

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«Пермская государственная фармацевтическая академия»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДА ВЭЖХ ПРИ ОПРЕДЕЛЕНИИ  
КОЭФФИЦИЕНТА ЛИПОФИЛЬНОСТИ НОВОГО  
БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОГО СОЕДИНЕНИЯ С  
ЦИТОТОКСИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ**

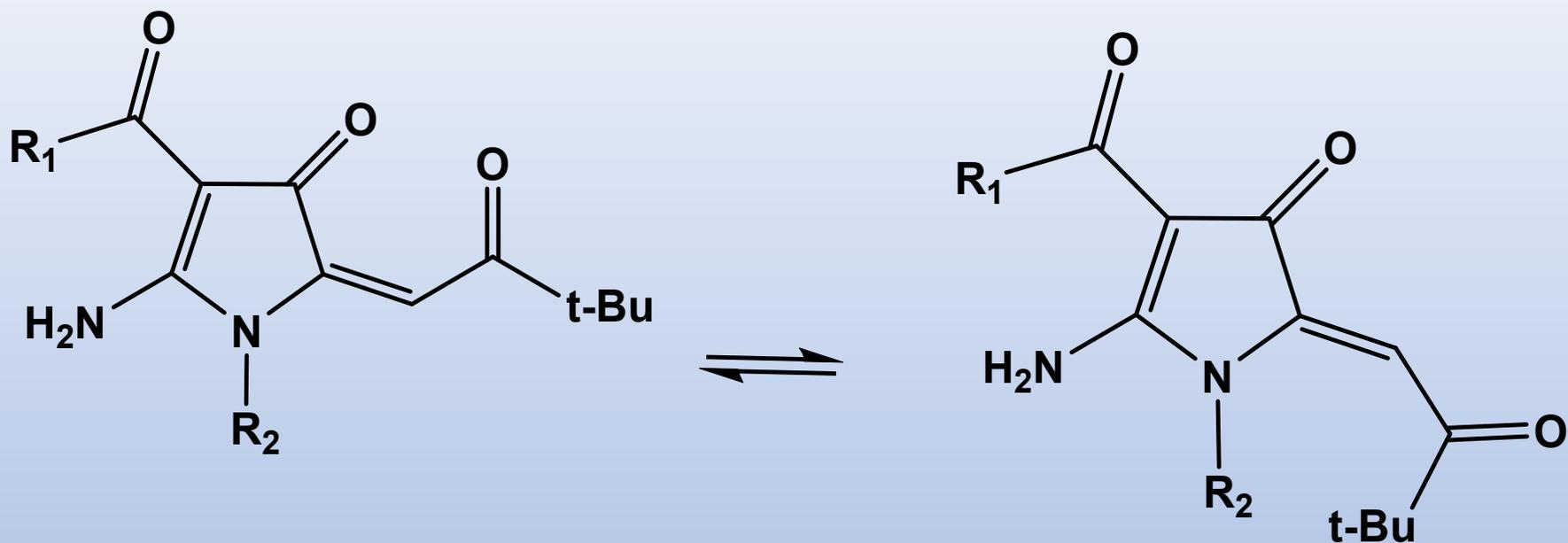
*Цечёев Артур Тимурович – аспирант*

*кафедры токсикологической химии*

*E-mail: arthurtse@yandex.ru*

**Пермь, 2021**

# Структура соединения 1208И



$R_1$  – замещенная или незамещенная амидная группа

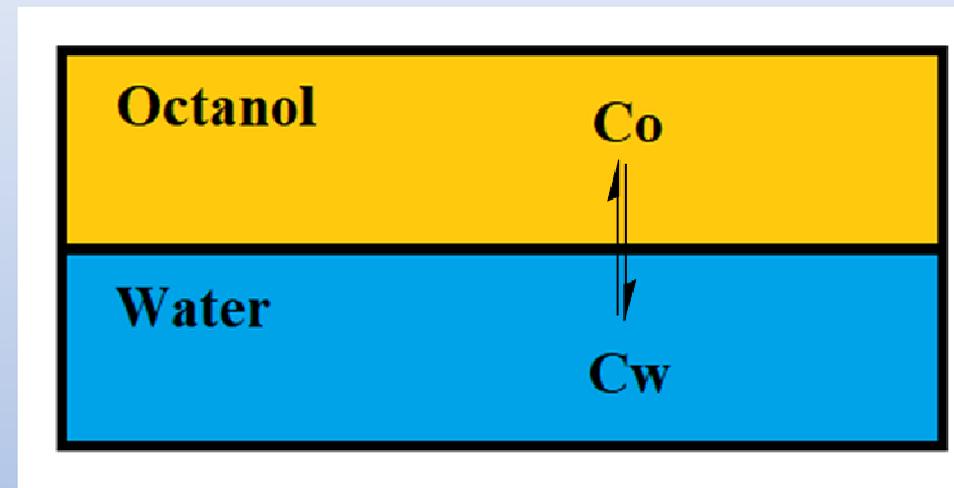
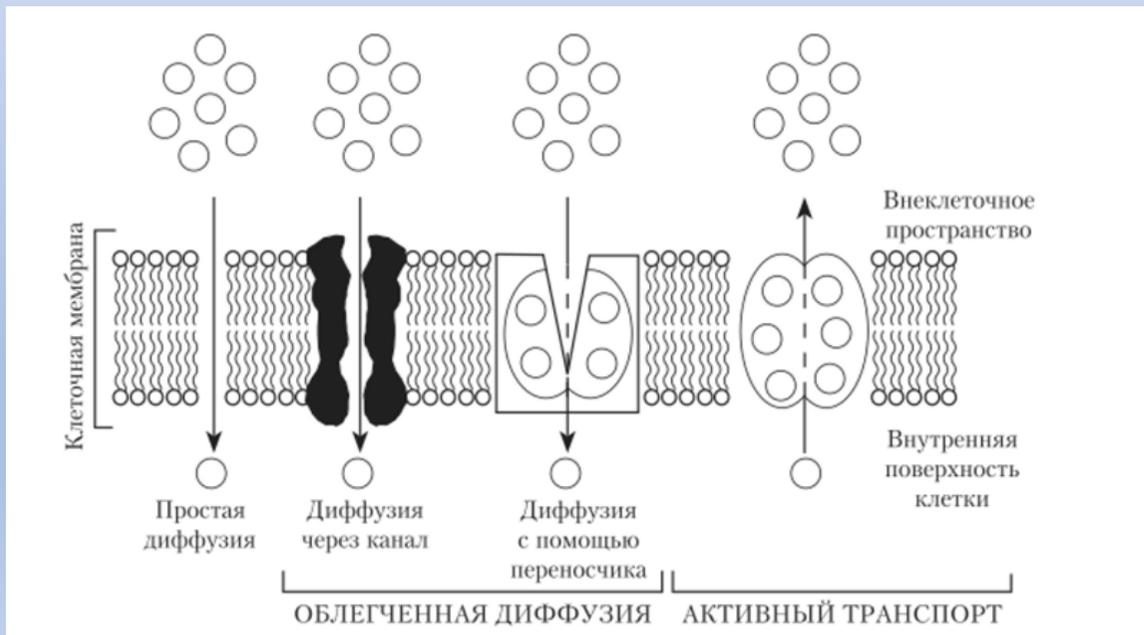
$R_2$  – замещенные или незамещенные арильные радикалы

# Связь способности веществ проникать в клетку с липофильностью

$$\log P = \log (C_o/C_w),$$

$C_o$  – концентрация вещества в н-октаноле

$C_w$  – концентрация вещества в воде



# **Цель исследования**

Оценка липофильности нового биологически активного соединения с цитотоксической активностью 1208И методом встряхивания в колбе (Shake Flask Method).

**Какую методику использовать для количественной оценки?**

# Методы исследования

- Объект – серия 1208И, синтезированная в марте 2021 года
- Оборудование – жидкостной хроматограф «LC-20 Prominence» (Shimadzu) с диодноматричным детектором SPD-M20A.
- Колонка – Luna 5u C18(2) 100A (4,6 × 250 мм, 5 мкм).
- Эксперимент проводили согласно руководства ОЭСР «Partition Coefficient (n-octanol/water): Shake Flask Method»



Экспериментальная величина коэффициента  
липофильности рассчитывалась согласно формуле:

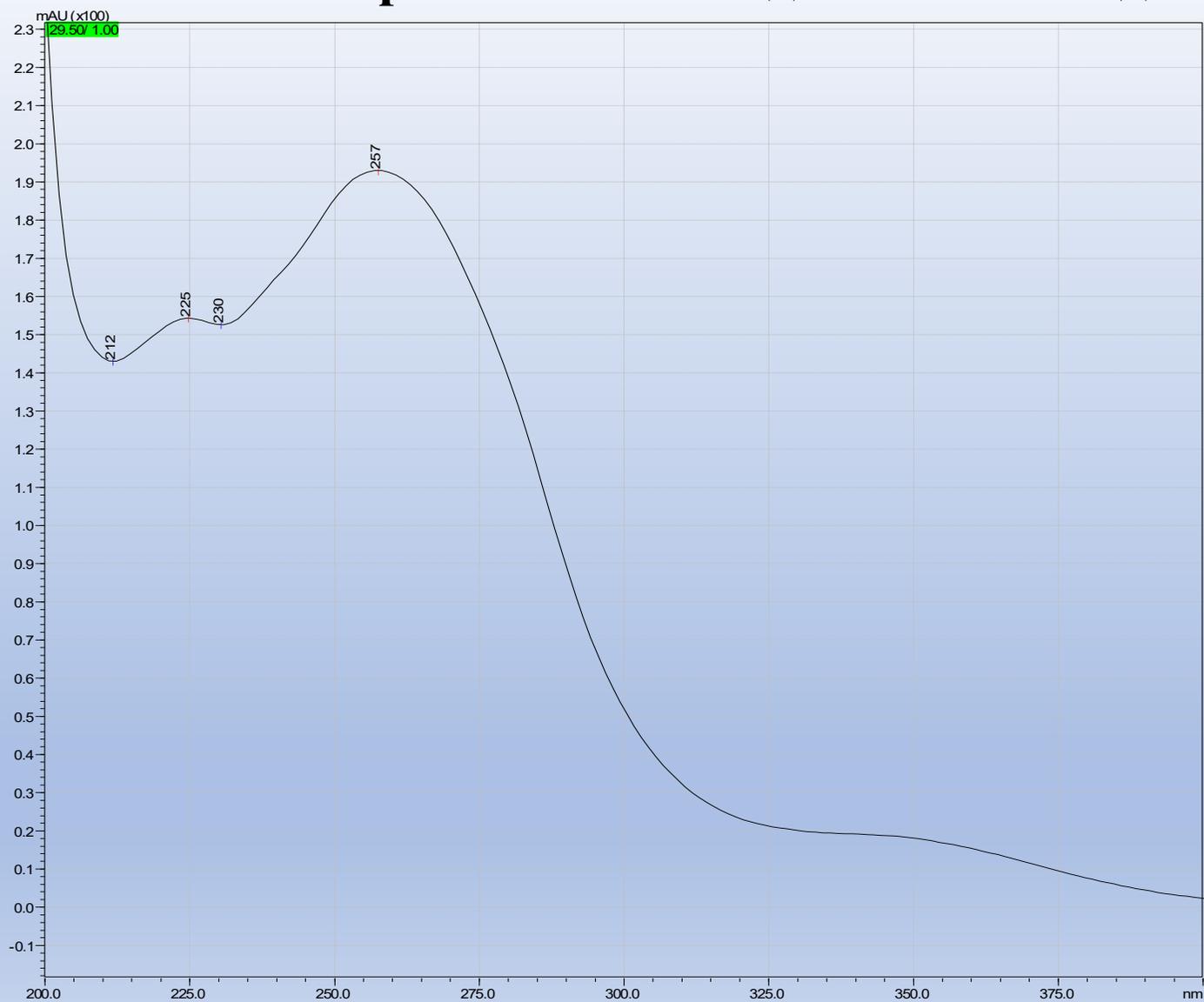
$$\log P = \log \left( \frac{A_{st} - A_w}{A_w} * \frac{V_w}{V_o} \right)$$

# Изучение хроматографического поведения исследуемого соединения

В качестве подвижных фаз было исследовано несколько составов, которые представлены в таблице

Состав	Соотношение компонентов
Вода – ацетонитрил	40 – 60
	<u>50 – 50</u>
	60 – 40
	65 – 35
Фосфатный буфер (pH 6,86) – ацетонитрил	50 – 50
	60 – 40
	65 – 35
Фосфатный буфер (pH 3,0) – ацетонитрил	50 – 50
	60 – 40
	65 – 35
0,1% раствор трифторуксусной кислоты – ацетонитрил	50 – 50
	60 – 40
	65 – 35

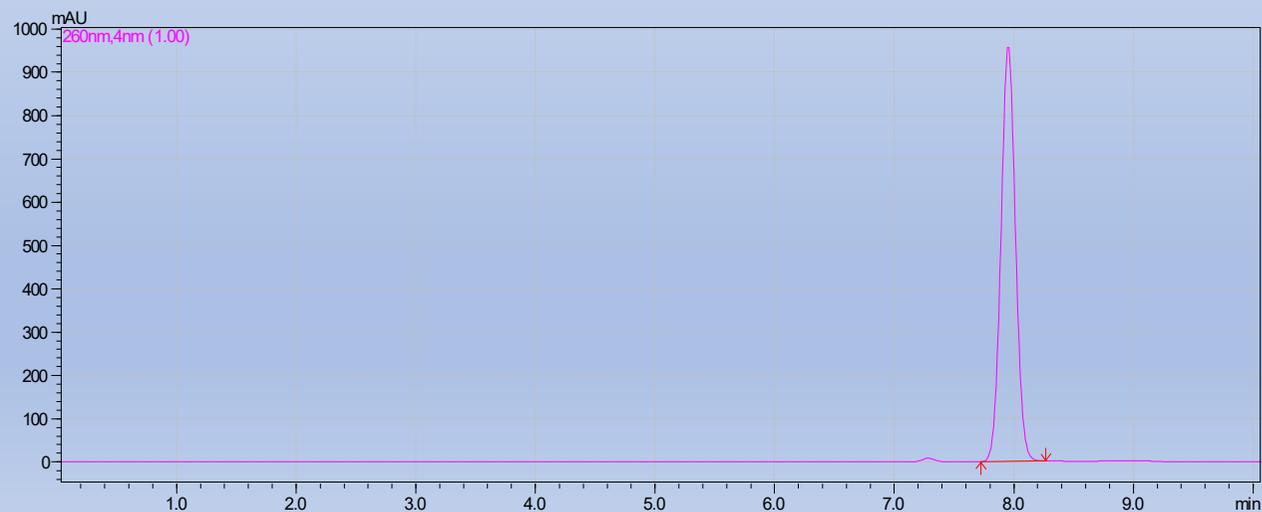
## Выбор оптимальной длины волны детектирования



УФ – спектр  
исследуемого вещества  
(элюент – вода:  
ацетонитрил)

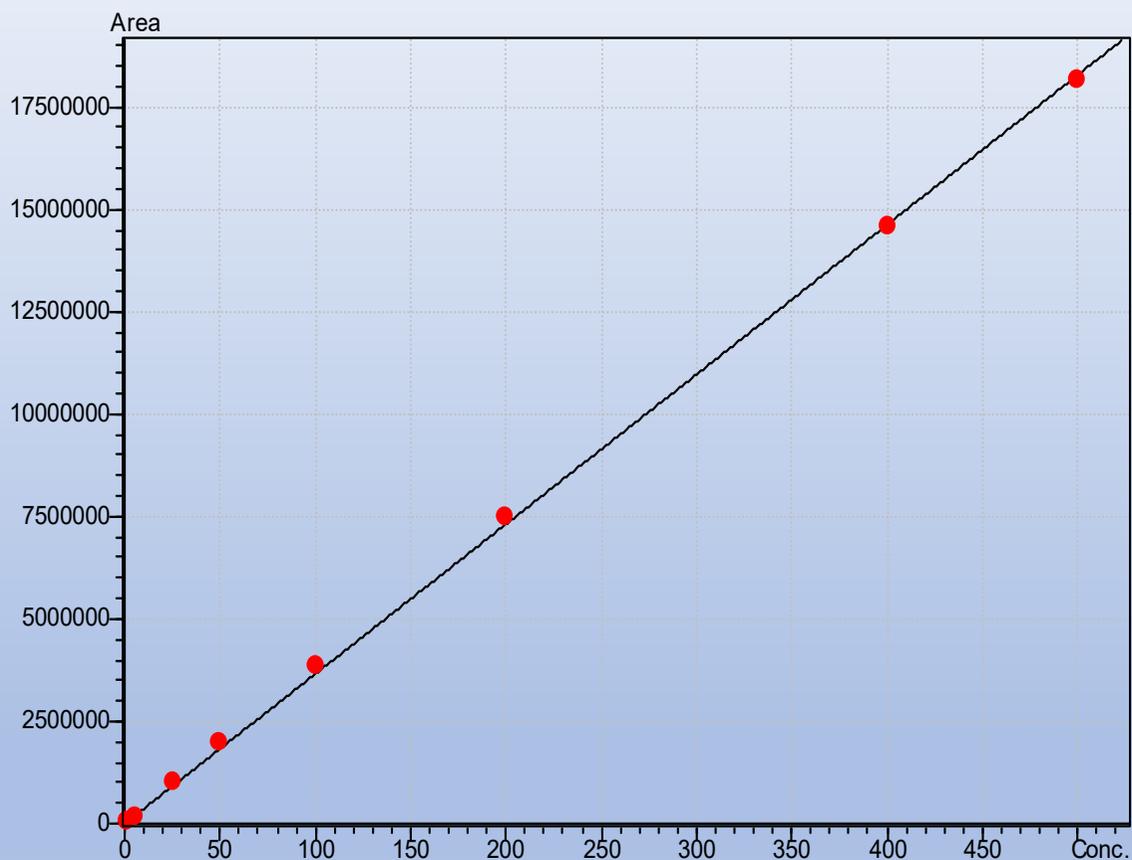
# Изучение хроматографического поведения исследуемого соединения

Состав подвижной фазы	Время удерживания, мин	Коэффициент ёмкости	Фактор асимметрии пика	Площадь пика
вода – ацетонитрил				
40:60	5,19	1,35	1,184	8486384
<u>50:50</u>	<u>7,95</u>	<u>1,41</u>	<u>1,079</u>	<u>8102219</u>
60:40	16,86	3,96	1,030	6664423
65:35	29,48	7,42	1,016	5669604



Вода – ацетонитрил  
(50:50)

## Оценка линейности отклика спектрофотометрического детектора от концентрации вещества в растворе



Уравнение графика имеет вид:  $S = 36559 \times C$ , где

$S$  – площадь хроматографического пика;

$C$  – концентрация вещества в растворе.

Коэффициент корреляции составил 0,9998069, что свидетельствует о линейности методики в выбранном диапазоне концентраций.

## Экспериментально установленные значения $\log P$ биологически активного соединения 1208И (Shake Flask Method)

Соотношение октанол/вода	<i>1:1</i>			<i>2:1</i>			<i>1:2</i>		
	<i>50</i>	<i>100</i>	<i>150</i>	<i>50</i>	<i>100</i>	<i>150</i>	<i>50</i>	<i>100</i>	<i>150</i>
Концентрация соединения мкг/мл									
<b>log P</b>	1,35 ± 0,03	1,32 ± 0,01	1,22 ± 0,02	1,55 ± 0,09	1,51 ± 0,03	1,56 ± 0,02	1,64 ± 0,03	1,92 ± 0,01	1,84 ± 0,06

## Теоретические значения $\log P$ биологически активного соединения 1208И

Программа/сервис	Значение
FILTER-IT program	1,92
Swiss ADME	1,61
ALOGPS 2.1 program	2,50
Molinspiration Calculator of Molecular properties	1,61

# Выводы

1. Разработаны условия хроматографического определения нового биологически активного соединения 1208И методом ВЭЖХ-УФ:

- выбран состав ПФ, длина волны детектирования;
- установлена линейность отклика УФ-детектора от концентрации соединения в растворе.

2. Разработанная методика была использована для оценки липофильности 1208И методом «Shake-flask».

3. Экспериментально полученные результаты соотносятся с теоретически рассчитанными значениями коэффициента липофильности  $\log P$ , что позволяет предположить достаточную биодоступность соединения 1208И при пероральном применении.

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«Пермская государственная фармацевтическая академия»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

**СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ**

*Цечёев Артур Тимурович – аспирант*

*кафедры токсикологической химии*

*E-mail: arthurtse@yandex.ru*

**Пермь, 2021**