

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ
факультет фармацевтичних технологій та менеджменту
кафедра медичної хімії

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА
на тему: «*IN SILICO* ПРОГНОЗУВАННЯ
ФАРМАКОКІНЕТИЧНИХ ТА ТОКСИКОЛОГІЧНИХ ПАРАМЕТРІВ
НОВОЇ СУБСТАНЦІЇ З ГРУПИ ПІРОЛІДИН-2-ОНУ»

Виконала: здобувачка вищої освіти групи
Фм21(1,5з)-01а

спеціальності 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Фармація

Вікторія ЕД-ДОРМІ

Керівник: завідувачка кафедри медичної хімії,
д.фарм.н., професор Ліна ПЕРЕХОДА

Рецензент: професор закладу вищої освіти
кафедри фармакогнозії, д.фарм.н., професор
Олег КОШОВИЙ

АНОТАЦІЯ

З метою виявлення перспективності нової субстанції з групи похідних піролідин-2-ону здійснено її тестування на відповідність Правилу П'яти Ліпінського та *in silico* прогнозування її фармакокінетичних та токсикологічних параметрів. В роботі використовувались дві комп'ютерні програми admetSAR та pkCSM. Доекспериментальні комп'ютерні дослідження підтвердили перспективність синтезованої сполуки як субстанції, що може мати вплив на ЦНС, зокрема, ноотропну дію.

Робота загальним об'ємом 40 сторінок. Вона містить 3 розділи, висновки, 6 таблиць, 2 рисунки, 1 схему, 42 джерела літератури.

Ключові слова: комп'ютерний прогноз, піролідин-2-он, Правило п'яти Ліпінського, ноотропна активність

ANNOTATION

In order to identify the prospects of a new substance from the group of pyrrolidin-2-one derivatives, it was tested for compliance with Lipinski's Rule of Five and *in silico* prediction of its pharmacokinetic and toxicological parameters with computer programs admetSAR та pkCSM. Pre-experimental computer studies confirmed the promisingness of the synthesized compound as a substance that can have an effect on the central nervous system, in particular, a nootropic effect. The work consists of an introduction, 3 chapters, general conclusions, a list of references. It is set out on 40 pages, includes 7 tables, 2 pictures, 1 scheme, 42 references.

Key words: computer prognosis, pyrrolidin-2-one, Lipinski's Rule of Five, nootropic activity

З М І С Т

	Стр.
ВСТУП	8
Розділ 1. Класифікація та механізми дії ноотропних засобів різної хімічної будови (Огляд літератури).	9
Висновки до розділу 1	18
Розділ 2. <i>In silico</i> прогнозування біодоступності та фармакокінетичного профілю нової субстанції	20
2.1. Теоретичне обґрунтування вибору об'єктів дослідження.	20
2.2 Тестування сполуки на відповідність правилам П'яти Ліпінського	23
2.3. <i>In silico</i> прогнозування фармакокінетичного профілю нової сполуки	25
Експериментальна частина	32
Висновки до розділу 2	33
Розділ 3. Доекспериментальні дослідження токсичності нової субстанції	35
Експериментальна частина	38
Висновки до розділу 3.	39
Загальні висновки	40
Список літератури	41

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ADMET	Абсорбція-розподіл-метаболізм- виведення-токсичність
АМФ	Аденозинмонофосфат
АТФ	Аденозинтрифосфат
БАР	Біологічно активні речовини
ВООЗ	Всесвітня Організація Охорони здоров'я
м.ч.	Мільйонна частка
ЦНС	Центральна нервова система
ТМС	Тетраметилсилан
ТШХ	Тонкошарова хроматографія
ДМСО	Диметисульфоксид
ЯМР-спектроскопія	Спектроскопія ядерного магнітного резонансу
CDI	Карбонілдіімідазол

ВСТУП

Актуальність теми.

Для вітчизняної системи охорони здоров'я, яка знаходиться на шляху реформування і пошуку можливостей забезпечення населення ефективними і доступними за ціною лікарськими засобами, особливо актуальними є розробка і впровадження нових вітчизняних лікарських засобів. Тому однією з задач фармацевтичної галузі України є пошук нових біологічно активних речовин, на основі яких можуть бути створені лікарські засоби.

Реалії сьогодення вимагають від фармацевтичної галузі поряд з виробництвом лікарських препаратів-дженериків розвивати та впроваджувати виробництво оригінальних лікарських препаратів. Пірролідин є одним із перспективних п'ятичленних азагетероциклів для пошуку на його основі БАР, що можуть мати ноотропну активність. Він знаходиться у центрі уваги фахівців синтетиків, які працюють у галузі створення нових лікарських препаратів. Висока реакційна здатність та, як наслідок, значний потенціал хімічної модифікації та високої біологічної дії, дозволяють широко застосовувати його для спрямованого конструювання нових біологічно активних молекул. На його основі вже знайдені і широко використовуються у медичній практиці відомі ноотропні препарати групи рацетамів.

Виходячи з актуальності проблеми пошуку нових ноотропів, її соціальної значущості очевидно, що цілі пошуку досить масштабні, проводяться на межі органічної, медичної хімії, експериментальної фармакології та неврології. Поставлені цілі є комплексними та можуть бути реалізовані лише з використанням досягнень в різних галузях науки.

Обчислювальні підходи *in silico* пропонують ефективний з погляду витрат і часу підхід для швидкого скринінгу та оптимізації фармакокінетичних та токсичних властивостей потенційних кандидатів у

ліки та можуть допомогти мінімізувати ризики, пов'язані з поганим фармакокінетичним профілем нових сполук.

In silico прогнозування фармакокінетичних та токсикологічних параметрів субстанції 1-бензил-4-{4-[2-оксо-2-(піперидин-1-іл)етил]-5-сульфаніліден-4,5-дигідро-1H-1,2,4-тріазол-3-іл}піролідин-2-ону дасть можливість обґрунтування доцільності чи недоцільності проведення експериментального вивчення ноотропної активності.

Мета дослідження. Доекспериментальне дослідження потенціалу нової сполуки з метою встановлення перспектив проведення фармакологічного вивчення її ноотропної активності.

Завдання дослідження:

- Провести аналіз літературних джерел щодо хімічної будови та механізмів дії існуючих ноотропів та обрати об'єкт дослідження з групи структурно подібних рацетамів похідних піролідин-2-ону;
- Провести *online* прогноз біодоступності нової субстанції з групи піролідин-2-ону з використанням програми Mollinspiration Cheminformatics server;
- Провести *in silico* прогнозування фармакокінетичних параметрів нової субстанції за допомогою двох комп'ютерних програм admetSAR та pkCSM..
- Провести комп'ютерний прогноз токсичності нової субстанції з групи піролідин-2-ону за допомогою двох комп'ютерних програм admetSAR та pkCSM.
- Зробити висновок про перспективність проведення подальших експериментальних біологічних випробувань на наявність ноотропної активності в дослідях *in vivo* для тестованої сполуки.

Об'єкт дослідження. Нова субстанція з групи піролідин-2-ону - 1-бензил-4-{4-[2-оксо-2-(піперидин-1-іл)етил]-5-сульфанілден-4,5-дигідро-1H-1,2,4-тріазол-3-іл}піролідин-2-он.

Предмет дослідження. *Online* прогноз біодоступності та ADMET параметрів нової субстанції з групи піролідин-2-ону.

Методи дослідження. Комп'ютерний прогноз біодоступності та фармакокінетичного профілю з використанням Mollinspiration Cheminformatics server, admetSAR та *pkcsm* сервісів.

Практичне значення отриманих результатів. Синтезована речовина за результатами *online* фармакокінетичних та токсикологічних параметрів прогнозу активності і токсичності запропонована для подальших досліджень.

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота побудована традиційно, включає вступну частину, огляд літератури, 2 експериментальних розділи, загальні висновки, перелік використаних літературних джерел, викладена на 40 сторінках, включає 6 таблиць, 2 рисунки, 1 схему, 42 джерела літератури.

РОЗДІЛ I

**КЛАСИФІКАЦІЯ ТА МЕХАНІЗМИ ДІЇ НООТРОПНИХ ЗАСОБІВ
РІЗНОЇ ХІМІЧНОЇ БУДОВИ
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).**

Інтегративна діяльність мозку, фіксація, консолідація, зберігання і відтворення інформації є вищими, складними процесами в ЦНС, в основі яких лежить зміна синаптичної передачі і нейрональної пластичності. До полікомпонентного механізму реалізації діяльності мозку залучаються зміни на різних рівнях нервової системи від клітинного до органного. Від нормальної діяльності головного мозку залежить здатність людини рухатися, дихати, приймати їжу, виконувати будь-які дії та вищі психічні процеси – пам'ять, увага, мислення, навчання, мова. При будь яких порушеннях цієї діяльності використовують різні лікарські засоби. Одними з яких є ноотропи. Термін «ноотропний засіб» вперше зустрівся в науковій літературі 60х років двадцятого століття. Він має своє походження від грецького слова «noos», що в перекладі означає «душа» [1-4]. Ноотропи зазвичай називають також нейропротекторами, підсилювачами пам'яті, когнітивними підсилювачами. Історія їх відкриття пов'язана з доведеною експериментальним шляхом здатністю пірацетама усувати інтоксикаційні ефекти етанолу ацетальдегіду.

Ноотропні препарати діють комплексно, покращують мозковий кровообіг, впливаючи на обмін речовин у нервовій тканині. За рахунок цього: посилюється активність мозку, покращуються пам'ять та увага, посилюється працездатність, підвищується стійкість нейронів до нестачі кисню, нормалізується мікроциркуляція. Ноотропні препарати використовуються здоровими людьми, коли в силу певних ситуацій необхідно підвищити розумову працездатність, концентрацію уваги, поліпшити продуктивність

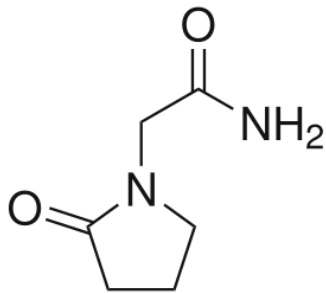
роботи, організованість, здатність до планування і прийняття рішення, збільшити швидкість вилучення пам'ятного сліду і обсяг пам'яті і т.д. [5].

Наразі ноотропні препарати включають декілька груп речовин з різних хімічних класів, з різним спектром фармакологічної активності і механізмом дії. Всі вони об'єднані спільністю терапевтичних ефектів, що виражаються в поліпшенні когнітивних функцій, загального стану при різних захворюваннях і в підвищенні стійкості організму, в першу чергу мозку, до дії різних екстремальних впливів [6]. Стимулюючий вплив ноотропних лікарських засобів на пам'ять та здатність до навчання зумовлений їх впливом на низку метаболічних процесів, що відбуваються в нервовій тканині, які, в кінцевому рахунку, поліпшують енергетичний стан нейронів (антиоксидантна та антигіпоксична дія). Вони використовуються при старінні організму; захворюванні Альцгеймера; при гострих і хронічних порушеннях мозкового кровообігу, в тому числі при інсультах та енцефалопатії; після черепно-мозкових травм, нейроінфекцій, інтоксикацій; при гострому і хронічному стомленні, синдромі хронічної втоми, при стресі, больових синдромах; при захворюваннях, викликаних тривалим прийомом алкоголю і наркотиків, терапією анксиолітиками, антипсихотичними засобами, і іншими депресантами ЦНС; при астеничному, астено-депресивному і депресивному синдромах, невротичних розладах, проявах вегетосудинної дистонії, запамороченні; для профілактики захитування [7].

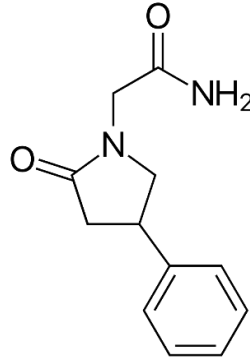
У педіатрії ноотропні препарати використовують при цереброастеничних, енцефалопатичних порушеннях, розладах пам'яті, при затримці психічного та розумового розвитку, розумовій відсталості, при наслідках перинатального ураження ЦНС, синдромі дефіциту уваги з гіперактивністю [8].

Механізми дії речовин, а також їх хімічна будова дає можливість навести класифікацію ноотропних лікарських засобів. Найбільш поширеною групою ноотропів, які використовуються в медичній практиці, є рацетами (препарати, в основі хімічної будови яких лежить п'ятичленний гетероцикл -

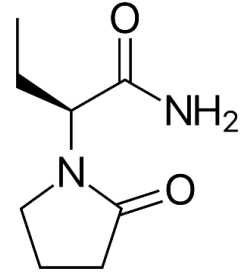
пірролідон). Представниками цієї групи є пірацетам, етирацетам, анірацетам, дупрацетам. Формули препаратів представлені на рисунку 1.1.



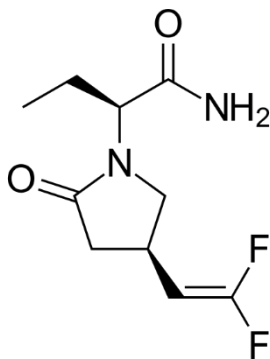
Пірацетам



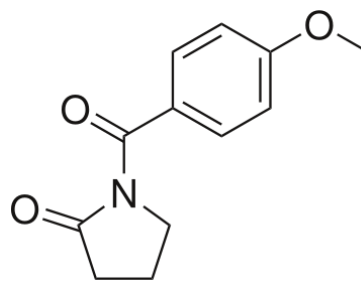
Фенілпірацетам



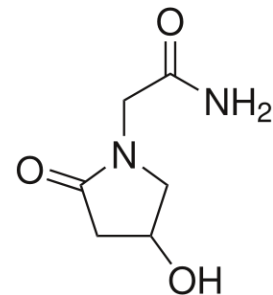
Леветірацетам



Селетрацетам



Анірацетам



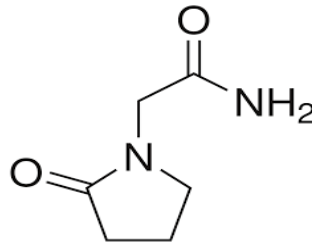
Оксирацетам

Рис. 1.1. Формули ноотропних препаратів групи рацетамів

До похідних пірролідону відноситься Пірацетам. Пірацетам є основним і найбільш поширеним представником групи ноотропних препаратів[6]. Він за хімічною будовою є циклічним похідним ГАМК, надає сприятливий стимулюючий вплив на розумову діяльність при її недостатності. Має антигіпоксичний ефект, також має не значну протисудомну дію. Наразі синтезовано цілий ряд його безпосередніх аналогів і гомологів, але пірацетам надалі залишається основним класичним представником цієї групи ноотропів. Пірацетам добре всмоктується при пероральному прийомі,

проникає в різні органи і тканини, у тому числі в тканини мозку, де чинить позитивний вплив на обмінні процеси і кровообіг мозку.

Пірацетам(Piracetamum)



2-оксо-1-піролідин ацетамід

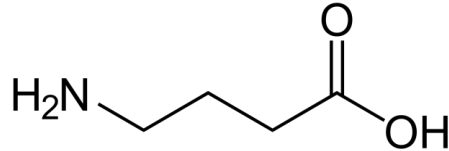
Пірацетам практично не метаболізується, виводиться нирками. Стимулює окислювально-відновні процеси, посилює утилізацію глюкози, покращує регіонарний кровоток в ішемізованих ділянках мозку [9]. За механізмом дії Пірацетам є малотоксичним, позитивним алостеричним модулятором AMPA-рецептора – монотропний рецептор глутамату, який передає збуджуючі сигнали в хімічних синапсах нервової системи. AMPA-рецептори знайдено практично в усіх структурах головного мозку [10]. Препарат збільшує енергетичний потенціал організму за рахунок прискорення обігу АТФ, підвищення активності аденілатциклази і інгібування нуклеотидфосфатази. Поліпшення енергетичних процесів під впливом Пірацетаму призводить до підвищення стійкості тканин мозку при гіпоксії і токсичних впливах [11].

Другий представник препаратів групи рацетамів Анірацетам має анксиолітичні властивості, які були вперше зареєстровані в експериментальних дослідках на лабораторних мишах. Базуючись на результатах експериментів, дослідниками були зроблені висновки про те, що Анірацетам взаємодіє з нікотиновими ацетилхоліновими рецепторами.

Друга поширена група ноотропних препаратів похідні нейроамінокислот, а саме, ГАМК, гліцину, глутамінової кислоти. До

похідних ГАМК відносять Аміналон, Пікамілон, Фенібут, Нікотиноіл ГАМК, Гопантенову кислоту, Кальцію гама-оксибутірат, Натрію оксибутират.

Гамма- аміномасляна кислота (ГАМК)



γ-аміномасляна кислота

Гама-аміномасляну кислоту в центральній нервовій системі було відкрито в 1950 році Юджином Робертсом, але ще впродовж десяти років роль цієї речовини лишалась невідомою. ГАМК синтезується із глутамату під дією ферменту глутаматдекарбоксилази, яка містить кофермент піридоксальфосфат [12].

Гамма-аміномасляна або гамма-амінобутирова кислота (GABA) - основний медіатор процесів гальмування у ЦНС; відноситься до класу біогенних амінів, служить для відновлення процесів метаболізму в головному мозку, покращує утилізацію глюкози і виведення токсинів. Речовина здатна нормалізувати динаміку нервових процесів, підвищувати продуктивність мислення і пам'ять. Сполука відновлює рух і мову після порушення роботи головного мозку. Також препарати на основі ГАМК знижують підвищений артеріальний тиск, вміст глюкози в крові у діабетиків, зменшують суб'єктивні симптоми гіпертензії, такі як, порушення сну та запаморочення, Нейрометаболический ефект препарату зумовлений переважно стимулюючим впливом на ГАМК-ергічну систему, що забезпечує нормалізацію динаміки нервових процесів; під впливом ГАМК активуються також енергетичні процеси у тканинах мозку, підвищується їх дихальна активність та покращується кровопостачання. Використання ГАМК сприяє відновленню рухів та мовлення після порушення мозкового кровообігу; виявляє

психостимулюючу дію - покращує розумову діяльність, пам'ять, концентрацію уваги, а також послаблює вестибулярні розлади, порушення сну.

Препарат Аміналон за хімічною будовою являє собою γ -аміномасляну кислоту, яка синтезується в ЦНС. Аміналон, на відміну від інших препаратів, не проходить крізь гематоенцефалічний бар'єр, але поліпшує енергетичні процеси, утилізацію глюкози, споживання кисню, кровообіг мозку та динаміку нервових процесів. Аміналон поліпшує кровообіг, має протисудомні та антигіпоксичні властивості, внаслідок нормалізації рівня ГАМК знижується артеріальний тиск, особливо в умовах артеріальної гіпертензії. Препарат викликає брадикардію, проявляє м'який психостимулюючий вплив, а у випадках підвищеного вмісту глюкози в крові має гіпоглікемічну дію. Формули відомих ноотропів групи похідних ГАМК представлені на рис.1.2.

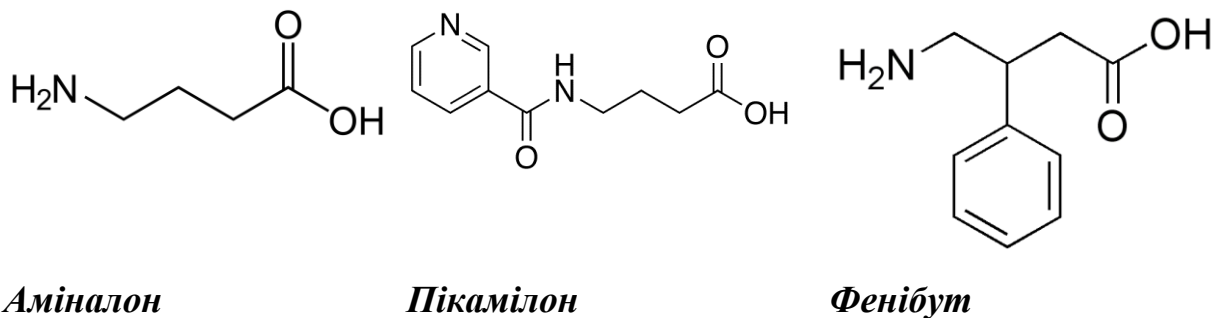
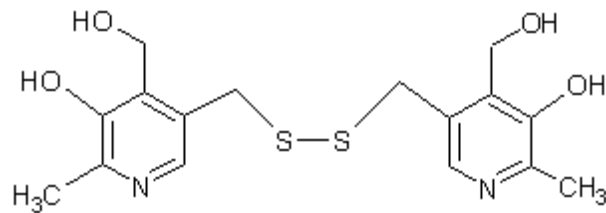


Рис.1.2 Формули відомих ноотропів похідних ГАМК.

За хімічною структурою фенібут можна розглядати як фенільне похідне ГАМК, а також як похідне фенілетиламіну. Фенібут має ноотропну активність, надає заспокійливу дію, зменшує напруженість, тривогу, поліпшує сон.

В медицині також широко використовується наступна хімічна група ноотропів – похідні піридоксину (піритинол, біотредин). Представником похідних піридоксину є:

Піритинол (Pyritinolum)



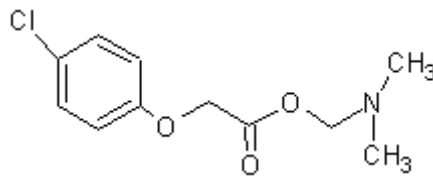
3,3–(дитіодиметилен) біс[5-гідроксі-6-метил-4-піридин метанол]

Піритинол, який за хімічною будовою являє собою дисульфід піридоксину, також називають піритиоксином (європейські назви препаратів Encerphabol, Encefabol). Він був синтезований в лабораторіях Merck шляхом поєднання двох молекул вітаміну В₆ через дисульфідний місток. З початку 70-х років минулого століття він відпускається за рецептами у багатьох країнах і широко використовується для лікування когнітивних розладів та порушень здатності до навчання у дітей [13]. Піритинол впливає на порушену розумову працездатність, здатність до навчання та пам'ять. Покращення здатності та готовності до розумової діяльності добровольцями було продемонстровано при тривалому застосуванні Піритинолу на фоні гіпоксії [14].

Дослідженнями різних вчених також було продемонстровано, що піритинол підвищує патологічно знижений метаболізм у головному мозку. Він збільшує утилізацію глюкози, підвищує метаболізм нуклеїнових кислот і вивільнення ацетилхоліну у синапсах нервових клітин, покращує холінергічну передачу між клітинами нервової тканини. Піритинол сприяє стабілізації структури мембран нервових клітин та їх функції за допомогою інгібування ферментів лізосом, запобігаючи утворенню вільних радикалів. У доклінічних дослідженнях призначення піритинолу призводило до поліпшення спектрів характеристик електроенцефалограми [15].

Предстаніками похідних диметиламіноетанолу є Меклофеноксат, Деанолу ацеглюмат, Центрофеноксин.

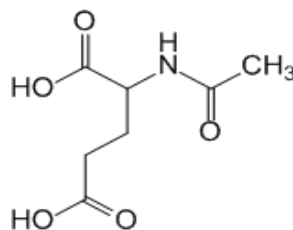
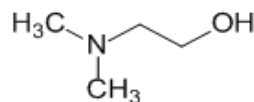
Меклофеноксат (Meclofenoxatum)



4-Хлорфенокси -, 2- (диметиламіно) етиловий ефір ацетатної кислоти

Меклофеноксат стимулює когнітивні функції і має ноотропну дію [16]. В організмі метаболізується з утворенням *para*-хлорфеноксоцтової кислоти і активного метаболіта диметиламіноетанола, що є інгібітором вільних радикалів і помірним стимулятором центральної нервової системи. Диметиламіноетанол в умовах гіпоксії покращує метаболічні процеси в тканинах головного мозку, підвищує вміст ацетилхоліну в пресинаптичних закінченнях, покращує синаптичну передачу в різних ділянках мозку. Деанолу ацеглюмат є нейрометаболічним стимулятором, надає церебропротективну, ноотропну, психостимулюючу і психогармонізуючу дію. Полегшує процеси фіксації та відтворення інформації, покращує здатність до навчання.

Деанолу ацеглюмат (Deanoli aceglumatis)

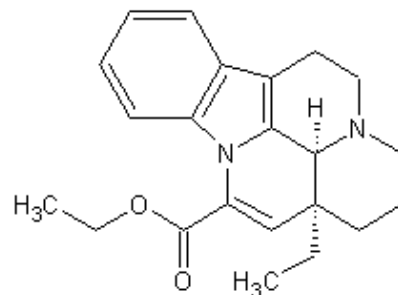


N-ацетилглутамат 2- (диметиламіно) етанол (1: 1)

Деанолу ацеглюмат підвищує активність та покращує настрої. При порушеннях інтелектуальної діяльності людини, призначення лікарем деанолу ацеглюмату сприяє загальній активізації, підвищенню інтересу до життя і спілкування, підвищенню концентрації уваги. В роботах вчених показана його ефективність при нервових розладах, порушеннях операторської діяльності, астеничних станах, в геронтологічній практиці. В педіатрії препарат зарекомендував себе як такий, що покращує концентрацію уваги, полегшує запам'ятовування і процес навчання. Також надає виражену терапевтичну дію при лікуванні депресивних станів в рамках шизофренії та інтелектуального виснаження [17].

До препаратів, що посилюють мозковий кровообіг, мікроциркуляцію та метаболізм, відносять Ніцерголін, Вінпоцетин, Вінкамін, Цинаризин, Флунаризин та Німодипін.

Вінпоцетин (Vinpocetinum)



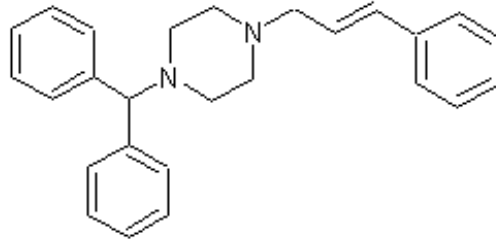
Етиловий ефір 3а,16а-аповінкамінової кислоти

В останні роки багато уваги дослідники приділяли алкалоїду барвінка - вінпоцетину, якому притаманний виразний нейропротективний ефект при різних формах порушень мозкового кровотоку. Вінпоцетин селективно покращує мозковий кровообіг та споживання кисню; інгібує агрегацію тромбоцитів та покращує реологічні властивості крові, підвищує стійкість головного мозку до гіпоксії та ішемії; пригнічує утворення фосфодіестерази [18].

Дія іншого ноотропного засобу Цинаризина націлена в більшій мірі на судини головного мозку, тому серед лікарських засобів, що

використовуються для поліпшення мозкового кровообігу, він займає особливе місце.

Цинаризин (Cinnarizinum)

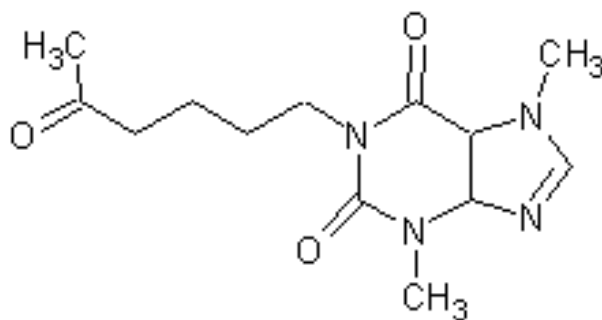


(E)-1- (дифенілметил)- 4-(3-фенілпроп-2- еніл) піперазин

За механізмом дії Цинаризин відноситься до блокаторів кальцієвих каналів та має антихолінергічну, антисеротонінергічну і антидофамінергічну активність[19]. Показаннями до застосування Цинаризина є порушення мозкового кровообігу: атеросклероз судин мозку, ішемічний інсульт; запаморочення, шум у вухах (тінітус), пригніченість і дратівливість, швидка психічна стомлюваність, головний біль, зниження і втрата пам'яті, порушення мислення і неможливість концентрації уваги; лікування і профілактика порушень периферичного кровообігу [20].

Представником ноотропних препаратів похідних ксантину є пентоксифілін.

Пентоксифілін (Pentoxifyllinum)

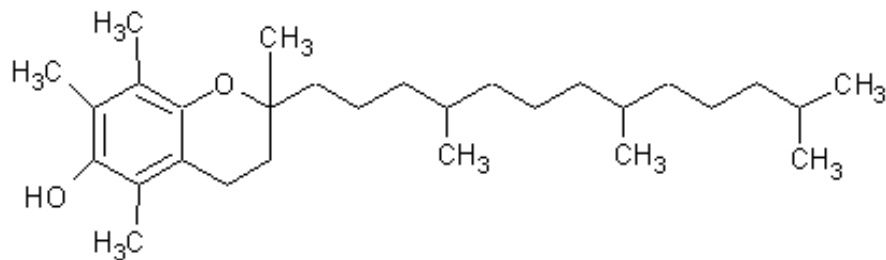


3,7-дигідро-3,7-диметил-1-(5-оксогексил)-1Н-пурин-2,6-діон

Пентоксифілін - похідне ксантину, синтетичний препарат, що за фармакологічною класифікацією відноситься до групи інгібіторів фосфодіестерази. Механізм дії препарату полягає у блокуванні аденозинових рецепторів, збільшенні концентрації в тромбоцитах циклічного АМФ, завдяки чому знижується їх здатність до агрегації, а також і АТФ у еритроцитах, що призводить до розширення кровоносних судин, зменшення в'язкості крові, покращення забезпечення тканин киснем, зниженню периферичного опору судин, а також призводить до збільшення серцевого викиду [24]. При застосуванні Пентоксифіліну спостерігається судино-розширюючий ефект, покращується забезпечення тканин киснем, колатеральний кровообіг та венозний відтік, завдяки чому покращується як центральний, так і периферичний кровообіг [25].

Вітаміни та їх похідні — Піридоксин, Пантотенова кислота, Фолієва кислота, Вітамін Е також використовуються як ноотропи. Представником вітамінів є:

Вітамін Е (Токоферолу ацетат) (Tocopheroli acetat)



2,5,7,8-Тетраметил-2-(4',8',12'-триметилтридецил)хроман-6-іл ацетат

Токоферолу ацетат (вітамін Е) за хімічною будовою є складним ефіром оцтової кислоти і альфа-токоферолу. Він блокує процес окиснення поліненасичених жирних кислот, бере участь у процесах фосфорилування, захищає різні ендогенні речовини організму від окислення, уповільнює перекисне окислення ліпідів[26].

Висновки до розділу 1

- Проаналізований сучасний стан асортименту ноотропних препаратів.
- Препарати проаналізовані на основі класифікації за хімічною будовою та механізмом дії.
- Пошук нових препаратів ноотропної дії є актуальним, а подальше розширення уявлень про механізми, що лежать в основі реалізації дії відомих ноотропів, дозволять більш цілеспрямовано здійснювати пошук нових ноотропних препаратів.

РОЗДІЛ 2

***IN SILICO* ПРОГНОЗУВАННЯ БІОДОСТУПНОСТІ ТА ФАРМАКОКІНЕТИЧНОГО ПРОФІЛЮ НОВОЇ СУБСТАНЦІЇ**

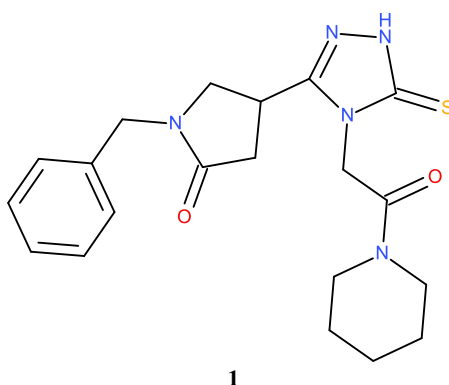
2.1. Теоретичне обґрунтування вибору об'єкту дослідження

Щорічно фармацевтичні та біотехнологічні компанії, які розробляють медичні вироби та продукти для передових технологій, використовують у своїх експериментах мільйони піддослідних тварин. У процесі розробки одного єдиного нового лікарського засобу, в середньому, їх використовується до 100 тисяч [27]. В Європейських країнах стратегія розвитку сфери експериментальних досліджень націлена на поступове зменшення кількості дослідів на лабораторних тваринах та заміну їх рівноцінними альтернативними методами. Такі методи інтенсивно розробляються і пропонуються представниками науково-дослідних установ, а також фармацевтичною індустрією та біотехнологічними підприємствами. На жаль, способів замінити піддослідних тварин все ще недостатньо, а процедура валідації таких методів, тобто підтвердження рівноцінності отриманих за їх допомогою результатів та даних досліджень на тваринах, складна і займає декілька років. Ситуація стала змінюватися на краще лише у 80-тих роках двадцятого століття. У 1986 році у Європейському економічному співтоваристві була прийнята Директива 86/609, що містила хоча б мінімальні вимоги щодо поводження з лабораторними тваринами в експерименті. У 2010 році Європарламент ухвалив Директиву 2010/63/ЄС, яка ввела вже низку вимог, що спрямовані на покращення ситуації в галузі експериментальних досліджень із використанням лабораторних тварин.

Фармакокінетичні властивості та параметри токсичності синтезованих речовин є важливими факторами, і їх слід брати до уваги як на ранніх етапах

процесу розробки та створення ліків, так і при виборі потенційних сполук-лідерів. Враховуючи той факт, що важливим фактором для успіху будь-якого препарату є його поведінка в організмі, в кінцевому рахунку, долю препарату визначають його такі фармакокінетичні властивості як абсорбція, розподіл, метаболізм, виведення та токсичність (так звані параметри «ADMET»). Визнання важливості параметрів «ADMET» призвело до їх розгляду на ранній стадії розробки ліків, що значно скоротило кількість сполук, які зазнали невдачі у клінічних випробуваннях через поганий фармакокінетичний профіль.

На кафедрі медичної хімії синтезована сполука **1**, хімічна структура якої наведена нижче:



1

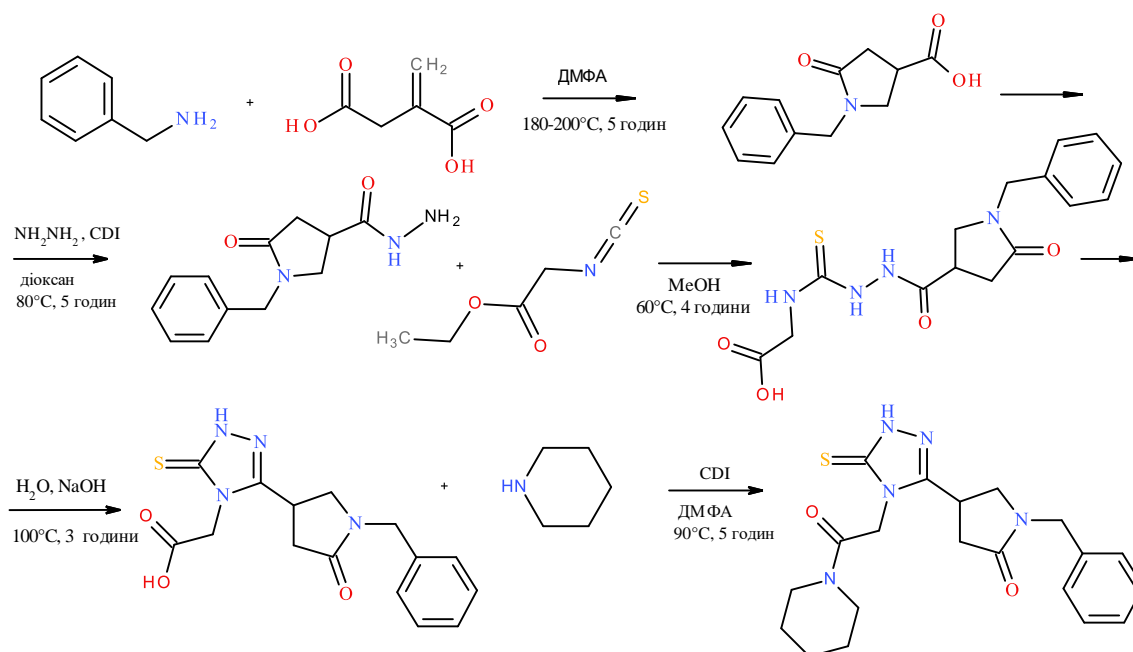
1-бензил-4-{4-[2-оксо-2-(піперидин-1-іл)етил]-5-сульфаніліден-4,5-дигідро-1H-1,2,4-тріазол-3-іл}піролідин-2-он

Синтез цієї сполуки проводили шляхом нагріванням впродовж 5 годин суміші 1.07 г (0.01 моль) бензиламіну та 1.3 г (0.01 моль) ітаконової кислоти в метанолі. До 2.19 г (0.01 моль) 1-бензил-5-оксопіролідин-3-карбонової кислоти послідовно додавали карбонілдімідазол 1.78 г (CDI) (0,011 моль) у діоксані (активатор карбоксильної групи), а потім 0.36 мл гідразингідрату в діоксані. Реакційну суміш перемішують при нагріванні до 80°C протягом 5 годин. Осад, що утворився, відфільтровують, сушать і кристалізують з етанолу. До 2.3 г (0,01 моль) 1-бензил-5-оксопіролідин-3-карбогідразиду в 50 мл метанолу при перемішуванні додають 1.45 г (0,01 моль) етил-2-ізотіоціанату ацетат. Реакційну суміш нагрівають до 60°C

протягом 4 годин. Далі реакційну суміш охолоджують, додають 100 мл води. Осад, що утворився відфільтровують і сушать. Отриманий проміжний продукт 3.5 г (0.01 моль) розчиняють у воді, нагрівають до розчинення та додають 6 г (0,15 моль) гідроксиду натрію при нагріванні до 100°C протягом 3 годин. Потім залишають охолоджуватися до кімнатної температури, після охолодження підкислюють суміш хлористоводневою кислотою до pH = 6,5-7. До отриманої кислоти 3.32 г (0,01 моль) додають карбонілдіімідазол 1.78 г (CDI) (0,011 моль) у диметилформаміді, а потім 0.85 г піперидину в еквімолярному співвідношенні. Утворений осад відфільтровують і сушать. Кристалізацію проводять з суміші метанол-вода (5:1).

Хімізм синтезу наведений на схемі 2.1:

Схема 2.1



Структуру та чистоту сполуки утвореної сполуки **1** було підтверджено елементним аналізом, ^1H ЯМР спектроскопією, ^{13}C ЯМР спектроскопією та LC/MS.

Вихід 3.63 г (91%), $T_{\text{пл}}$ 207-209°C, М.м. 399.51

Брутто-формула: $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$

Розраховано: N,% 17.53; S,% 8.02%.

Знайдено: N,% 17.34; S,% 8,42.

Спектр ^1H ЯМР, м.ч. δ : піперидин 10H: 1.02-1.04 (д, 1H, 8 Hz), 1.32 (с, 2H) 1,49 (с, 4H), 2.52-2.53 (м, 1H), 2.54-2.69 (м, 1H), 3.52-3.55 (м, 1H), 2.49-2.51 (м, 2H $\text{CH}_2\text{-CH-CH}_2\text{-}$ піролідин), 3.29-3.35 (м, 2H $\text{CH}_2\text{-CH-CH}_2\text{-}$ піролідин), 3.40-3.48 (м, 1H $\text{CH}_2\text{-CH-CH}_2\text{-}$ піролідин), 4.29-4.50 (CH_2 кв, 2H, 8 Hz), 4.93 (CH_2 с, 2H), ArH: 7.21-7.23 (м, 2H), 7.28 (с, 1H), 7.32-7.34 (м, 2H), 13.7 (с, 1H, NH- 1,2,4-тріазол).

LCMS m/z: 400.2 [(M+H) $^+$].

2.2. Тестування сполуки на відповідність правилам П'яти Ліпінського

Вибір тестування 1-бензил-4-{4-[2-оксо-2-(піперидин-1-іл)етил]-5-сульфаніліден-4,5-дигідро-1H-1,2,4-тріазол-3-іл}піролідин-2-ону саме на ноотропну активність обумовлений саме структурною подібністю до ноотропних препаратів групи рацетамів, що дає передумови можливості подібної фармакологічної дії. Для оцінки сполуки на ефективність на першому етапі досліджень використано пакет програми Molinspiration Cheminformatics server [28].

Нами були проведені розрахунки параметрів «лікоподібності», яка характеризує сполуки за правилами п'яти Ліпінського. Суть правил – це оцінювання потенційної здатності сполуки проникати до клітини та взаємодіяти з ферментами. Перспективні сполуки повинні мати, меншу ніж максимально допустиму молекулярну масу, ліпофільність та молекулярну складність. Такі вимоги обумовлені тим, що на шляху до лікарського препарату перспективна сполука проходить стадію медично-хімічної оптимізації, впродовж проведення якої величини всіх вказаних молекулярних параметрів збільшуються. Якщо сполука вже має граничні значення цих параметрів, то подальша її оптимізація може виявитися не доцільною.

Концепція Правил П'яти Ліпінського успішно використовується на етапі пошуку нових препаратів. Завдяки розрахуванню необхідних критеріїв

вже спочатку роботи можна відбракувати структури які не перспективні у розробці ліків [29]. За цими правилами регламентується:

- молекулярна маса – не більше 500;
- коефіцієнт розподілу у системі 1-октанол/вода – не більше 5;
- кількість нетермінальних зв'язків, що обертаються, – не більше 10;
- кількість донорів водневого зв'язку – не більше 5;
- кількість акцепторів водневого зв'язку – не більше 10.

Окрім основних п'яти критеріїв, перспективна сполука має відповідати таким значенням: – логарифм розчинності у воді (г/мл) при рН=7,4 ($\log S_w$, не менше -5); – кількість ароматичних кілець (не більше 4); – частка речовини, яка проникає з шлунково-кишкового тракту в кровообіг унаслідок пасивної дифузії і без врахування метаболічної градації (не менше 75%) [30]. Результати розрахунків для тестованої нами сполуки за програмою Molinspiration наведені в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1.

Значення параметрів сполуки та відповідність правилам п'яти Ліпінського

Номер сполуки	Молекулярна маса (MW)	Коефіцієнт розподілу Log P	Кількість акцепторів водневого зв'язку(Ha)	Кількість донорів водневого зв'язку (Hd)	Кількість зв'язків, що обертаються (RotB)
1	399	2.47	5	1	5
Максимально допустиме значення критеріїв	460	5,6	10	5	≤ 10
Оптимальне значення	357	2,52	≤ 10	≤ 5	10

Ліпофільність взаємопов'язана з біологічною доступністю, накопиченням та виведенням речовини з організму. Певна ліпофільність сприяє кращому всмоктуванню та розподілу лікарських речовин в організмі. Для

сполуки, яка повинна діяти на ЦНС, коефіцієнт розподілу (ліофільність) повинен бути в інтервалі від 2 до 5, що повністю відповідає характеристикам нашої сполуки. Її ліпофільність 2.47 знаходиться в межах зазначеного інтервалу, до того ж воно наближене до оптимального значення.

2.3. *In silico* прогнозування фармакокінетичного профілю нової сполуки

Доекспериментальне дослідження потенціалу нової сполуки з метою встановлення перспектив проведення фармакологічного вивчення її ноотропної активності проводили з використанням методів *in silico*.

Термін *in silico* використовується при комп'ютерному моделюванні (симуляції) біологічного експерименту. Термін розроблений за аналогією з висловом *in vivo* (в живому організмі) та *in vitro* (в пробірці). Термін за написанням близький до латинського вислову «*in silicio*» – «в кремнії», оскільки кремній, як напівпровідниковий матеріал грає важливу роль у виробництві комп'ютерного обладнання[31].

Створення нових препаратів, кандидатів у ліки є складною, довготривалою та дорогою процедурою.

Взаємодія фармакокінетичних характеристик, токсичності та активності істотно впливає на ефективність препарату. Фармакокінетичний профіль потрібно брати до уваги саме на ранніх етапах процесу розробки ліків, тому що, долю препарату на фармацевтичному ринку визначають саме його фармакокінетичні властивості, або «ADMET» параметри (абсорбція-розподіл-метаболізм-виведення-токсичність). Використання *in silico* розрахунків зменшує кількість часу та ресурсів, необхідних для раціонального проектування нових препаратів-кандидатів у ліки [32]. Використання прогнозу таких властивостей сполуки, як абсорбція, розподіл, метаболізм, виведення та токсичність, призвело до їх розгляду на ранній стадії розробки ліків, що значно скоротило кількість сполук, які відбраковувались у клінічних випробуваннях через поганий фармакокінетичний профіль[34].

Фармацевтичний прогрес підвищив потребу в точних методологіях для прогнозування фармакокінетичних характеристик нових препаратів-кандидатів. Місія прогнозування *in silico* ADME полягає в тому, щоб точно спрогнозувати *in vivo* фармакокінетичні характеристики нової сполуки у людей, використовуючи лише віртуальну структуру. Існує декілька сервісів, які можуть розраховувати фармакокінетичні параметри. Одним із онлайн сервісів, який може всебічно характеризувати фармакокінетичний профіль нової сполуки, є програмний пакет pkCSM [33].

Програма pkCSM — це інструмент, в якому графічне моделювання є результатом налагодженого математичного опису хімічних сутностей [34].

Дані літератури свідчать, що за допомогою регресійного аналізу встановлено, що модель pkCSM має досить велику кореляцію предикторів ADME з експериментальними результатами. [35].

Застосування pkCSM ґрунтується на загальних властивостях сполук (молекулярні властивості, токсикофори та фармакофори), а також на графічних сигнатурах на основі відстані. У pkCSM існує 20 предикторів, які описують фармакокінетичні властивості сполуки. Предиктори розділені на абсорбцію (7 предикторів), розподіл (4 предиктори), метаболізм (7 предикторів) та екскрецію (2 предиктори).

Інший сервіс, який можна використовувати з цією ж метою це програмний пакет admetSAR. Обидва цих сервіса прогнозують фармакокінетичні параметри і токсичність. Цей сервіс має більшу кількість предикторів, але ми використовували тільки 20 і порівнювали результати розрахунків обох програм між собою.

Параметри абсорбції молекул мають особливо велике значення для хімічних сполук, які повинні впливати на центральну нервову систему, оскільки в основі дії нейротропних засобів лежить здатність до проникнення крізь гемато-енцефалічний бар'єр, а також можливість взаємодії з медіаторами та рецепторами. В основі цієї взаємодії лежать хімічні процеси, які залежать від фізичних та хімічних властивостей сполук.

Водорозчинні сполуки мають гарну абсорбцію та кращу біодоступність. Розчинність у воді є суттєвим фізико-хімічним фактором, який впливає на всмоктування препарату після його перорального введення. Абсорбція та біодоступність ліків можуть підвищити концентрацію препарату в плазмі [39]. Кишкови́к є основним місцем всмоктування пероральних ліків. Клітини Caco-2 є різновидом клітинної лінії колоректального раку [34]. У доклінічних дослідженнях модель Caco-2 вимірюється показником $\log P_{app}$ і використовується для прогнозування проникності субстанції крізь шлунково-кишковий тракт. Базуючись на властивостях тонкої кишки людини, ця модель експресує ентероцити, транспортери, ферменти цитохрому P450 і мікроборсинки [35]. Проникність Caco-2 сполуки є високою, якщо її $\log P_{app}$ більше 8×10^{-6} см/с.

Шкіра служить бар'єром між внутрішнім і зовнішнім середовищем тіла. Якості та ознаки шкіри можуть змінюватись і впливати на розподіл ліків.

Константа проникності шкіри $\log K_p$ (см/год) виражає ймовірність сполуки бути проникною для шкіри.

P-Глікопротеїн (P-gp) є важливим структурним компонентом клітинних мембран, транспортером АТФ-зв'язувальної касети (ABC), який діє як біологічний бар'єр у клітинах, видаляючи токсини та ксенобіотики. Чимало глікопротеїнів, які циркулюють у кров'яному руслі людини і тварин, є транспортними білками. Вони здійснюють переважно транспортну функцію, а саме, транспорт гідрофобних речовин та іонів металів. Наприклад, функцію переносника заліза виконує трансферин, міді - церулоплазмін, стероїдних гормонів - транскортин і т.ін.

Хімічну речовину, яка здатна блокувати транспортування P-глікопротеїну gr I і P- глікопротеїну gr II називають інгібітором P-глікопротеїну gr I/II. Модифікація транспорту, опосередкована P-глікопротеїну gr, має важливі фармакокінетичні наслідки для субстратів P-глікопротеїну gr. Інгібування P-gr I або P-gr II може забезпечити терапевтичні переваги або призвести до протипоказань [36]

Одержані значення предикторів абсорбції, за результатами двох програм, представлені в таблиці 2.2.

Таблиця 2.2.

Предиктори абсорбції синтезованої сполуки

Властивості	Назва показника Одиниця виміру	Прогнозоване значення за результатами програми	
		pkCSM	admetSAR
Абсорбція	Розчинність у воді log mol/L	-3.54	-3.12
Абсорбція	Сасо ₂ проникність log P _{app} 10 ⁻⁶ см/с	0.64	0.64
Абсорбція	Всмоктування в кишечнику (людина) %	99.5	99.0
Абсорбція	Константа проникності шкіри log K _p	-2.78	-
Абсорбція	P-глікопротеїн субстрат Категорія (Так/Ні)	Так	Так
Абсорбція	P- глікопротеїн I інгібітор Категорія (Так/Ні)	Ні	Ні
Абсорбція	P- глікопротеїн II інгібітор Категорія (Так/Ні)	Ні	Ні

Розчинність у воді при 25°C (log(S_w)) повинна мати значення від 0 до -8. Значення для нашої сполук входить в допустимий інтервал і свідчить про

перспективність сполуки. Порівняння результатів розрахунків предикторів абсорбції двома програмами, свідчить, що одержані результати повністю збігаються між собою. Виняток складає тільки константа проникності шкіри ($\log K_p$). Цей предиктор не розраховується програмою admetSAR, тому немає можливості порівняти значення.

Друга група важливих предикторів – це предиктори розподілу лікарського засобу в організмі. Один із показників розподілу лікарського засобу в організмі людини об'єм розподілу VD_{ss} розраховується шляхом ділення загальної концентрації ліків на концентрацію препарату в плазмі в стабільному стані. Цей стан виникає, коли система отримує постійну швидкість інфузії ліків у плазму, і всі концентрації ліків в організмі залишаються постійними [37]. Здатність ліків зв'язуватись з білками в крові може впливати на їх ефективність. Незв'язана з білком фракція сполуки обумовлює її здатність проходити через клітинну мембрану, і тим самим забезпечує ефективність ліків [38]. Різниця в застосуванні двох програм, що в одній програмі (pkCSM) розраховується не зв'язана з білком фракція, а в іншій (admetSAR) – навпаки розраховується числове значення, що характеризує здатність сполуки зв'язуватися з білком. Тому при порівнянні результатів цей факт треба враховувати.

Підвищена проникність ГЕБ, фізичного та біохімічного бар'єру, який відіграє роль у захисті церебрального гомеостазу, може змінити патологічний розвиток ішемічної тканини [39]. Порівняння площі поверхні проникності крові та мозку можна використовувати для оцінки здатності фармакологічної сполуки досягати ЦНС ($\log PS$). Це значення було досягнуто шляхом перфузії мозку *in situ* з хімічною речовиною, введеною безпосередньо в сонну артерію, без будь-якого впливу на системний розподіл, який може спотворити проникнення в мозок [40].

Одержані результати розрахунків предикторів розподілу, що видані двома програмами, представлені в таблиці 2.3.

Таблиця 2.3.

Предиктори розподілу синтезованої сполуки

Властивості	Назва показника Одиниця виміру	Прогнозоване значення за результатами програми	
		pkCSM	admetSAR
Розподіл	VDss об'єм розподілу log L/kg	0.275	
Розподіл	Фракція не зв'язана з білками Фракція зв'язана з білками	0.565	0.89
Розподіл	BBB (ГЕБ) проникність log BB	0.29	0.28
Розподіл	CNS (ЦНС) проникність log PS	-2.83	

Порівняння результатів розрахунків розподілу двома програмами, свідчить, що ті показники, які є загальними за результатами двох програм, а саме проникність крізь ЦНС та крізь ГЕБ, майже повністю збігаються між собою. Предиктор об'єму розподілу не розраховується програмою admetSAR, тому немає можливості порівняти значення. Крім того, програмою pkCSM розраховується предиктор «Фракція не зв'язана з білками», а програмою admetSAR, навпаки, предиктор «Фракція зв'язана з білками». Показники відрізняються.

Наступною групою предикторів, які ми розраховували, були предиктори метаболізму. Цитохром P450 – це детоксикаційний фермент, який бере участь у метаболізмі ліків, окиснює лікарські препарати в печінці,

активує або інактивує їх, і сприяє виведенню з організму людини. Інгібітори цитохрому P450 можуть істотно впливати на фармакокінетику препарату.

Критично важливо на ранніх стадіях розробки оцінити здатність сполуки інгібувати цитохром P450 (ізоформи CYP1A2/CYP2C19/CYP2C9/CYP2D6/CYP). Важливо також визначити, чи є надана молекула субстратом CYP2D6/CYP3A4.

Одержані результати розрахунків предикторів метаболізму, що видані двома програмами, представлені в таблиці 2.4.

Таблиця 2.4.

Предиктори метаболізму синтезованої сполуки

Властивості	Назва показника Одиниця виміру	Прогнозоване значення за результатами програми	
		pkCSM	admetSAR
Метаболізм	CYP2D6 субстрат Категорія (Так/Ні)	Так	Так
Метаболізм	CYP3A4 субстрат Категорія (Так/Ні)	Так	Так
Метаболізм	CYP1A2 інгібітор Категорія (Так/Ні)	Ні	Ні
Метаболізм	CYP2C19 інгібітор Категорія (Так/Ні)	Ні	Ні
Метаболізм	CYP2C9 інгібітор Категорія (Так/Ні)	Ні	Ні
Метаболізм	CYP2D6 інгібітор Категорія (Так/Ні)	Ні	Ні
Метаболізм	CYP3A4 інгібітор Категорія (Так/Ні)	Ні	Так

Порівняння результатів розрахунків предикторів метаболізму свідчить, що одержані результати повністю збігаються між собою. Виняток складає пре

диктор CYP3A4 інгібітор. За результатами програми pkCSM нова субстанція не може бути CYP3A4 інгібітором, а за результатами сервіса admetSAR, навпаки.

Нирковий транспортер поглинання органічних катіонів 2 (OCT2) має вирішальне значення для розподілу ліків і ниркового кліренсу. При одночасному застосуванні з інгібіторами OCT2 субстрати OCT2 можуть мати негативні побічні ефекти [41].

Одержані результати розрахунків предикторів виведення, що видані двома програмами, представлені в таблиці 2.5.

Таблиця 2.5.

Предиктори виведення синтезованої сполуки

Властивості	Назва показника Одиниця виміру	Прогнозоване значення за результатами програми	
		pkCSM	admetSAR
Екскреція	Загальний кліренс log ml/min/kg	0.102	
Екскреція	Нирковий субстрат OCT2 Категорія (Так/Ні)	Ні	Ні
Екскреція	Нирковий OCT2 інгібітор Категорія (Так/Ні)	Так	Так

Порівняння результатів розрахунків предикторів виведення свідчить, що одержані результати повністю збігаються між собою.

Виняток складають декілька значень предикторів, які відрізняються одне від одного.

Експериментальна частина

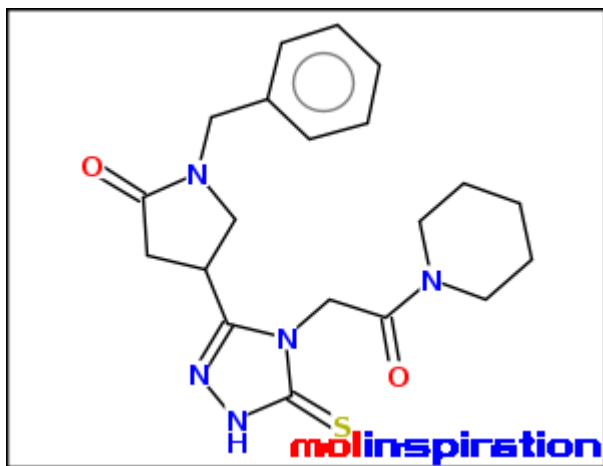
Комп'ютерне прогнозування біодоступності

Структуру сполуки **1** генерували у 2D форматі у програмі Molinspiration, потім переводили у формат mSMILES. Одержаний mSMILE для нашої структури має вигляд послідовності атомів:

miSMILES: O=C3CC(c1n[nH]c(=S)n1CC(=O)N2CCCCC2)CN3Cc4ccccc4

Наступним етапом був розрахунок параметрів, що визначають відповідність сполуки Правилам п'яти Ліпінського.

Benzyl-4-{4-[2-oxo-2-(piperidin-1-yl)ethyl]-5-sulfanylidene-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl}pyrrolidin-2-one



[Molinspiration property engine](#)
v2021.10

miLogP	0.66
TPSA	74.23
natoms	28
MW	399.52
nON	7
nOHNH	1
nviolations	0
nrotb	5
volume	359.40

[Get 3D geometry](#) BETA

[Molinspiration bioactivity score](#)
v2021.03

GPCR ligand	-0.33
Ion channel modulator	-0.76
Kinase inhibitor	-0.91
Nuclear receptor ligand	-1.00
Protease inhibitor	-0.40
Enzyme inhibitor	-0.49

Комп'ютерне прогнозування фармакокінетичних властивостей

Прогнозування фармакокінетичних властивостей 1-бензил-4-{4-[2-оксо-2-(піперидин-1-іл)етил]-5-сульфаніліден-4,5-дигідро-1H-1,2,4-тріазол-3-іл}піролідин-2-ону проводили з використанням онлайн сервісів pkCSM та admetSAR. 2D Структуру сполуки **1**, що одержана з використанням програми Mollinspiration Cheminformatics server, переводили у формат mSMILES. Одержаний mSMILE для нашої структури має вигляд послідовності атомів:

miSMILES: O=C3CC(c1n[nH]c(=S)n1CC(=O)N2CCCCC2)CN3Cc4ccccc4

Послідовність mSMILE формат використовується в обох програмах pkCSM та admetSAR. Розраховували в обох програмах значення абсорбції, розподілу, метаболізму та екскреції.

Висновки до розділу 2

1. Проведено тестування сполуки на відповідність її фізико-хімічних параметрів Правилам П'яти Ліпінського.
2. Зроблено оцінку *in silico* характеристик абсорбції, розподілу, метаболізму та виведення нової сполуки за допомогою двох комп'ютерних програм admetSAR та pkCSM.
3. Проведено порівняння результатів, одержаних в різних програмах. Виявлено, що сполука має сприятливі фармакокінетичні властивості за даними обох програм.

РОЗДІЛ 3

ДОЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ТОКСИЧНОСТІ НОВОЇ СУБСТАНЦІЇ

Токсичність є однією з причин невдалого впровадження препаратів, тому оцінка токсичності на початкових стадіях розробки ліків є вельми актуальною. Використовуючи комп'ютерне прогнозування токсичності можливо зменшити витрати на розробку нових лікарських засобів, заощадити лабораторних тварин та запропонувати для експериментальних досліджень не всі, а найменш токсичні сполуки. Можливість використання досліджень *in silico* не виключає актуальності досліджень *in vivo*, але має суттєві переваги, такі як економічність, високий рівень відтворюваності, відсутність потреби хімічного синтезу величезної кількості сполук.

Токсичність – властивість хімічних сполук згубно впливати на живі організми. Залежно від діючої дози практично усі лікарські засоби в певних умовах можуть виявитися шкідливими для організму. Механізм взаємодії хімічної речовини з біологічним об'єктом є основою токсичної дії, що призводить до розвитку токсичного процесу (ефекту) – зміни будь-якого показника або життєво-важливих функцій організму. Спектр проявів токсичного ефекту залежить від фізико-хімічних властивостей сполуки, особливостей впливу (доза, час, періодичність), специфіки організму, факторів навколишнього середовища (рН, температури та ін.), тощо. Інтенсивність розвитку ефекту залежить від кількості токсичної речовини і часу, впродовж якого вона впливає на живий організм [42].

Тест Еймса - широко відомий біотест, який був розроблений Брюсом Н. Еймсом у 1974 році. В цьому методі оцінки токсичності використовуються бактерії для перевірки здатності хімічної речовини викликати мутації в ДНК тестованого організму. Аналіз генетичної токсичності дозволяє виявити речовини, що забезпечують здатність пошкодити ДНК і / або хромосоми

клітин. Подібні пошкодження можуть призвести до мутації та збільшення ризику появи раку та вроджених дефектів.

Позитивний тест вказує на те, що дана хімічна речовина є мутагенною і, відповідно, може діяти як канцероген. Тест слугує швидким та зручним аналізом для оцінки канцерогенного потенціалу нових сполук.

У Європі стратегія розвитку експериментальних досліджень націлена на поступове зменшення кількості дослідів на тваринах та їх заміну альтернативними методами. Такі методи інтенсивно розроблені та пропонуються представниками науково-дослідницьких та академічних кругів, а також фармацевтичної промисловості та біотехнологічними підприємствами.

Отримані попередні дані про відсутність токсичності синтезованої сполуки в тесті Еймса в одній з програм admetSAR підтвердили доцільність її експериментального скринінгу на ноотропну активність.

Серед різних видів токсичності розрізняють канцерогенність, тератогенність, репродуктивну токсичність, печінкову, гематологічну, серцево-судинну токсичність, та цитотоксичність.

Одним із найбільш статистично значимих параметрів для характеристики токсичності сполук за смертельним ефектом є середня смертельна доза (LD50) – доза речовини, що викликає загибель 50% піддослідних тварин при одноразовому введенні в шлунок, черевну порожнину та подальшому 14-ти денному терміні спостереження. Токсичність сполуки тим більше, чим менше величина LD50. Гостра токсичність нашої сполуки була розрахована *in silico* двома програмами. За результатами для нашої сполуки (LD50) 2.49 mmol/kg або ≈ 876 mg/kg.

Найнижчий спостережувальний рівень несприятливих ефектів (LOAEL) для сполуки становить 6. 804 log mg/kg (за даними програми pkCSM) та 2.63 log mg/kg (за даними програми admetSAR).

Одержані значення предикторів різних видів токсичності, що розраховані двома програмами, представлені в таблиці 2.6.

Таблиця 2.6.

Предиктори токсичності синтезованої сполуки

Властивість	Назва показника Одиниця виміру	Прогнозоване значення за результатами програми	
		pkCSM	admetSAR
Токсичність	AMES токсичність Категорія (Так/Ні)	Так	Ні
Токсичність	Максимально переносима доза для людини (log mg/kg/day)	0.438	-
Токсичність	hERG I інгібітор Категорія (Так/Ні)	Ні	Ні
Токсичність	hERG II інгібітор Категорія (Так/Ні)	Ні	Ні
Токсичність	Oral Rat Acute Toxicity (LD50) (mol/kg)	2.482	III клас токсичності
Токсичність	Oral Rat Chronic Toxicity (LOAEL) (log mg/kg_bw/day)	6.804	2.63
Токсичність	Гепатотоксичність Категорія (Так/Ні)	Ні	Так
Токсичність	Сенсибілізація шкіри Категорія (Так/Ні)	Ні	Ні
Токсичність	Нефротоксичність	Ні	Ні

Порівняння результатів розрахунків предикторів виведення свідчить, що одержані результати частково збігаються між собою. Порівняння результатів розрахунків токсичності за даними двох програм свідчить, що одержані результати частково збігаються між собою. За результатами розрахунків двох програм передбачається, що сполука є мало токсичною; не викликає сенсibilізацію шкіри; для неї не передбачається гепатотоксичність, але з вірогідністю 50% сполука може бути кардіотоксичною.

Відмінним є результат в тесті Еймса. Результати в цьому тесті прогнозують здатність до мутацій, тобто канцерогенність. За результатами програми admetSAR канцерогенність відсутня. А згідно результатів розрахунків в програмі pkCSM тест сполуки в тесті Еймса позивний, тобто можлива канцерогенність.

Експериментальна частина

Комп'ютерне прогнозування токсичності

Прогнозування фармакокінетичних властивостей та токсичності 1-бензил-4-{4-[2-оксо-2-(піперидин-1-іл)етил]-5-сульфанілден-4,5-дигідро-1H-1,2,4-тріазол-3-іл}піролідин-2-ону проводили з використанням онлайн сервісів pkCSM та admetSAR. Структуру сполуки **1** відтворювали у вигляді 2D зображення використовуючи програму Molinspiration Cheminformatics server. Потім переводили у формат mSMILES. Одержаний mSMILE для нашої структури має вигляд послідовності атомів:

miSMILES: O=C3CC(c1n[nH]c(=S)n1CC(=O)N2CCCCC2)CN3Cc4cccc4

Послідовність mSMILE формат використовується в обох програмах pkCSM та admetSAR. Розраховували в програмах значення токсичності.

Висновки до розділу 3

1. Зроблено прогноз токсичності з використанням *in silico* методів за допомогою двох комп'ютерних програм admetSAR та pkCSM.
2. Результати комп'ютерного прогнозу токсичності показали, що сполука є мало токсичною; не викликає сенсibiliзацію шкіри; для неї не передбачається гепатотоксичність, але з вірогідністю 50% сполука може бути кардіотоксичною за даними розрахунків обох комп'ютерних програм.
3. Здатність до мутацій (канцерогенність), яка розраховується в тесті Еймса, відсутня для тестованої сполуки тільки за результатами розрахунків однієї програми admetSAR.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

- ❖ Проаналізований сучасний стан асортименту ноотропних препаратів.
- ❖ Обрано об'єкт дослідження та проведено тестування нової сполуки на відповідність її фізико-хімічних параметрів Правилам П'яти Ліпінського з використанням програми Mollinspiration Cheminformatics server.
- ❖ Зроблено *in silico* оцінку характеристик абсорбції, розподілу, метаболізму, виведення та токсичності нової сполуки за допомогою двох комп'ютерних програм admetSAR та pkCSM. Виявлено, що сполука має сприятливі фармакокінетичні властивості за даними обох програм.
- ❖ Результати комп'ютерного прогнозу токсичності показали, що сполука є мало токсичною; не викликає сенсibilізацію шкіри; для неї не передбачається гепатотоксичність, але з вірогідністю 50% сполука може бути кардіотоксичною за даними розрахунків обох комп'ютерних програм.
- ❖ Здатність до мутацій (канцерогенність), яка розраховується в тесті Еймса, відсутня для тестованої сполуки тільки за результатами розрахунків однієї програми admetSAR.
- ❖ Узагальнюючи отримані результати, можна зробити висновок про перспективність проведення подальших експериментальних біологічних випробувань на наявність ноотропної активності в досліджах *in vivo* для тестованої сполуки .

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Котвіцька, А. А. Оцінка епідеміологічного стану судинно–мозкових захворювань серед населення України та шляхи його покращення / А. А. Котвіцька, І. О. Лобова // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2013. – № 2. – С. 74–80. – Режим доступу : http://nbuv.gov.ua/UJRN/Uezyaf_2013_2_14.
2. Вереїтинова В.П./Ноотропні препарати [Електронний ресурс] / Вереїтинова В.П. // Фармацевтична енциклопедія – Режим доступу до ресурсу: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/1271/nootropni-preparati>
3. Савельєва, О. В. Аналіз фармацевтичного ринку ноотропних засобів в Україні / О. В. Савельєва, Г. С. Шумова, І. М. Владимірова // ScienceRise. –2015. – № 11/4 (16). – С. 30–36. doi : 10.15587/2313-8416.2015.54873.
4. Swati, V. Nootropic medicinal plants: Therapeutic alternatives for Alzheimer’s disease / V. Swati, S. L. Kothari, S. Kachhwaha // Journal of Herbal Medicine. – 2019. – 17(18). – P. 1-17. <https://doi.org/10.1016/j.hermed.2019.100291>.
5. Пінчук І.Я. Пропозиції щодо затвердження новітніх підходів до розрахунку потреби України у лікарських засобах, які містять наркотичні засоби, психотропні речовини і прекурсори./ І.Я. Пінчук, С.С. Румянцева, Я.Г. Іванова, Ю.П. Жало, О.Г. Давиденко//Архів психіотрії-2014.-20.-С 23
6. Towards responsible use of cognitive-enhancing drugs by the healthy / Н. Greely, B.Sahakian, J. Harris, R.C. Kessler, M. Gazzaniga, P. Campbell, M.J. Farah // Nature. – 2008. – 456. – P. 235-245. <https://doi.org/10.1007/978-94-007-1787-9>
7. Nootropics: Emergents drugs associated with new clinical challenges / L. Saiz Garcia, A. Montes Reula, V. Portilla Fernandez, N. Pereira Sanchez, E. Olmo Lopez, A.S. Mancha Heredero, M.E. Rosero Enriquez, Martinez Parreño // European Psychiatry. – 2017. – 41. – P. S877-S878. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2017.01.1769>

8. Фармакологія: підручник / І.В. Нековаль, Т.В. Казанюк. — 4-е вид., виправл. — К.: ВСВ «Медицина», 2011.— 253-254 с.
9. Компендиум 2012 – лекарственные препараты / В.Н. Коваленко, С.В. Сур, И.А. Зупанец и др. ; под ред. В.Н. Коваленко. – К. : Морион, 2012. – 2320 с
10. Клінічна фармація : підруч. для студ. вищ. навч. закл. / за ред. В.П. Черних, І. А. Зупанець, І.В. Купновицької. – Х. – НФаУ – Золоті сторінки, 2013. – 912 с.
11. Бурчинський С. Г. Ризики ноотропної фармакотерапії та можливості їх запобігання / С. Г. Бурчинський // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2008. – № 1–3. – С. 26–30.
12. Воронина Т. А. Ноотропные и нейропротекторные средства / Т. А. Воронина, С. Б. Середенин // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2007. – № 4. – С. 44–59.
13. Cholinergic enhancement of episodic memory in healthy young adults / G. Gron, M. Kirstein, A. Thielscher, M.W. Riepe, M. Spitzer // Psychopharmacology (Berlin). – 2005. – 182. – P. 170-179. <https://doi.org/10.1007/s00213-005-0043-2>.
14. Клиническая фармация : базовый учеб. для студентов высш. фармац. учеб. заведения (фармац. фак.) IV уровня аккредитации ; [изд. доработ. и доп.] / под ред. В.П. Черных, И. А. Зупанца, И.Г. Купновицкой. — Харьков : НФаУ : Золотые страницы, 2015. — 1056 с
15. Клиническая фармакология : учебник / под ред. О.Я. Бабака, А.Н. Беловола, И.С. Чекмана. – Киев : ВСИ “Медицина”, 2012. – 728 с.
16. Косарев В. В. Клиническая фармакология ноотропов / В. В. Косарев, С. А. Бабанов // Медицина неотложных состояний. – 2011. – № 5(36). – С 64–73.
17. Порівняльна оцінка клінічної та гемодинамічної ефективності препаратів серміон та вінпоцетин при лікуванні хворих з дисциркуляторною енцефалопатією / С. М. Віничук, Т. І. Ілляш, І. І. Бедрій [та ін.] // Український медичний часопис. – 2007. – № 4(18). – С. 58–64.

18. Bauer V. Nitric oxide--the endothelium-derived relaxing factor and its role in endothelial functions / V. Bauer, R. Sotníková // *Physiol. Biophys.* – 2010. – № 29(4). – P. 319–340.
19. Romano A.D. Oxidative stress and aging / A.D. Romano, G. Serviddio, A. de Matthaeis // *J. Nephrol.* – 2010. - № 23, Suppl. 15. - P. 29–36.
20. Машковский М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. — 16-е изд. перераб., испр. и доп. — М.: Новая волна, 2010. — С. 402.
21. Бурчинский С. Г. Комбинированные нейротропные средства и проблема оптимизации фармакотерапии в неврологии / С. Г. Бурчинский // *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* — 2008. — Т. 108, № 8. — . 71-74.
22. Багандалиева С. М. Средства, применяемые при нарушениях кровообращения мозга / С. М. Багандалиева // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* — 2014. — №1. — С. 82.
23. Ключева Е.Г., Александров М.В., Панина Е.Б. Цереброваскулярные заболевания. Головная боль: учебное пособие. Часть I. / Е.Г. Ключева, М.В. Александров, Е.Б. Панина // — СПб.: изд-во СЗГМУ им. И.И. Мечникова. — 2014. — 52 с
24. Pires, D.E., Kaminskas, L.M., and Ascher, D.B., 2018, “Prediction and Optimization of Pharmacokinetic and Toxicity Properties of the Ligand” in *Computational Drug Discovery and Design*, Eds. Gore, M., and Jagtap, U., pp. 271–284, Humana Press, New York, United States.
25. Фармакокінетичні властивості. для прогнозування ADME та токсичності сполук URL: <http://biosig.unimelb.edu.au/pkcsm/prediction>
26. Pires, D.E.V., Blundell, T.L., and Ascher, D.B., 2015, pkCSM: Predicting small-molecule pharmacokinetic and toxicity properties using graph-based signatures, *J. Med. Chem.*, 58 (9), 4066–4072.
27. Boobis, A., Gundert-Remy, U., Kremers, P., Macheras, P., and Pelkonen, O., 2002, In silico prediction of ADME and pharmacokinetics: Report of an expert meeting organised by COST B15, *Eur. J. Pharm. Sci.*, 17 (4-5), 183–193.

28. Brogi, S., Ramalho, T.C., Kuca, K., Medina-Franco, J.L., and Valko, M., 2020, Editorial: In silicomethods for drug design and discovery, *Front. Chem.*, 8, 612.
29. Chandrasekaran, B., Abed, S.N., Al-Attraqchi, O., Kuche, K., and Tekade, R.K., 2018, "Computer-Aided Prediction of Pharmacokinetic (ADMET) Properties" in *Dosage Form Design Parameters: Advances in Pharmaceutical Product Development and Research*, vol. II, Academic Press, Cambridge, United States, 731–755.
30. Shaker, B., Ahmad, S., Lee, J., Jung, C., and Na, D., 2021, In silico methods and tools for drug discovery, *Comput. Biol. Med.*, 137, 104851.
31. Souza Neto, L.R., Moreira-Filho, J.T., Neves, B.J., Maidana, R.L.B.R., Guimarães, A.C.R., Furnham, N., Andrade, C.H., and Silva, F.P., 2020, In silico strategies to support fragment-to-lead optimization in drug discovery, *Front. Chem.*, 8, 93.
32. Tripathy, D., Nayak, B.S., Mohanty, B., and Mishra, B., 2019, Solid dispersion: A technology for improving aqueous solubility of drug, *J. Pharm. Adv. Res.*, 2 (7), 577–586.
- Henriques, J., Falé, P.L., Pacheco, R., Florêncio, M.H., and Serralheiro, M.L., 2018, Phenolic compounds from *Actinidia deliciosa* leaves: Caco-2 permeability, enzyme inhibitory activity and cell protein profile studies, *J. King Saud Univ., Sci.*, 30 (4), 513–518.
33. Awortwe, C., Fasinu, P.S., and Rosenkranz, B., 2014, Application of Caco-2 cell line in herb-drug interaction studies: Current approaches and challenges, *J. Pharm. Pharm. Sci.*, 17 (1), 1–19.
34. Pecoraro, B., Tutone, M., Hoffman, E., Hutter, V., Almerico, A.M., and Traynor, M., 2019, Predicting skin permeability by means of computational approaches: Reliability and caveats in pharmaceutical studies, *J. Chem. Inf. Model.*, 59 (5), 1759–1771.
35. Mvondo, J.G.M., Matondo, A., Mawete, D.T., Bambi, S.M.N., Mbala, B.M., and Lohohola, P.O., 2021, In silico ADMET properties of quinine derivatives using SwissADME and pkCSM Webservers, *Int. J. Trop. Dis. Health*, 42 (11), 1-12.

36. Berezhkovskiy, L.M., 2007, The connection between the steady state (V_{ss}) and terminal (V_{β}) volumes of distribution in linear pharmacokinetics and the general proof that $V_{\beta} \geq V_{ss}$, *J. Pharm. Sci.*, 96 (6), 1638–1652.
37. Guo, T., Wang, Y., Guo, Y., Wu, S., Chen, W., Liu, N., Wang, Y., and Geng, D., 2018, 1, 25-D3 protects from cerebral ischemia by maintaining BBB permeability via PPAR- γ activation, *Front. Cell. Neurosci.*, 12, 480.
38. Ju, F., Ran, Y., Zhu, L., Cheng, X., Gao, H., Xi, X., Yang, Z., and Zhang, S., 2018, Increased BBB permeability enhances activation of microglia and exacerbates loss of dendritic spines after transient global cerebral ischemia, *Front. Cell. Neurosci.*, 12, 236.
39. Bhosle, V.K., Altit, G., Autmizguine, J., and Chemtob, S., 2017, “Basic Pharmacologic Principles” in *Fetal and Neonatal Physiology*, 5th Ed., Eds. Polin, R.A., Abman, S.H., Rowitch, D.H., Benitz, W.E., and Fox, W.W., Elsevier, Philadelphia, United States, 187–201.
40. Berezhkovskiy, L.M., 2007, The connection between the steady state (V_{ss}) and terminal (V_{β}) volumes of distribution in linear pharmacokinetics and the general proof that $V_{\beta} \geq V_{ss}$, *J. Pharm. Sci.*, 96 (6), 1638–1652.
41. Guo, T., Wang, Y., Guo, Y., Wu, S., Chen, W., Liu, N., Wang, Y., and Geng, D., 2018, 1, 25-D3 protects from cerebral ischemia by maintaining BBB permeability via PPAR- γ activation, *Front. Cell. Neurosci.*, 12, 480.
42. Ju, F., Ran, Y., Zhu, L., Cheng, X., Gao, H., Xi, X., Yang, Z., and Zhang, S., 2018, Increased BBB permeability enhances activation of microglia and exacerbates loss of dendritic spines after transient global cerebral ischemia, *Front. Cell. Neurosci.*, 12, 236.



Міністерство
охорони здоров'я
України

Національний
фармацевтичний
університет

ГРАМОТА

нагороджується

**Ед-Дормі
Вікторія**

у секційному засіданні студентського
наукового товариства кафедри
медичної хімії

III Всеукраїнська науково-практична
конференція з міжнародною участю

YOUTH PHARMACY SCIENCE

Ректор НФаУ
д. фарм. н., проф.



Алла КОТВИЦЬКА

7-8 грудня 2022 р.,
м. Харків, Україна



Національний фармацевтичний університет

Факультет фармацевтичних технологій та менеджменту
Кафедра медичної хімії
Ступінь вищої освіти магістр
Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація
Освітня програма Фармація

ЗАТВЕРДЖУЮ
Завідувачка кафедри
медичної хімії

Ліна ПЕРЕХОДА

«22» серпня 2022 року

ЗАВДАННЯ
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ

Вікторії ЕД-ДОРМІ

1. Тема кваліфікаційної роботи: *«In silico»* прогнозування фармакокінетичних та токсикологічних параметрів нової субстанції з групи піролідин-2-ону»
керівник кваліфікаційної роботи: Ліна ПЕРЕХОДА, д.фарм.н., професор
затверджений наказом НФаУ від «14» жовтня 2022 року № 227.
2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи: грудень 2022 р.
3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: аналіз даних наукової літератури відносно використання комп'ютерних технологій в розробці та створенні нових ліків; дані літератури відносно перспективності пошуку нових ноотропів серед похідних піролідинового ряду, дані літератури щодо можливості використання методів *in silico* з метою прогнозування біодоступності, фармакокінетичного профілю та токсичності.
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити):
обрати об'єкт дослідження; провести комп'ютерний прогноз потенційної біодоступності, токсичності та фармакокінетичного профілю.
5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень): таблиць – 6, рисунків – 2, схем – 1.

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
1	Ліна ПЕРЕХОДА, завідувачка кафедри медичної хімії	22.08.2022	23.08.2022
2	Ліна ПЕРЕХОДА, завідувачка кафедри медичної хімії	30.10.2022	30.10.2022
3	Ліна ПЕРЕХОДА, завідувачка кафедри медичної хімії	30.11.2022	30.11.2022

7. Дата видачі завдання: «22» серпня 2022 року.

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1	Огляд хімічної будови та механізмів дії ноотропних засобів (Огляд літератури).	серпень - вересень 2022 р.	виконано
2	Теоретичне обґрунтування вибору об'єкту дослідження та планування дизайну роботи. Матеріали та методи.	вересень 2022 р.	виконано
3	Прогноз біодоступності та фармакокінетичного профілю	жовтень 2022 р.	виконано
4	Прогноз токсичності	листопад 2022 р.	виконано
5	Оформлення кваліфікаційної роботи	грудень 2022 р.	виконано

Здобувач вищої освіти _____

Вікторія ЕД-ДОРМІ

Керівник кваліфікаційної роботи _____

Ліна ПЕРЕХОДА

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 227
по Національному фармацевтичному університету
від 14 жовтня 2022 року

Про затвердження тем кваліфікаційних робіт

Затвердити теми кваліфікаційних робіт, керівників-консультантів та рецензентів здобувачам вищої освіти 2 курсу, спеціальність – 226 Фармація, промислова фармація, освітня програма – Фармація, ступінь вищої освіти – магістр, термін навчання – 1 р. 6 міс., заочна форми.

Прізвище, ім'я по батькові здобувача вищої освіти	Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою)	Тема кваліфікаційної роботи (англійською мовою)	Керівник кваліфікаційної роботи	Рецензент кваліфікаційної роботи
Кафедра медичної хімії				
Ед-Дормі Вікторія Юрївна	<i>In silico</i> прогнозування активності та фармакокінетичного профілю нової субстанції з групи піролідин-2-ону	In silico prediction of activity and pharmacokinetic profile of a new substance from the pyrrolidin-2-one group	д.фарм.н., професор закладу вищої освіти, завідувачка кафедри медичної хімії Перехода Л.О.	д.фарм.н., професор закладу вищої освіти кафедри фармакогнозії Кошовий О.М.

Ректор

Алла КОТВИЦЬКА

Вірно:
Декан факультету фармацевтичних технологій та менеджменту



Наталія ЖИВОРА

ВИСНОВОК

**Комісії з академічної доброчесності про проведену експертизу
щодо академічного плагіату у кваліфікаційній роботі
здобувача вищої освіти
№ 110270 від «20» грудня 2022 р.**

Проаналізувавши випускну кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти заочної форми навчання Ед-Дорми Вікторії Юрївни, 2 курсу, _____ групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «*In silico* прогнозування активності та фармакокінетичного профілю нової субстанції з групи піролідін-2-ону / *In silico* prediction of activity and pharmacokinetic profile of a new substance from the pyrrolidin-2-one group», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копіювання).

**Голова комісії,
професор**



Інна ВЛАДИМИРОВА

6%
25%

ВІДГУК

наукового керівника на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти магістр, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація

Вікторії ЕД-ДОРМІ

на тему: *«In silico* прогнозування фармакокінетичних та токсикологічних параметрів нової субстанції з групи піролідин-2-ону».

Актуальність теми. Наразі прогресуюче зростання кількості захворювань психічної патології привертає особливу увагу до групи нейро- та психотропних засобів. Більшість ноотропів в Україні є дженериками відомих закордонних брендів. Імпортозаміщення є одним з завдань фармації, тому розширення асортименту ноотропних препаратів вітчизняного виробництва є вельми актуальним. Оптимізація розробки нових ліків шляхом використання комп'ютерних технологій, які дадуть змогу заощадити кошти та зменшити кількість лабораторних тварин в експерименті, завжди є актуальним завданням фармацевтичної науки.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Достовірність одержаних авторкою результатів досліджень не викликає сумнівів, враховуючи, що вона для проведення *in silico* досліджень використовувала найсучасніші загально відомі комп'ютерні програми, розроблені в Європейських країнах.

Оцінка роботи. Робота виконана на високому науковому рівні, одержані результати надійні, висновки логічні та обґрунтовані. Загальна оцінка роботи є позитивною.

Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту. Кваліфікаційна робота Вікторії ЕД-ДОРМІ за актуальністю та об'ємом виконаних досліджень відповідає існуючим вимогам та може бути рекомендована до захисту в Екзаменаційній комісії.

Науковий керівник _____

Ліна Перехода

09 грудня 2022 р.

РЕЦЕНЗІЯ

**на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти магістр, спеціальності
226 Фармація, промислова фармація**

Вікторії ЕД-ДОРМІ

**на тему: «*In silico* прогнозування фармакокінетичних та
токсикологічних параметрів нової субстанції з групи піролідин-2-ону».**

Актуальність теми. Кваліфікаційна робота Вікторії ЕД-ДОРМІ присвячена цілеспрямованому пошуку нових біологічно активних субстанцій ноотропної дії.

Теоретичний рівень роботи. Усі наукові положення і висновки, сформульовані Вікторією ЕД-ДОРМІ, ґрунтуються на одержаних результатах теоретичних і експериментальних досліджень, викладені коректно і є науково обґрунтованими.

Пропозиції автора з теми дослідження. За результатами комп'ютерного прогнозування була визначена перспективність та рекомендоване експериментальне тестування нової синтезованої сполуки на ноотропну активність на лабораторних тваринах.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Комп'ютерне прогнозування біодоступності та фармакокінетичного профілю є теоретичним та практичним підґрунтям для подальших наукових досліджень нової субстанції з групи піролідин-2-ону.

Недоліки роботи. Суттєвих недоліків не виявлено.

Загальний висновок і оцінка роботи. Кваліфікаційна робота Вікторії ЕД-ДОРМІ виконана на високому науковому рівні, акуратно оформлена, за об'ємом проведених досліджень відповідає всім вимогам і може бути рекомендована до захисту у ЕК.

Рецензент _____

проф. Олег КОШОВИЙ

«16» грудня 2022 р.

ВИТЯГ

з протоколу засідання кафедри медичної хімії

№ 5 від 23 грудня 2022 р.

ПРИСУТНІ:

проф. Ліна ПЕРЕХОДА, доц. Вадим ЗУБКОВ, доц. Ірина СИЧ, доц. Віталій ЯРЕМЕНКО, доц. Ілля ПОДОЛЬСЬКИЙ, доц. Наталія КОБЗАР, доц. Марина РАХІМОВА, доц. Маргарита СУЛЕЙМАН, ас. Олена БЕВЗ, ас. Ольга ВІСЛОУС.

ПОРЯДОК ДЕННИЙ:

Звіт про стан виконання кваліфікаційної роботи здобувача вищої освіти факультету фармацевтичних технологій та менеджменту Фм 21(1.5 з)- 01а (226 Фармація, промислова фармація освітньої програми Фармація) Вікторії ЕД-ДОРМІ на тему: «In silico прогнозування фармакокінетичних та токсикологічних параметрів нової субстанції з групи піролідин-2-ону».

СЛУХАЛИ: доповідь здобувача вищої освіти факультету фармацевтичних технологій та менеджменту Фм 21(1.5 з)- 01а Вікторії ЕД-ДОРМІ на тему: «In silico прогнозування фармакокінетичних та токсикологічних параметрів нової субстанції з групи піролідин-2-ону», керівник завідувачка каф. медичної хімії, д.фарм.н., проф. Ліна ПЕРЕХОДА

УХВАЛИЛИ: рекомендувати кваліфікаційну роботу Вікторії ЕД-ДОРМІ до офіційного захисту в Екзаменаційній комісії.

Зав. кафедри медичної хімії,

професор

Ліна ПЕРЕХОДА

Секретар кафедри медичної хімії,

доцент

Марина РАХІМОВА

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**ПОДАННЯ
ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ
ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ**

Направляється здобувачка вищої освіти Вікторія ЕД-ДОРМІ до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «*In silico* прогнозування фармакокінетичних та токсикологічних параметрів нової субстанції з групи піролідин-2-ону».

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Наталія ЖИВОРА /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувачка вищої освіти Вікторія ЕД-ДОРМІ виконала кваліфікаційну роботу у повному обсязі у відповідності до виданого завдання та у встановлені терміни.

Керівник кваліфікаційної роботи

_____ Ліна ПЕРЕХОДА

«09» грудня 2022 р.

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувачка вищої освіти Вікторія ЕД-ДОРМІ допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

Завідувачка кафедри
медичної хімії

_____ Ліна ПЕРЕХОДА

« 23» грудня 2022 року

Кваліфікаційну роботу захищено

у Екзаменаційній комісії

«09» лютого 2023 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,

доктор фармацевтичних наук, професор

_____ / Володимир ЯКОВЕНКО /