Новицкий Александр Александрович Экспериментальное изучение биотрансформации и фармакокинетики потенциального анксиолитика ГМЛ-1

ОГЛАВЛЕНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

кандидат наук Новицкий Александр Александрович

ВВЕДЕНИЕ

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ТРАНСЛОКАТОРНЫЙ БЕЛОК (18 КДА) (ТБРО), КАК ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ МИШЕНЬ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ И ПСИХИАТРИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ

1.1 ТБРО. Его структура, организация и распределение

1.1.1 Функция и физиологическая роль ТБРО

1.1.2 Экспрессия ТБРО при нейропсихиатрических нарушениях

1.1.2.1 Очаговые поражения периферической нервной системы и ТБРО

1.2 ТБРО-лиганды

1.2.1 Эндогенные лиганды ТБРО

1.2.2 Синтетические лиганды ТБРО

1.2.2.1 ТБРО-лиганды в качестве средств для лечения нервных болезней

1.2.3 Отечественные ТБРО-лиганды

1.2.3.1 Дипептидные лиганды ТБРО

1.3 Фармакокинетика ТБРО-лигандов

1.4 Перспективы применения ТБРО-лигандов

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

\ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Материалы

2.1.1 Объекты исследования

2.1.2 Реактивы

2.1.3 Средства измерений

2.1.4 Вспомогательные устройства

2.1.5 Приготовление растворов и буферов

2.1.5.1 Приготовление компонентов подвижной фазы

2.1.5.2 Приготовление подвижной фазы

2.1.5.3 Приготовление раствора антикоагулянта

2.1.5.4 Приготовление сток-растворов (матричных растворов)

2.1.5.5 Приготовление калибровочных стандартов

2.1.5.6 Приготовление растворов образцов контроля качества

2.2 Экспериментальные животные

2.2.1 Крысы

2.2.2 Кролики

2.3. Процедура введения вещества

2.3.1 Процедура введения вещества крысам

2.3.2 Процедура введения вещества кроликам

2.4 Методы

2.4.1 Отбор образцов биоматериала

2.4.1.1 Отбор образцов плазмы крови, органов/тканей, мочи, кала у крыс

2.4.1.2 Отбор образцов плазмы крови у кроликов

2.4.2 Пробоподготовка

2.4.3 Количественное определение ГМЛ-1 в плазме крови крыс и кроликов

2.4.3.1 Параметры ВЭЖХ-МС анализа ГМЛ-1 в плазме крови крыс

2.4.3.2 Условия хроматографического анализа

2.4.3.3 Количественное определение соединения ГМЛ-1

2.4.3.4 Валидация методики количественного определения ГМЛ-1 в плазме

крови крыс

Линейность и чувствительность

Правильность и воспроизводимость внутри одного аналитического цикла

Правильность и воспроизводимость между аналитическими циклами

Степень извлечения плазмы крови крыс

Степень извлечения соединения ГМЛ-1 из органов и тканей крыс

Степень извлечения соединения ГМЛ-1 из мочи и кала крыс

Стабильность ГМЛ-1после пробоподготовки

Испытание на разведение опытных образцов плазмы крови

2.5 Фармакокинетические параметры

2.6 Статистическая обработка полученных результатов

3.1 Биотрансформация соединения ГМЛ-1 у экспериментальных животных

3.1.1 Биотрансформация соединения ГМЛ-1 у крыс

3.1.2 Биотрансформация соединения ГМЛ-1 у кроликов

3.2 Фармакокинетика соединения ГМЛ-1 у крыс

3.2.1 Фармакокинетика соединения ГМЛ -1 в плазме крови крыс после его

однократного внутривенного и внутрижелудочного введения

3.2.1.1 Определение абсолютной биодоступности соединения ГМЛ-1 после внутрижелудочного введения

3.2.2 Кинетика распределения соединения ГМЛ-1 в органах и тканях крыс после его однократного внутрижелудочного введения

3.2.3 Фармакокинетика соединения ГМЛ-1 в плазме крови крыс после его многократного введения

3.2.4 Экскреция соединения ГМЛ-1 с мочой и калом крыс

3.2.4.1 Экскреция соединения ГМЛ-1 с мочой крыс

3.2.5 Проверка гипотезы линейности фармакокинетики соединения ГМЛ-1 на крысах (пероральное введение субстанции)

3.3 Изучение сравнительной фармакокинетики и относительной биодоступности таблетированной лекарственной формы и субстанции соединения ГМЛ-1 на кроликах

3.4 Сравнительная фармакокинетика нового анксиолитика ГМЛ-1 у разных видов животных (крыс и кроликов)

Заключение

Общее заключение

Выводы

Практические рекомендации

^исок сокращений

Литература