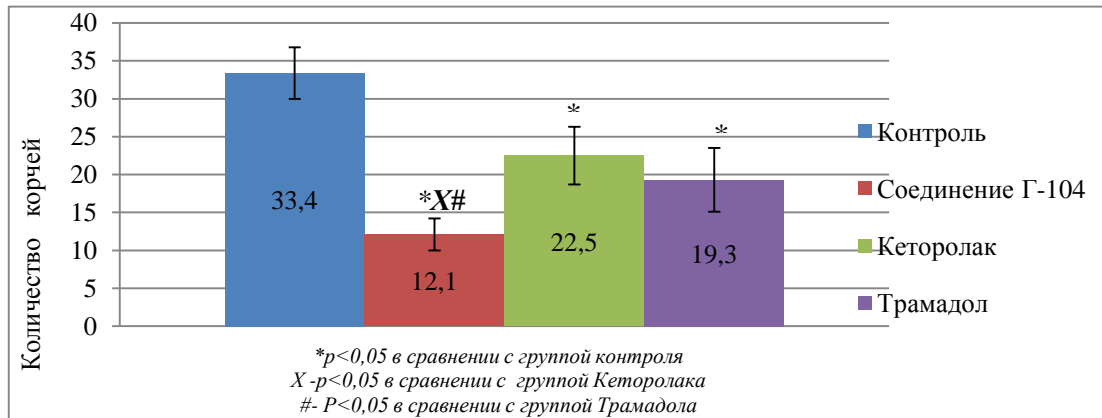


Рисунок 3. Влияние соединения Г-104 (30 мг/кг) и препаратов сравнения Кеторолак (0,85 мг/кг) и Трамадол (4,29 мг/кг) при пероральном введении на болевую чувствительность на модели уксусных корчей

Участие серотонинергической системы в механизме анальгетического действия производного изохинолина [Вихарев Ю.Б., 2005] – соединения Г-104 был подтвержден на модели отведения хвоста от луча света на фоне предварительно введенных метисергида, блокатора 5-НТ2 рецепторов (1 мг/кг, в/б, Sigma, США), и парахлорфенилаланина, ингибитора триптофангидроксилазы (1 мг/кг, в/б, Sigma, США). Уменьшение латентного периода наступления болевой реакции после введения соединения Г-104 (30 мг/кг, п/о, n=8) на фоне введения метисергида и парахлорфенилаланина дают основание полагать о вовлеченности серотонинергической системы в реализацию обезболивающего эффекта соединения Г-104. При этом было установлено, что в тесте отведения хвоста от луча света налоксон (1 мг/кг, п/к), галоперидол (0,05 мг/кг, в/бр) и атропин (1 мг/кг, в/м) существенно не влияли на анальгетические свойства исследуемого вещества (30 мг/кг, п/о, n=8), что позволяет предположить отсутствие опиоидного, дофаминергического, холинергического компонентов в механизме обезболивающего действия соединения Г-104.

Сопутствующие и нежелательные эффекты соединения Г-104, характерные для анальгетиков, детально освещены в **4 главе**. Изменений со стороны дыхательной системы на фоне введения тестируемого вещества не выявлено. Амплитуда и частота дыхательных движений до введения и на фоне введенного соединения Г-104 статистически значимо не отличались, случаев патологического дыхания не зафиксировано (таблица 3).

Таблица 3 – Влияние соединения Г-104 (30 мг/кг, п/о) на частоту и глубину дыхательных движений белых нелинейных крыс.

Показатели	Частота дыхательных движений/мин	Амплитуда, мВ
Фон (n=8)	168,0 ± 12,1	108,3±18,3
Соединение Г-104 30 мг/кг (n=8)	166,8 ± 7,2	106,0±17,2

*p > 0,05 при сравнении с фоновыми значениями во всех анализируемых случаях*

При изучении толерантности к анальгетическому действию соединение Г-104 вводили крысам (n=8) перорально в течение 28 дней в дозе 30 мг/кг. После окончания введения на 28 день оценивали изменение анальгетического эффекта в тестах болевой чувствительности (тест отведения хвоста от луча света (n=8), тест укусыные корчи (n=8)). Результаты, представленные в таблицах 4 – 5, указывают на то, что латентный период наступления болевой реакции в тесте отведение хвоста от луча света, а также число корчей после 28 дней введения соединения Г-104 статистически значимо не отличались от значений, полученных после однократного введения соединения Г-104, что позволяет сделать заключение о том, что соединение Г-104 не вызывает развитие толерантности.

Таблица 4 – Влияние соединения Г-104 (30 мг/кг, п/о) при 28-дневном пероральном введении на развитие толерантности в тесте отведения хвоста от луча света

Тест болевой чувствительности	Латентный период наступления болевой реакции (с)		
	Фон	После однократного введения	На 28-й день введения
Отведение хвоста от луча света (n=8)	5,81±0,56	11,13±1,11*	13,06±2,04*

*\*p < 0,05 в сравнении с фоновыми значениями*

Таблица 5 – Влияние соединения Г-104 (30 мг/кг, п/о) при 28-дневном пероральном введении на развитие толерантности к анальгетическому эффекту в тесте укусыные корчи

Экспериментальная группа животных	Число корчей (фон)	Число корчей (после 28 дней введения)
Контроль (n=8)	33,4±3,4	32,4±2,4
Соединение Г-104, 30 мг/кг (n=8)	12,0±2,1*	12,5±3,2*

*\*p < 0,05 в сравнении с показателями контрольной группы*

Оценку синдрома отмены проводили без провокации налоксоном [Воронина Т.А., 2012]. Изучаемое соединение Г-104 вводили белым крысам (n=8) в течение 28 дней 1 раз в день перорально. Для проведения сравнительной оценки была создана контрольная группа животных, которым на протяжении 28 дней вводился растворитель (вода очищенная) в эквивалентных количествах. На второй день после отмены соединения Г-104 регистрировали следующие признаки синдрома отмены: прыжки, тремор по типу «барабанного боя», скрежет зубами, встряхивание головой, пилоэрекция, птоз, судороги,

вокализация, ринорея, диспноэ, носовое кровотечение. В ходе исследования ни один из указанных признаков у экспериментальных животных на фоне отмены соединения Г-104 зарегистрирован не был. Кроме того, развитие гиперальгезии является так же одним из критериев синдрома отмены. На рисунке 4 приведены данные по оценке порога болевой чувствительности в тесте отведения хвоста от луча света ( $n=8$ ). После однократного введения соединения Г-104 в дозе 30 мг/кг, п/о латентный период болевой реакции, при начальных фоновых значениях  $5,8\pm 0,6$  секунды статистически значимо увеличился в 2 раза и составил  $11,1\pm 1,1$  секунды. После отмены введения соединения Г-104 время наступления болевой реакции составило  $5,8\pm 0,3$  секунды, что сопоставимо с фоновыми показателями. Данные результаты свидетельствуют об отсутствии развития гиперальгезии при отмене соединения Г-104.

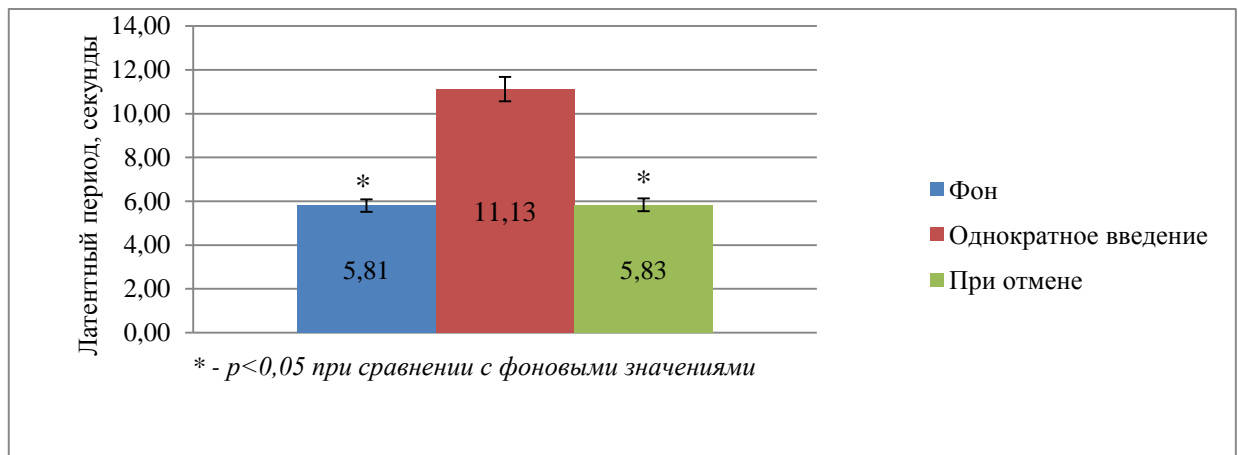


Рисунок 4. Оценка болевой чувствительности после отмены соединения Г-104 в дозе 30 мг/кг перорально после 28 дней введения без провокации налоксоном

Для оценки возможного аддиктивного потенциала была использована условно-рефлекторная реакция предпочтения места (УРМП) в черно-белой камере [Звартау Э.Э., 2001]. Тестирование выработки условного рефлекса на место проводили через 72 часа после последнего обусловливания. Из камеры вынималась перегородка между отсеками и в течение 15 минут крысы свободно исследовали экспериментальную камеру. Регистрировали время нахождения в отсеках и количество переходов из одного отсека в другой. Результаты исследования, представленные в таблице 6, указывают, что время нахождения в камере, ассоциированной с приемом соединения Г-104, статистически значимо не отличалось от времени нахождения в камере, ассоциированной с приемом растворителя (воды очищенной), что говорит об отсутствии у соединения Г-104 вторично-подкрепляющих свойств и позволяет предположить отсутствие риска возникновения психической зависимости.

Таблица 6 – Оценка аддитивного потенциала соединения Г-104 в тесте УРПМ

	Время нахождения в отсеке, ассоциированном с соответствующим веществом, секунды	
	Вещество	Растворитель (вода очищенная)
Соединение Г-104 (30 мг/кг) (n=8)	475,4±75,2	457,0±74,5
Контроль (n=8)	420,0±83,1	480,8±67,1

*p>0,05 во всех анализируемых случаях*

В тесте «открытое поле» не было установлено влияния соединения Г-104 на спонтанную горизонтальную, вертикальную двигательную активность, исследовательское поведение в широком диапазоне доз (30, 150 и 300 мг/кг), что позволяет предположить отсутствие седации на фоне введения соединения Г-104. Изменения в эмоциональности, оцениваемые по параметрам груминг и дефекация, так же отсутствовали.

Животные всех экспериментальных групп сохраняли способность к движению на вращающемся стержне в течение 2 минут. Таким образом, координация и способность к стимулируемой двигательной активности на фоне введенного соединения Г-104 (30 мг/кг, п/о, n=8) не изменялась.

Рефлекторная активность (реакция на резкий звук, координационный тест и рефлекторное переворачивание, реакция постановки лапы на опору) после введения соединения Г-104 сохранялась, что указывает на отсутствие токсического влияния на различные структуры головного мозга (продолговатый мозг, Варолиев мост, средний мозг, кора головного мозга) во всех экспериментальных группах 30 мг/кг (n=8), 150 мг/кг (n=8) и 300 мг/кг (n=8).

Оценка величин зубцов P, R, S, T, интервалов PQ, QR, QT, RR, TP комплекса QRS частоты сердечных сокращений (ЧСС) на ненаркотизированных крысах до введения и через 60 минут после перорального введения соединения Г-104 в дозе 30 мг/кг (n=8) показала отсутствие влияния на сердечно-сосудистую систему. Все полученные результаты измеряемых величин были сопоставимы с фоновыми значениями.

Макроскопическое и гистологическое изучение слизистых желудка во всех экспериментальных группах 30 мг/кг (n=8), 150 мг/кг (n=8) и 300 мг/кг (n=8) показало отсутствие способности соединения Г-104 вызвать язвообразование (ульцерогенность). Влияния на моторику желудочно-кишечного тракта, оцененного по скорости выхода активированного угля [Гацура В.В., 1974] не установлено.

Противокашлевой активности, изученной на модели кашля, вызванного ингаляцией лимонной кислоты, у соединения Г-104 не выявлено.



**В главе 5** обсуждается изучение острой токсичности соединения Г-104. Острая токсичность соединения Г-104 была оценена на двух видах животных: белые нелинейные крысы и морские свинки. Соединение Г-104 вводилось в нарастающих дозах, максимальная доза составила 6000 мг/кг, при этом смертность животных отсутствовала, значимых нарушений в показателях периферической крови и биохимических параметрах не установлено, что позволило отнести соединение Г-104 к V классу практически нетоксичных веществ по классификации Hodge H., 1975 и IV классу опасности как малоопасное вещество согласно ГОСТ 12.1.007-76.

**Глава 6** раскрывает особенности создания лекарственной формы соединения Г-104. При изучении основных технологических параметров было установлено, что субстанция Г-104 обладает удовлетворительной насыпной плотностью, при этом важное свойство сыпучести отсутствует. С целью коррекции технологических параметров субстанции Г-104 и пролонгирования фармакологического действия изучаемого соединения Г-104 методом влажной грануляции были получены фармацевтические композиции путем введения в качестве связующих производных целлюлозы, обеспечивающих по данным литературы [Алексеев К.В., 2012; Теслев А.А., 2013; Abou el Ela Ael S, 2014] увеличение продолжительности фармакологического эффекта: натрий-карбоксиметилцеллюлозы (Na-КМЦ), гидроксипропилцеллюлозы (ГПЦ), гидроксипропилцеллюлозы (ГЭЦ), метилцеллюлозы (МЦ), у которых были измерены технологические параметры, отраженные в таблице 7. В результате были получены грануляты с удовлетворительными технологическими свойствами, обеспечивающими необходимую точность дозирования действующего вещества в капсулах (хорошей сыпучестью и удовлетворительной насыпной плотностью), и пригодные для дальнейшего капсулирования.

Таблица 7 - Технологические свойства фармацевтических композиций Г-104 в сравнении с субстанцией

Фарм. композиция	Связующее	Сыпучесть, кг×10 <sup>-3</sup> /с		Насыпная плотность, кг×10 <sup>-3</sup> /см <sup>3</sup>		Угол естественного откоса, °
		с вибрацией	без вибрации	с уплотнением	без уплотнения	
1	Na-КМЦ	7,40±0,32*	7,77±0,19*	0,566±0,002*	0,414±0,003	25°±2°
2	ГПЦ	8,20±0,24*	8,71±0,33*	0,522±0,003*	0,441±0,002	25°±3°
3	ГЭЦ	7,49±0,33*	7,87±0,32*	0,496±0,002*	0,392±0,004	26°±3°
4	МЦ-100	7,90±0,37*	8,34±0,32*	0,495±0,005*	0,436±0,003	29°±2°
	Г-104	0	0	0,735±0,006	0,418±0,015	45°±2°

\* $p < 0,05$  при сравнении с параметрами чистой субстанции Г-104 с использованием  $t$ -критерия Стьюдента

Для всех полученных фармацевтических композиций были проведены исследования фармакокинетических параметров путем измерения концентрации изучаемого соединения Г-104 в плазме крови белых крыс ( $n = 35$ ) через определенные временные интервалы 0,0; 0,5; 1,0; 2,0; 4,0; 6,0; 8,0 и 24,0 часа по разработанной и валидированной нами методике. По результатам количественного измерения концентрации соединения Г-104 в плазме построены фармакокинетические кривые. Полученные результаты представлены в таблице 8 и на рисунке 5.

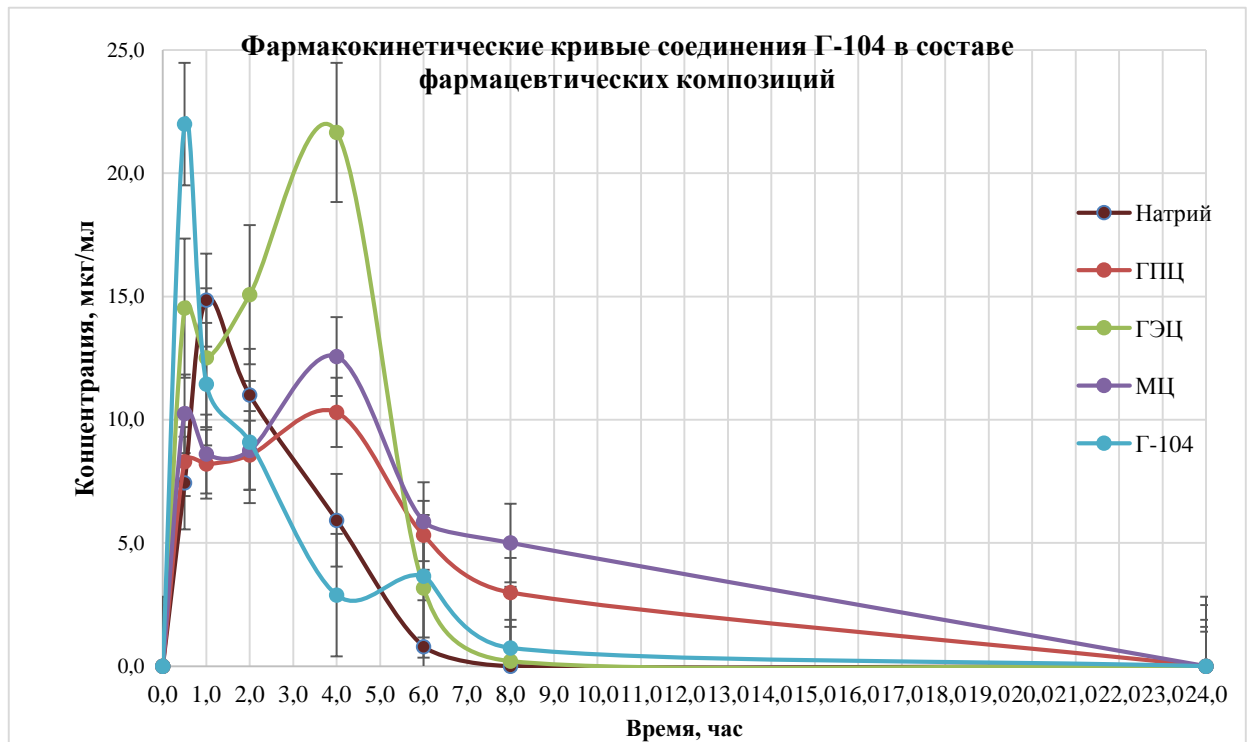


Рисунок 5. Изучение концентрации соединения Г-104 (30 мг/кг) в плазме белых крыс в составе фармацевтических композиций при пероральном введении

Анализ полученных данных показал, что время нахождения соединения Г-104 в плазме крови животных (период полувыведения  $T_{1/2}$ ) достоверно увеличивается при введении фармацевтических композиций, содержащих ГПЦ и МЦ. Изменение фармакокинетических параметров при введении фармацевтической композиции, содержащей Na-КМЦ не является достоверным по отношению к субстанции Г-104.

Таблица 8 - Фармакокинетические параметры соединения Г-104 субстанции и в смеси со вспомогательными веществами при пероральном пути введения

Сводные параметры	Субстанция Г-104	Г-104+ Na-КМЦ	Г-104+ ГЭЦ	Г-104+ ГПЦ	Г-104+ МЦ
$t_{max}$ , час	0,5±0,1	1,0±0,3	4,0±0,5*	4,0±0,2*	4,0±0,3*
$C_{max}$ , МКГ/МЛ	22,0±0,8	14,5±1,9	21,7±1,9	10,2±1,4*	12,6±1,6*

AUC <sub>0→∞</sub> мкг*ч/мл	63,5±12,3	55,1±14,2	99,4±13,8*	107,1±11,0*	114,9±15,1*
C <sub>max</sub> / AUC <sub>0→∞</sub>	0,41±0,10	0,27±0,02	0,29±0,04*	0,17±0,04*	0,21±0,08*
Kel	0,36±0,07	0,38±0,04	0,41±0,07	0,26±0,03*	0,27±0,14*
T <sub>1/2</sub> , час	1,9 (1,2-2,9)	1,9 (1,5-2,6)	1,7 (0,5-2,0)	3,0 (2,6-5,4)*	2,7 (2,1-3,1)*

\* $p < 0,05$  при сравнении с параметрами чистой субстанции Г-104

Учитывая неоднозначное влияние вспомогательных веществ на фармакокинетические параметры соединения Г-104, представляло интерес изучить фармакодинамику разработанных фармацевтических композиций. Исследование проводили в тесте отведения хвоста от луча света через 4, 8 и 10 часов от момента введения соединения Г-104. Полученные результаты, представленные в таблице 9, свидетельствуют об отличии длительности латентного периода наступления болевой реакции на предъявление теплового воздействия после введения фармацевтических композиций, содержащих ГПЦ и МЦ по сравнению с группой контроля спустя 8 часов от момента введения в составе указанных композиций, при этом латентный период отведения хвоста от луча света после введения фармацевтической композиции, содержащей ГПЦ статистически значимо и статистически незначимо после введения фармацевтической композиции, содержащей МЦ превышал показатель контрольной группы.

Таблица 9 – Анальгетические свойства чистой субстанции Г-104 и в составе фармацевтических композиций на модели отведение хвоста от луча света

Время от момента введения	Г-104	Г-104 + ГПЦ	Г-104 + МЦ	Контроль
4 часа (n=8)	8,2±1,0	12,3±1,0*	13,3±1,0*	7,9±0,8
8 часов (n=8)	9,2±0,7	14,3±1,6*	11,2±1,8**	8,3±1,0
10 часов (n=8)	7,4±0,8	7,9±1,1	9,3±1,0	8,4±0,9

\* $p < 0,05$  и \*\* $p < 0,5$  при сравнении с группой контроля с использованием *t*-критерия Стьюдента

Таким образом, на основании технологических, фармакокинетических, фармакодинамических исследований фармацевтическая композиция, содержащая в качестве вспомогательного вещества ГПЦ была выбрана для дальнейшего изучения. Путем межвидового переноса доз была получена доза для человека, которая составила 350 мг. Используя параметр насыпной плотности с уплотнением, был рассчитан объем, занимаемый фармацевтической композицией, содержащей ГПЦ, навеской 350 мг, который составил 0,67 – 0,70 см<sup>3</sup>. В соответствии с номерами капсул, выпускаемыми фармацевтической промышленностью, наиболее подходящим является 0 номер капсул.

Полученные капсулы соединения Г-104 трех серий были повергнуты оценке качества по проекту НД на них и изучению стабильности в естественных условиях. Результаты анализа показали, что разработанная лекарственная форма отвечает требованиям проекта НД на них и сохраняет стабильность в течение 2-х лет (время наблюдения).

#### **Заключение.**

Из результатов проведенных исследований следует, что соединение Г-104 обладает выраженным анальгетическим действием, в дозе ЭД<sub>50</sub> 30 мг/кг в тесте укусыные корчи превосходит препараты сравнения Кеторолак (0,85 мг/кг, п/о) и Трамадол (4,29 мг/кг, п/о) в 1,9 и 1,6 раза соответственно. В тестах отведения хвоста от луча света, механического раздражения основания хвоста и формалиновая гипералгезия соединение Г-104 (30 мг/кг, п/о) проявляет анальгетическое действие, сопоставимое с таковым Кеторолака (0,85 мг/кг, п/о) и Трамадола (4,29 мг/кг, п/о). При этом обезболивающий эффект соединения Г-104 реализуется с участием серотонинергической системы. По результатам изучения острой токсичности соединение Г-104 относится к V классу практически нетоксичных веществ по классификации Hodge H., 1975 и IV классу опасности как малоопасное вещество согласно ГОСТ 12.1.007-76. ЛД<sub>50</sub> соединения Г-104 рассчитать не удалось в виду отсутствия гибели животных при максимально введенной дозе 6000 мг/кг. Расчетным путем был установлен условный терапевтический индекс изучаемого соединения Г-104 равный 200, что превышает препараты сравнения Кеторолак и Трамадол в 1,7 и 3,8 раза соответственно.

При этом соединение Г-104 реализует свой анальгетический эффект без вовлечения структур, ответственных за формирование дыхательной депрессии, толерантности к обезболивающему эффекту, синдрома отмены, аддикции, седации. Изменений в ЭКГ на фоне введения соединения Г-104 (30 мг/кг, п/о), ulcerогенного эффекта, влияния на моторику желудочно-кишечного тракта, а также противокашлевой активности у исследуемого вещества не выявлено.

Введение соединения Г-104 в состав фармацевтических композиций на основе производных целлюлозы позволило пролонгировать обезболивающий эффект до 8 часов и оптимизировать ряд фармакокинетических показателей. При этом значительно улучшились технологические параметры насыпная плотность (с уплотнением и без уплотнения) и сыпучесть (с вибрацией и без вибрации). Наиболее оптимальным набором фармакокинетических и фармакодинамических параметров обладает фармацевтическая композиция, содержащая гидроксипропилцеллюлозу. Путем стандартных расчетов был

подобран номер капсул 0. Разработанная лекарственная форма отвечает требованиям проекта НД на них и сохраняет стабильность в течение 2-х лет (время наблюдения).

#### **Выводы:**

1. Соединение Г-104 при пероральном введении белым нелинейным крысам в дозе 30 мг/кг проявляет выраженное анальгетическое действие. При этом в тесте укусные корчи исследуемое вещество превосходит Кеторолак (0,85 мг/кг, п/о) и Трамадол (4,29 мг/кг, п/о) в 1,6 и 1,9 раза соответственно, и сопоставим с референтными препаратами на моделях механического раздражения основания хвоста, отведения хвоста от луча света, формалиновой гипералгезии, а также превосходит Кеторолак и Трамадол по условному терапевтическому индексу в 1,7 и 3,8 раза соответственно.
2. Соединение Г-104 не вызывает развития респираторной депрессии, толерантности к обезболивающему эффекту, синдрома отмены, аддиктивного потенциала, седации, ulcerогенности. Изменений в рефлекторной деятельности, параметрах дыхательной и сердечно-сосудистой систем, желудочно-кишечного тракта на фоне введения соединения Г-104 не выявлено. Соединение Г-104 не обладает дополнительным противокашлевым действием, характерным для ряда анальгетиков.
3. По результатам изучения острой токсичности соединение Г-104 отнесено к V классу практически нетоксичных веществ и IV классу опасности как малоопасное вещество.
4. Фармацевтическая композиция, содержащая в своем составе соединение Г-104 и гидроксипропилцеллюлозу (ГПЦ) обладает наиболее оптимальным фармакокинетическим профилем и выраженным, пролонгированным до 8 часов, анальгетическим эффектом. Предполагаемая доза для человека составляет 350 мг, соответствующая навеска определяет 0 номер капсул.

#### **Практические рекомендации.**

1. Соединение Г-104 – 6-(3,3-диметил-3,4-дигидро-изохинолин-1-ил) аминоксановой кислоты включено в программу «Фарма 2020» для дальнейшего изучения с целью внедрения в медицинскую практику в качестве нового ненаркотического анальгетика.

#### **Список работ, опубликованных по теме диссертации**

1. **Зенкова, Е.А. Исследование нового ненаркотического анальгетика, производного изохинолина - соединения Г-104 – на наличие сопутствующих и нежелательных эффектов, характерных для анальгетиков /Е.А. Зенкова, Г.П.**

Вдовина, А.А. Бурлуцкая, В.К. Данилова // Пермский медицинский журнал. - 2016. - Т33, №1. - С.79-84.

2. Зенкова, Е.А. Антиноцицептивная активность нового ненаркотического анальгетика (Г-104), производного изохинолина и аминокетановой кислоты / Е.А. Зенкова, А.А. Бурлуцкая // Сборник материалов VI Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего», Санкт-Петербург, 25-26 апреля 2016 г. – СПб.: Изд-во СПХФА, 2016. – с.593-595.

3. Зенкова, Е.А. Исследование острой токсичности соединения Г-104 - производного изохинолина и гексановой кислоты / Е.А. Зенкова // Биофармацевтический журнал. – 2016. - №5. – с. 44-47.

4. Вдовина Г.П. Экспериментальное обоснование общей токсичности производного изохинолина и гексановой кислоты – соединения Г-104 / Г.П. Вдовина, В.К. Данилова, Е.А. Зенкова, А.А. Бурлуцкая, С.А. Астафьева, А.А. Смоляк // Сборник тезисов докладов IV международной конференции Техническая химия. От теории к практике. 20-24 октября 2014. - Пермь. - С.110.

5. Зенкова, Е.А. Исследование анальгетической активности и оценка вовлеченности опиоидной системы в реализацию антиноцицептивного эффекта производного изохинолина и гексановой кислоты соединения Г-104 в сравнении с наркотическим анальгетиком / Е.А. Зенкова, Г.П. Вдовина, В.К. Данилова, А.А. Бурлуцкая, М.П. Чугунова, С.А. Астафьева, Ю.В. Шкляев // News of science: Proceedings of materials the international scientific conference. Czech Republic, Karlovy Vary - Russia, Moscow, 30-31. – Режим доступа <http://books.eee-science.ru/downloads/news-of-science/>.

6. Зенкова, Е.А. Исследование анальгетических свойств оригинального отечественного анальгетика, производного гексановой кислоты соединения Г-104 / Е.А. Зенкова, А.А. Бурлуцкая // Научные биомедицинские технологии: от фундаментальных исследований до внедрения: тез. Всерос.науч-практ. конф. с междунар. участием (г. Пермь 4-6 июля 2016)/ Перм. Гос. Нац. Исслед.ун-т. – Пермь, 2016. – С.57.

7. Зенкова, Е.А. Фармакотоксикологические свойства нового ненаркотического анальгетика, производного изохинолина и аминокетановой кислоты / Е.А. Зенкова, Г.П. Вдовина, А.А. Бурлуцкая, В.К. Данилова // Сборник тезисов докладов V международной конференции Техническая химия. От теории к практике. 19-23 сентября 2016. - Пермь. С.86.

**Список сокращений**

ГПЦ	Гидроксипропилцеллюлоза
ГЭЦ	Гидроксиэтилцеллюлоза
в/б	Внутрибрюшинно
в/ж	Внутрижелудочно
ЛД <sub>50</sub>	Среднесмертельная доза
МК	Массовый коэффициент
МЦ	Метилцеллюлоза
п/о	Перорально
УРПМ	Условная реакция предпочтения места
ЭД <sub>50</sub>	Среднеэффективная доза
Na-КМЦ	Натрий-карбоксиметилцеллюлоза

**Благодарности.** Автор выражает глубокую благодарность и признательность Бурлуцкой Анне Альбертовне и Чугуновой Марии Петровне за неоценимую поддержку на всех этапах работы.

ЗЕНКОВА ЕЛЕНА АНДРЕЕВНА

ДОКЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СОЕДИНЕНИЯ Г-104 – НЕНАРКОТИЧЕСКОГО  
АНАЛЬГЕТИКА НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ ИЗОХИНОЛИНА И ГЕКСАНОВОЙ  
КИСЛОТЫ

14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

14.04.01 Технология получения лекарств

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата фармацевтических наук

Подписано в печать \_\_.\_\_.201\_\_ г.

Формат 60x84/16. Печать офсетная. Усл.-печ. л. \_\_.

Усл. изд.л. \_\_Тираж 100 экз. Заказ \_\_

Отпечатано в типографии