

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
фармацевтичний факультет
кафедра медичної хімії

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА
на тему: «**АНАЛІЗ ВПЛИВУ ХІРАЛЬНОСТІ**
МОЛЕКУЛ ЛІКАРСЬКИХ РЕЧОВИН НА ЇХ ФАРМАКОДИНАМІКУ,
ФАРМАКОКІНЕТИКУ ТА ТОКСИЧНІСТЬ»

Виконав: здобувач вищої освіти групи Фм18(4,10д)-07
спеціальності 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Фармація

Ігор ГРИЗОГЛАЗОВ

Керівник: доцент закладу вищої освіти кафедри медичної
хімії, д.фарм.н., доцент Ілля ПОДОЛЬСЬКИЙ

Рецензент: доцент закладу вищої освіти кафедри
фармацевтичної хімії, д.фарм.н., доцент Ганна СЕВЕРІНА

АНОТАЦІЯ

Проаналізовано зміст Європейської фармакопеї 10.0 в аспекті хіральності субстанцій, що до неї включено. Показано, що з 1719 монографій на лікарські субстанції 751 (44 %) складають монографії на хіральні субстанції. Аналіз монографій на лікарські субстанції з одним хіральним центром показав, що 70 % відсотків з них – рацемічні суміші. Порівняльний аналіз одержаних результатів з літературними даними щодо комерціалізації хіральних речовин показав, що при меншій відсотковій кількості наявних в ЄФ хіральних субстанцій (44 %), вони набагато краще комерціалізуються (56 %). При більшій відсотковій кількості наявних в ЄФ оптично чистих субстанцій (30 %), вони набагато гірше комерціалізовані (12 %). Показано, що окремі енантіомери лікарських засобів, що застосовуються в медичній практиці як рацемічні суміші, часто мають різні фармакодинамічні, а також фармакокінетичні та токсикологічні характеристики.

Ключові слова: хіральність, оптично активні речовини, енантіомери, діастереомери, фармакодинаміка, фармакокінетика, токсичність.

ANNOTATION

The content of the European Pharmacopoeia 10.0 is analyzed in terms of chiral substances included in it. It is shown that out of 1719 monographs on medicinal substances, 751 (44 %) are monographs on chiral substances. The analysis of monographs on medicinal substances with one chiral center showed that 70% of them are racemic mixtures. A comparative analysis of the results obtained with the literature data on the commercialization of chiral substances showed that with a smaller percentage of chiral substances available in the EP (44 %), they are much better commercialized (56%). With a higher percentage of optically pure substances available in the EP (30 %), they are much less commercialized (12 %). It has been shown that individual enantiomers of drugs used in medical practice as racemic mixtures often have different pharmacodynamic, pharmacokinetic and toxicological characteristics.

Key words: chirality, optically active substances, enantiomers, diastereomers, pharmacodynamics, pharmacokinetics, toxicity.

ЗМІСТ

	Стор.
ВСТУП	5
РОЗДІЛ 1. ХІРАЛЬНІСТЬ В ДОСЛІДЖЕННІ ХІМІЧНОГО ЗД-ПРОСТОРУ ТА СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО РОЗРОБКИ ОПТИЧНО АКТИВНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ (Огляд літератури)	8
1.1. Переваги сполук з хіральною структурою	8
1.2. Синтез та розробка хіральних сполук, особливості та недоліки	10
1.3. Зміна тенденцій та перспективи розвитку	12
1.4. Потенціал оптимізації	17
<i>Висновки до розділу 1</i>	25
РОЗДІЛ 2. АНАЛІЗ ЗМІСТУ ЄВРОПЕЙСЬКОЇ ФАРМАКОПЕЇ 10.0 В АСПЕКТІ ХІРАЛЬНОСТІ МОЛЕКУЛ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ	26
<i>Висновки до розділу 2</i>	33
РОЗДІЛ 3. АНАЛІЗ ОКРЕМИХ ПРИКЛАДІВ ВПЛИВУ ХІРАЛЬНОСТІ МОЛЕКУЛ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА ЇХ ФАРМАКОДИНАМІКУ, ФАРМАКОКІНЕТИКУ ТА ТОКСИЧНІСТЬ	34
<i>Висновки до розділу 3</i>	46
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ	47
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	48
ДОДАТКИ	56

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

AChE	Acetylcholinesterase
BB	Building Blocks
BBs	Stereodefined Building Blocks
CROs	Contract Research Organizations
DEL	DNA-Encoded Library
DELs	DNA-Encoded Library Stereodefined
DMSO	Dimethyl Sulfoxide
FDA	Food and Drug Administration, USA
FFF	Functionalized Fragment Probes
FBLD	Fragment-Based Lead Discovery
GSK	GlaxoSmithKline
GPCR	G-Protein Coupled Receptors
HTS	High-Throughput Screening
LCC	Liverpool ChiroChem
PAINS	Pan Assay Interference Compounds
RIP	Receptor Interacting Protein
SAR	Structure-Activity Relationship
SEH	Soluble Epoxide Hydrolase
VCD	Vibrational Circular Dichroism
VLs	Virtual Libraries
ІТК	Ізотермічна титраційна калориметрія
ГМІ	Головний момент інерції
ММ	Молекулярна маса
РПП	Резонанс поверхні плазмонів
ЯМР	Ядерний магнітний резонанс

ВСТУП

Актуальність теми. Здатність хіральних молекул по-різному взаємодіяти з поляризованим світлом відома як оптична активність і є однією з найбільш інтенсивно досліджуваних активностей з моменту її відкриття на початку 19 століття. Оптична активна речовина (наприклад, фермент або рецептор) розпізнає між двома енантіомерами, вибираючи той, який краще підходить, тобто той, який дає триточкову взаємодію з лігандами. Енантіомер, відповідальний за біологічну активність, називається «еутомером», тоді як інший, неактивний або менш активний, називається «дистомером». У 1992 році Управління з контролю за якістю харчових продуктів і лікарських засобів (FDA) виклало низку рекомендацій щодо фармацевтичної розробки окремих енантіомерів і рацематів. Майже 56 % фармацевтичних препаратів, що продаються і використовуються в терапії, є хіральними сполуками, і серед них 88 % застосовуються у вигляді рацематів. Цікаво, що 20 з 35 лікарських засобів, схвалених Управлінням з контролю за продуктами і ліками США (FDA) у 2020 році, є хіральними, і спостерігається тенденція до зростання кількості запитів на отримання дозволів на хіральні препарати. В останні роки в медичній хімії спостерігається тенденція до створення енантіомерно чистих речовин з метою зменшення токсичності або побічних ефектів, пов'язаних з неактивним енантіомером. У будь-якому випадку, рішення про використання одного енантіомера чи суміші енантіомерів конкретного лікарського засобу повинно прийматися на основі даних клінічних випробувань та клінічного досвіду. Використання препаратів з одним енантіомером може призвести до більш простих і селективних фармакологічних профілів, поліпшення терапевтичних показників, простішої фармакокінетики і зниження лікарських взаємодій, а також до необхідності визначення і контролю енантіомерної чистоти енантіомерів з рацемічної суміші. У цьому контексті хіральність стала значним викликом у синтезі та розробці лікарських засобів. Обрана тематика кваліфікаційної роботи спрямована на аналіз та вирішення цих питань, що визначає її актуальність.

Мета дослідження. Дослідження змісту Європейської фармакопеї в аспекті хіральності молекул лікарських субстанцій та аналіз впливу хіральності молекул лікарських речовин на їх фармакодинаміку, фармакокінетику та токсичність.

Для досягнення мети були поставлені наступні **завдання**:

1. Провести аналіз і систематизацію сучасної наукової літератури, що присвячена хіральним сполукам, їх синтезу та застосуванню при розробці нових лікарських засобів.

2. Проаналізувати зміст Європейської фармакопеї 10.0 в аспекті хіральності субстанцій, що до неї включено, та класифікувати лікарські субстанції в залежності від наявності та кількості хіральних центрів, а також в залежності від енантімерної/діастереомерної чистоти.

3. Провести порівняльний одержаних результатів з літературними даними щодо комерціалізації хіральних речовин.

4. Провести аналіз окремих прикладів впливу хіральності молекул лікарських засобів на їх фармакодинаміку, фармакокінетику та токсичність.

5. Визначити ступінь обґрунтованості курсу на дослідження саме оптично чистих енантімерів та впровадження їх в медичну практику, що дозволяє підвищити терапевтичну ефективність та знизити ризики розвитку небажаних ефектів.

Об'єкт дослідження. Хіральність молекул лікарських субстанцій.

Предмет дослідження. Вплив хіральності молекул лікарських речовин на їх фармакодинаміку, фармакокінетику та токсичність.

Методи дослідження:

1. Аналіз та систематизація наукової та патентної літератури.
2. Аналіз монографій Європейської фармакопеї.
3. Методи екстраполяції та візуалізації результатів.

Практичне значення отриманих результатів. Одержані результати дослідження розширюють знання щодо кількісного співвідношення хіральних та ахіральних лікарських субстанцій, що представлено в Європейській фармакопеї. Наведені та проаналізовані приклади підтверджують обґрунтованість курсу на дослідження саме оптично чистих

енантиомерів та впровадження їх в медичну практику, що дозволяє підвищити терапевтичну ефективність та знизити ризики розвитку небажаних ефектів. Одержані результати дозволяють виявити недостатню увагу як виробників, так і кінцевих споживачів лікарських препаратів до окресленої проблеми. Показано, що увага лікарів та пацієнтів до наявності на ринку енантімерно чистих лікарських засобів поряд з їх рацемічними сумішами недостатня, що може вирішуватись інформаційною роботою.

Елементи наукових досліджень. Уперше проведено аналіз змісту монографій Європейської фармакопеї в аспекті хіральності молекул лікарських субстанцій.

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота складається зі вступу, 3 розділів, загальних висновків, списку використаних джерел (71 найменування), додатків. Загальний обсяг роботи – 47 сторінок. Робота містить 2 таблиці та 11 рисунків.

РОЗДІЛ 1. ХІРАЛЬНІСТЬ В ДОСЛІДЖЕННІ ХІМІЧНОГО 3D-ПРОСТОРУ ТА СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО РОЗРОБКИ ОПТИЧНО АКТИВНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ (Огляд літератури)

Хіральність відіграє фундаментальну роль у зв'язувальній здатності та взаємодії лікарського засобу з його мішенню, що формує фармакологію лікарського засобу. З цієї причини у 1992 році FDA сформулювало серію вказівок для фармацевтичної розробки одноенантіомерів та рацематів [1]. З того часу більшість лікарських засобів на ринку є хіральними, а кількість одноенантіомерних та однодіастереомерних лікарських засобів постійно збільшується [2, 3]. Прикладами хіральних препаратів, схвалених FDA, є пароксетин, раміприл, упадацитиніб, нірапаріб, ларотректиніб. Атропізомерія – це тип хіральності, що виникає внаслідок обмеженого обертання зв'язку зазвичай в межах зв'язку sp^2-sp^2 . Аналіз затверджених FDA малих молекулярних лікарських засобів з 2011 року показав, що 30 % з цих сполук мають принаймні одну атропізомерну вісь, хоча вони існують як швидко взаємо перетворювані ізомери [4].

1.1 Переваги сполук з хіральною структурою

Хіральність є властивістю деяких молекул, що походить від відсутності внутрішньої площини симетрії. Багато природних молекул (амінокислоти, цукри) та біологічно важливих молекул (ДНК, РНК, білки) є хіральними. Ліки взаємодіють у хіральному середовищі, а біологічні мішені визнають свої ліганди в тривимірному (3D) вигляді. Логічним є, що молекули з більш високим ступенем тривимірної форми будуть взаємодіяти з їх мішенями зі збільшеною афінністю та вищим рівнем специфічності, що робить ліки більш ефективними та безпечними. Для цієї рецензії ми визначаємо 3D молекулами будь-яку органічну сполуку, яка відрізняється від лінійної (одновимірної (1D)) або плоскої (двовимірної (2D)) форми. Форма молекули може бути

порівняна шляхом аналізу набору за допомогою методу Зауера та Шварца [5], нормалізуючи значення головних моментів інерції (ГМІ) та подальшого побудови графіка їх відношень на трикутному графіку, в якому кожний кут відповідає лінійній, плоскій або сферичній формі. Більшість малих молекул, подібних до ліків, розроблених до сьогодні, мають вищу частку sp^2 , тоді як природні продукти мають вищу частку sp^3 (F_{sp^3}) та більшу кількість хіральних центрів. Високий ступінь F_{sp^3} , визначений як частка sp^3 -гібридизованих вуглецевих атомів, був запропонований як показник позитивної кореляції з кращими властивостями, характерними для ліків, такими як вища розчинність та менша кількість відхилень від цільової молекули [6]. Високе значення F_{sp^3} не обов'язково корелює з покращеним 3D-виглядом; повністю sp^2 -гібридизовані сполуки іноді можуть мати високу тривимірну характеристику. Поняття молекулярної складності було введено Ханном та іншими, використовуючи спрощену модель взаємодії рецептора-ліганда [7]. Автори повідомили, як більш складні ліганди мають менше шансів позитивно взаємодіяти з випадковою мішенню. Насиченість може бути використана як описовий параметр молекулярної складності, оскільки вона дозволяє отримувати більш складні молекулярні структури за маленьке зростання молекулярної маси. Насиченість також дозволяє отримати більшу кількість ізомерів порівняно з ізомерами 2D-молекул (наприклад, піперидин проти піридинового кільця), що може охоплювати більший фрагмент хімічного простору. Збільшення характеру F_{sp^3} також може забезпечити кращу взаємодію ліганду/рецептора за рахунок встановлення під заміщень, які виходять із площини і не доступні для сплюснених sp^2 -молекул. У цьому контексті стерео визначені несплюснені молекули дають можливість отримати точні вектори виходу, необхідні для позитивної взаємодії, що підвищує вибірковість та ефективність. У той же час збільшення 3D-характеру та складності зменшить ймовірність зв'язування з певною мішенню. Про це повідомили в публікації компанії Astex у контексті скринінгу фрагментів, де автори показали менший відсоток успішних результатів для 3D-багатих

фрагментів [8].

Аналіз змін насиченості та кількості стереоцентрів під час процесу відкриття нових ліків показав, що в середньому спостерігається збільшення F_{sp3} на 31 % та збільшення кількості стереоцентрів на 21 % від початкових сполук до лікарських препаратів [9]. Аналогічно, аналіз відмов під час розробки показав, що сполуки з більш високою часткою $sp3$ мають кращі шанси стати ліками [7]. Наприклад, інгібітор Янус-кінази – Дельгоцитиніб (рис. 1.1) недавно був затверджений в Японії для лікування запальних шкірних захворювань [10].

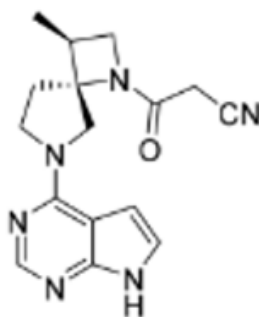


Рис. 1.1 Структурна формула Дельгоцитинібу – інгібітора Янус-кінази

При модифікації головної частини дослідники вирішили досліджувати структури з багатим 3D характером, що привело до відкриття високо $sp3$ -різноманітного інгібітора кінази.

1.2 Синтез та розробка хіральних сполук, особливості та недоліки

Синтез та дослідження зв'язку структури та активності (SAR) складних молекулярних архітектур потребує розробки синтетичних методів та ефективних підходів для регулювання стереоізомеризму та регіоізомеризму. Хіральні продукти можна отримати за допомогою асиметричного синтезу, хірального синтезу з використанням пулу хіральних компонентів або розділенням рацемічних сумішей. Швидкий розвиток методів асиметричного синтезу та технік хіральної очистки проклали шлях до комерціалізації

фундаментальних і енантімерно чистих скелетів з високим вмістом sp^3 , але вони все ще є менш представленими на комерційному ринку. Отримання чистих енантімерів на велику шкалу є складною задачею через високі витрати на хіральні каталізатори та довгі процеси очистки для отримання хірально-чистої сполуки.

Специфічність субстрату більшості асиметричних перетворень означає, що необхідно розробляти та тестувати специфічні хіральні ліганди. Розділення рацемічних сумішей зазвичай є дешевшим, але якщо небажаний енантімер не може бути рацемізований, то щонайменше половина матеріалу відкидається. Хіральний синтез з використанням пулу хіральних компонентів обмежений доступністю субстратів.

Отримання бажаного енантімера можливе за допомогою діастереомерної кристалізації (класична резольвація), кінетичної резольвації (хімічної або ферментативної), вибіркової кристалізації або хроматографічної резольвації. Структуру та абсолютну конфігурацію бажаного енантімера потрібно повністю характеризувати, що може бути нетривіальною задачею. Основні методи визначення абсолютної конфігурації, що використовуються в промисловості та наукових дослідженнях, - це рентгенівська кристалографія та метод Мошера (ЯМР), але останнім часом набуває популярності метод колової дихроїзми вібрацій (VCD), завдяки невеликій кількості зразків, необхідних для аналізу, та її доповнюваності з попередніми техніками [11].

Під час розробки діючої речовини з чистотою відносно енантімерів, необхідно підтвердити, що не відбувається зміна чистоти або відношення енантімерів протягом терміну зберігання. Крім того, для терапевтичного застосування необхідно визначити енантімерну чистоту та те, як кожен енантімер метаболізується в організмі людини [12]. У минулі десятиліття ці виклики та бурхливе розширення крос-зв'язувань як стійких синтетичних методологій сприяли використанню легкодоступних 2D молекул, ускладнюючи використання стереодефінованих будівельних блоків (BBs) в пошуках ліків.

1.3 Зміна тенденцій та перспективи розвитку

Однак останнім часом тенденція змінилася, і більше фармацевтичних компаній інвестують у поліпшення своїх внутрішніх високопродуктивних скринінгів (HTS) та фрагментних бібліотек [13]. Збільшення та поліпшення якості колекцій будівельних блоків у внутрішній лабораторії є недооціненою стратегією за словами вчених з AstraZeneca, які підкреслюють важливість сатурованих і хіральних будівельних блоків у своїй недавній публікації [14]. У зв'язку з цим, численні організації контрактного дослідження (CROs) зосередилися на розробці та оптимізації хімічних процесів для синтезу 3D-багатих бібліотек [15], зробивши ці привабливі будівельні блоки доступними для скринінгу. Прикладом є технологія енантіоселективної трансмінації заміщених піридинієвих сполук до відповідних піперидинів, розроблена групою Сяо у 2014 році (рис. 1.2) є основною технологією Liverpool ChiroChem (LCC).

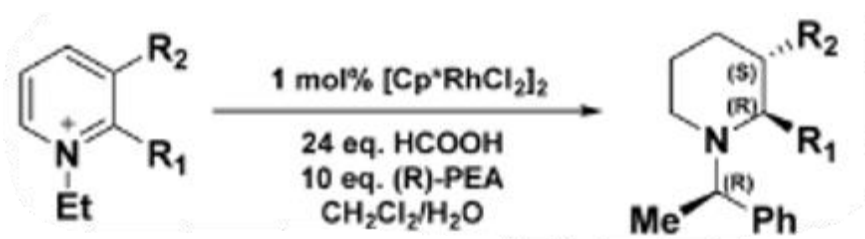


Рис. 1.2 Трансмінація 2-заміщених піридинів до піперидинів.

Незважаючи на те, що піперидини вважаються привілейованими скелетами у медичній хімії та на значний обсяг літератури щодо їх стереоселективного синтезу, пропозиція хіральних чистих, багатофункціональних нових похідних все ще є досить обмеженою. Аналогічно, останні відкриття групи Каррейри в синтезі спіроциклічних будівельних блоків лежать в основі Spirochem і різні синтетичні методи, розроблені для їх синтезу, були оглянуті в інших дослідженнях. Наявність цього популярного мотиву в медичній хімії стабільно збільшується протягом останнього десятиліття [16], а досягнення у синтезі структурно різноманітних спіроциклів проклали шлях до їх використання у програмах пошуку

лікарських засобів. Внаслідок цього, було недавно повідомлено про синтез різноманітних фрагментних бібліотек, що базуються на мотивах спіроциклів. [11]

Значною мірою було продемонстровано вплив стереохімії на різні біологічні мішені в різноманітних дослідженнях [17]. Бібліотеки, закодовані в ДНК (DEL), це набір малих молекул, схожих на ліки, які приєднуються до ДНК-міток. Кожна мітка є унікальною і надає хімічну інформацію, пов'язану з сполукою, до якої кожна мітка пов'язана. Сполуки синтезуються, починаючи з вибраних наборів будівельних блоків, які комбінуються у спосіб "змішати і поділити" для створення бібліотек, що містять мільйони або мільярди сполук. Потенційні ліки з DEL-кампаній були успішно розроблені в клінічні кандидати, такі як інгібітор кінази (Receptor Interacting Protein) 1 (RIP1) GSK2982772 [18] і інгібітор sEH (soluble epoxide hydrolase) GSK2256294 [19]. Методології, використані для синтезу сполук бібліотеки, обмежені стійкістю та розчинністю ДНК. Працюють над тим, щоб розширити діапазон хімічних реакцій, сумісних з ДНК [20], тому є необхідність розширити арсенал синтетичних інструментів для основних скелетів

Спільнота вчених, що займається пошуком нових лікарських засобів, постійно намагається забезпечити різноманітність і складність бібліотек закодованих в ДНК, збільшуючи інструментарій хімічних реакцій на ДНК. Хіміки зосереджуються на розширенні області застосування ДНК-сумісних хімічних перетворень та захисних стратегій ДНК для збереження цілісності штрих-коду ДНК. Огляд, що охоплює розробки в області ДНК-сумісних реакцій, був недавно опублікований [21]. Встановлені ДНК-сумісні перетворення вимагають наявності амінів, карбоксилних кислот / естерів, альдегідів, борних кислот / естерів, арильних галогенів, азидів та алкінів як синтетичних вузлів у вибраних ядрах. Такі методології обмежені порівняно зі звичайними органічними реакціями за стандартних умов, але кількість будівельних блоків, що доступні комерційно для таких перетворень, достатньо велика (тисячі), щоб створити бібліотеки для скринінгу з

мільярдами сполук. Багато звітів в літературі описують різні підходи до вибору ВВ для DEL технології та збільшення sp^3 частини отриманих препарат подібних сполук. Коли бібліотеку будується через ітерацію того ж самого синтетичного кроку тобто амідації [22], складність препарат подібних сполук може бути досягнута за допомогою наборів ВВ з високою різноманітністю та високою sp^3 -часткою. Таким чином, основою для різноманітності в проектуванні бібліотеки DEL є ВВ ядра та просторовий розподіл синтетичних маніпуляцій.

Останні звіти в літературі показали, як стереохімічна складність основних каркасів може бути використана для створення DELs з вищим рівнем sp^3 -багатої різноманітності каркасів. Одним з прикладів є робота Clemons, Schreiber та співавторів, які використовували 2,3-дисубститовані азетидини та пірролідини як основні каркаси для генерації відносно невеликої DEL, що складалася з трохи більше 100 000 молекул. Впровадження всіх чотирьох стереоізомерів кожного гетероциклу в вибір каркасів призвело до колекції, яка більше нагадує бібліотеки, що базуються на багатої синтезі, ніж на інших джерелах. В іншому прикладі, Santini та Young повідомили про мультиграмовий синтез 2,3-дисубститованих піперазинів та 2,6-дисубститованих піперазинів у енантімерно чистій формі для використання як основні каркаси для виробництва бібліотеки [11].

Сtereохімічна різноманітність основи та можливість ортогональної функціоналізації двох атомів азоту у піперазиновому кільці - ключ до генерації бібліотек з високою конформаційною різноманітністю. Крім того, GlaxoSmithKline (GSK) поділилися своїми принципами вибору будівельних блоків для DEL [24], де автори підкреслили важливість неплоских каркасів для збільшення покриття хімічного простору. Вчені з Pfizer запропонували інший підхід до цієї проблеми, що полягав у збільшенні покриття тривимірного хімічного простору шляхом розробки реакції формування зв'язку C-C з реагентів, помічених ДНК [25]. Дизайн та вибір початкового набору будівельних блоків є критичним для забезпечення гарних

передбачуваних фармакокінетичних характеристик бібліотечних сполук, схожих на ліки. Молекулярна маса (ММ) є найважливішим обмежуючим фактором для вибору будівельних блоків (зазвичай <200 Да) і залежить від кількості циклів, передбачених для синтезу бібліотеки. DEL найчастіше базуються на двох або трьох циклах та можуть бути збудовані лінійно або гілкоподібно [26]. Лінійні бібліотеки потребують щонайменше одного бі-функціонального будівельного блоку, тоді як гілковані бібліотеки потребують щонайменше одного три функціонального будівельного блоку (рис. 1.3).

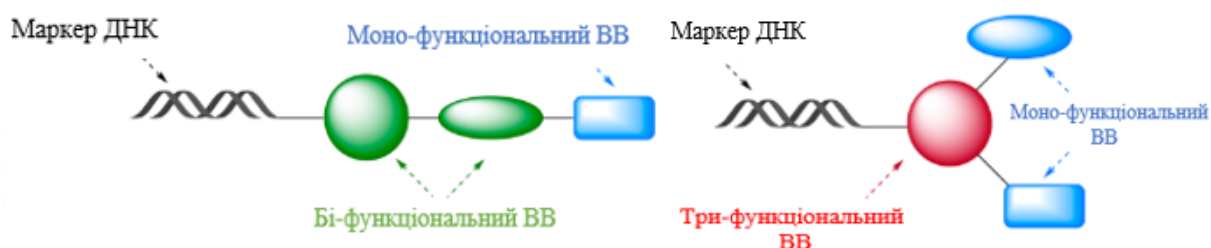


Рис. 1.3 Представлення гіллястих та лінійних DEL-сполук

Комерційна доступність будівельних блоків значно зменшується при збільшенні кількості синтетичних функціональних груп. Останнє дослідження вчених з Eli Lilly [27] щодо доступності моно-, бі- та три функціональних будівельних блоків для DEL показало, що три функціональні будівельні блоки покривають лише 2,3 % від загальної кількості. Обмеження у комерційній доступності трифункціональних будівельних блоків та різноманіття синтетичних функціональних груп впливають на дизайн DEL. Існує сильна потреба у легкому доступі до різноманітних трифункціональних сполук для використання як каркасів, що диверсифікують режим зв'язування та загальне покриття хімічного простору DEL. Важливо, щоб реактивність кожного будівельного блоку була достатньою для забезпечення високих виходів та покращення процесу очищення між циклами. Крім того, синтетичні функціональні групи в кожному будівельному блоку повинні мати ортогональну реактивність для мінімізації утворення побічних

продуктів та гарантування точності між ДНК-тегом та відповідним хімічним продуктом.

Приклади комерційно доступних бі- та трифункціональних будівельних блоків для DEL-застосування представлені (рис. 1.4).

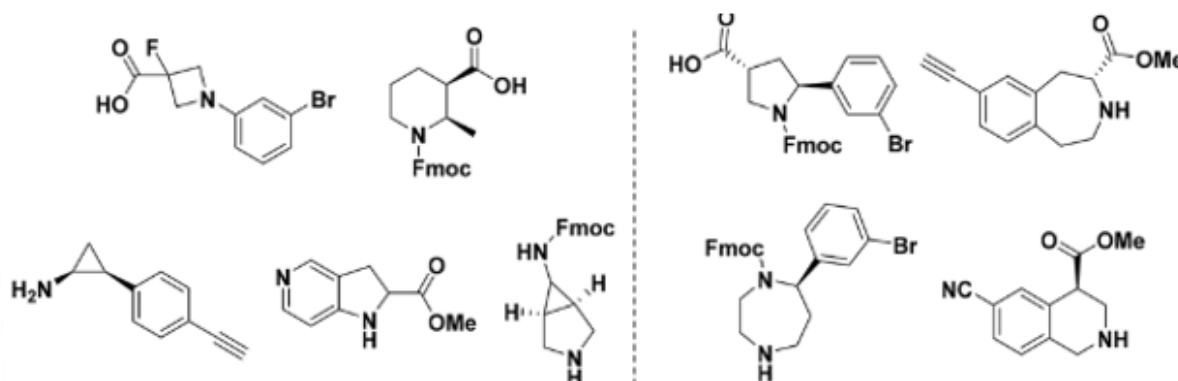


Рис. 1.4 Бі-функціональні BBs сполуки та трифункціональні BBs сполуки

Циклічні насичені N-гетероцикли є оптимальними вихідними точками для розробки бі- та трифункціональних будівельних блоків. Ендоциклічний азот може бути використаний як синтетична функціональна група, а циклічне ядро може бути прикрашене додатковими функціональними групами, щоб отримати будівельний блок низької молекулярної ваги, жорсткий та багатий на sp^3 -гібризовані атоми вуглецю. Багато провідних постачальників будівельних блоків створили колекції, які можуть бути використані в технологіях ДНК-кодованих бібліотек та використовують ці скелети. Доступ до окремих енантіомерів є фундаментальним, коли використовується технологія, що здатна генерувати мільярди сполук за допомогою стратегії поділу та комбінування, особливо коли декілька BB є хіральними. Включення обох енантіомерів у дизайн бібліотеки забезпечить повне дослідження потенційного хірального простору. Нарешті, кожен BB повинен бути доступний у грамових кількостях, щоб сприяти швидкому синтезу віртуальних топ-хітів для підтвердження їх біологічної активності.

Скринінг бібліотек фрагментів використовується для ідентифікації

молекул з низькою молекулярною масою ($MW < 300$ Да), які зв'язуються з біологічно важливими мішенями. Фрагмент-орієнтований підхід до виявлення лідерів (FBLD) має кілька переваг порівняно зі звичайним скринінгом високої пропускної здатності; середня кількість фрагментів в бібліотеці зазвичай становить кілька тисяч, порівняно зі мільйонами сполук для HTS. Техніка базується на принципі того, що низькомолекулярні сполуки можуть досліджувати ширший діапазон хімічного простору, ніж це можливо для вищих молекулярних мас.

1.4 Потенціал оптимізації

Крім того, є великий потенціал для оптимізації фрагментів за допомогою їх подальшого росту і об'єднання. На даний момент кілька сполук, отриманих з фрагмент-орієнтованого підходу, потрапили на різні стадії клінічних випробувань, а деякі з них були затверджені FDA, наприклад, Vemurafenib [28], розроблений Zelboraf та Plexxikon/Roche шляхом подальшого росту фрагментів. Не повний список методів скринінгу фрагментних бібліотек включає рентгенівську кристалографію та ЯМР, поряд з іншими біофізичними методами, такими як резонанс поверхні плазмонів (РПП), ізотермічна титраційна калориметрія (ІТК) [29], та мас-спектрометрія (мас-спектр), які є дуже чутливими і тому можуть виявляти слабкі зв'язування. ЯМР та рентгеноструктурний аналіз можуть надати структурну інформацію разом з даними про зв'язування, тим самим полегшуючи оптимізацію зв'язувальних фрагментів (дизайн на основі структури) [11].

Пропускна здатність методів, таких як РПП, також швидко збільшується, що дозволяє скринінгувати більші бібліотеки фрагментів [30] з кращою глибиною та широтою фармакофорної різноманітності. Існують певні виклики, пов'язані з FBLD. По-перше, потрібні дуже чутливі методи для виявлення зв'язування в мілімолярному діапазоні. Фрагменти, які зв'язуються з низькою афіністю (зазвичай з потужностями у мілімолярному

діапазоні), потребують оптимізації, але завдяки безлічі можливостей для розширення фрагментів та креативності лікарських хіміків, майже завжди можливо отримати лідери з потужностями в наномолярному діапазоні з мілімолярних фрагментів [31].

Фрагменти повинні бути розчинними високих концентраціях для скринінгу; тому вимірювання розчинності у воді та/або диметилсульфоксиді (DMSO) є додатковою цінністю для бібліотек фрагментів. Також потрібно враховувати можливість агрегації фрагментів при високих концентраціях, оскільки це може призвести до помилкових негативних результатів [32]. Незважаючи на низьке зв'язування, фрагменти часто мають високу ефективність ліганду (вільна енергія на важкий атом) порівняно з HTS зразками, подібними до лідера та лікарсько-подібними, що є корисним для наступної оптимізації. Незважаючи на те, що принципи проектування фрагментної бібліотеки сильно залежать від біофізичного методу скринінгу, можна знайти деякі загальні особливості: різноманітність, хімічно розширювані фрагменти, наявність матеріалів для підтвердження попадань, доступ до структурно пов'язаних аналогів та виключення небажаних функціональностей (пан-ассаїнтерферуючих сполук (PAINS) або функціональностей, які можуть реагувати з цільовим білком). Молекулярна складність фрагментів повинна бути ретельно модульована. Ймовірність того, що ліганд підійде до мішені, зменшується зі збільшенням складності ліганду [33], але деякий рівень складності потрібен для досягнення певного зв'язування та задовільного дослідження хімічного простору. Відомо, що хоча частка виявлення фрагментів є високою, зв'язування зазвичай слабке; тому складність фрагменту можна зменшувати, лише якщо зв'язування все ще виявляється. Збільшення кількості фрагментів різної форми (тобто відходження від рівних, sp^2 -багатих сполук) може бути методом введення складності та різноманітності в бібліотеки фрагментів та дослідження нових областей хімічного простору. Вищий рівень різноманітності форми був пов'язаний з більш широким спектром біологічної активності та, отже, більш

високою можливістю зв'язатися з викликаючими складність мішенями [34].

Останній дослід з групи О'Брайена [35] описує проектування та синтез малої колекції фрагментів, які можна використовувати в додаток до існуючих бібліотек для покращення різноманітності та тривимірності. Ця колекція показує, як прості похідні привілейованих скелетів дисубституовані піперидини та пірролідини в цьому конкретному випадку, можуть збільшити формову різноманітність існуючих комерційних бібліотек та досліджувати менш представлені області хімічного простору.

Останні звіти з Університету Сассексу в співпраці з Photodiversity та Abbvie [36] показали, як ретельно розроблені фрагменти, що характеризуються стереовизначеною гетероциклічною насиченою основою, прикрашеною різноманітним діапазоном фармакофорів, можуть ефективно взірцювати хімічний простір, одночасно зберігаючи бажані функції для програм пошуку ліків, такі як висока розчинність, 3D форма, високий відсоток sp^3 та низька кількість обертальних зв'язків.

Дизайн фрагментної бібліотеки повинен бути зосереджений на балансі простоти, новизни та різноманітності. Включення аннелюваних, спіро- та місткованих сполук до нових варіантів основних каркасів на основі піперидину та пірролідину забезпечить низьку кількість обертальних зв'язків та бажаний sp^3 -характер для оптимальних фізико-хімічних властивостей. Просторовий розподіл векторів виходу та фармакофорна різноманітність повинні бути максимізовані для покращення ймовірності позитивних взаємодій з мішенню. Розроблена диверсифікація синтетичних груп, поєднана зі стереовизначеними структурами, дозволяє зростати/зливати фрагменти з певною геометрією. Набори фрагментів, такі як ці, можуть бути використані як колекція, збагачена sp^3 -характером, щоб додати цінності та різноманітності будь-якій існуючій фрагментній бібліотеці. Оцінка впливу та важливості фрагментних бібліотек з високим F_{sp^3} та молекулярною складністю, що мають багатовимірну структуру, була недавно проведена [37].

Нещодавно викликано сумніви щодо важливості новизни при створенні фрагментних бібліотек, звернувши увагу на різноманітність. Було показано, як різні компанії по збору фрагментів для прямого дизайну лікарських засобів приводять до вибору дуже схожих (або навіть ідентичних) фрагментів для різних біологічних мішеней. Навіть коли спосіб зв'язування однаковий, кожна група продовжує розробку фрагменту по-своєму, що призводить до унікальних сполук-прототипів без перекриття інтелектуальної власності. Ці приклади ілюструють, як вибірковість і потужність можуть виникнути з використанням загальних, проміскових фрагментів [11].

Ми вважаємо, що більший акцент на різноманітні фармакофорів та потенційних векторах росту фрагментів максимізує можливості їх розширення. Нові синтетичні стратегії можуть відігравати важливу роль у розробці сполук, схожих на відбіркові зразки, на основі фрагментів. Наприклад, розробка методологій активації C-H зв'язків може полегшити функціоналізацію фрагментів у специфічних напрямках, ще недоступних. Вирішення складнощів балансування між складністю та характером Fsp3 дозволить отримати бібліотеки фрагментів з задовільним рівнем вибірковості та розвиваємості.

HTS – це метод, який використовується у відкритті ліків і дозволяє тестувати мільйони хімічних речовин на окремі білки (або родину пов'язаних білків на основі мети) або клітинні системи (на основі фенотипу), щоб виявити біологічно важливі молекули. Основною метою є ідентифікація сполук, схожих на відбіркові зразки, які можуть бути подальшим чином оптимізовані. Оскільки хімічний простір є практично нескінченним, проектування, синтез та підтримка бібліотек речовин потребує значних ресурсів та постійного оновлення, щоб забезпечити конкурентоспроможність та новизну [38].

Бібліотеки HTS зазвичай проектуються таким чином, щоб містити значну структурну різноманітність, навіть якщо кілька прикладів того ж самого каркасу корисно для виявлення реальних попадань, оскільки

ймовірніше мати реальні або підтвержені попадання, коли попадання виникають з різних сполук, що містять однакові каркаси. Орієнтовані на цільовий бібліотеки є збіркою сполук, спеціально розроблених для певної мети (або родини). Було повідомлено, що спрямовані бібліотеки можуть значно збільшити кількість попадань [11].

Існує різні підходи до проектування цільових бібліотек для скринінгу. Якщо доступна кристалічна структура цільового білка (або гомологічного), відповідну бібліотеку для скринінгу можна побудувати з підходу на основі структури шляхом докінгу наборів сполук у активну область білка. Інший підхід полягає в проектуванні спрямованої бібліотеки для скринінгу з інформації, отриманої від відомих зв'язувальників. Для деяких родин генів (кінази, рецептори зв'язані з G-білком (GPCR) тощо) існує сотні відомих активних сполук (підхід на основі лігандів). Компанія Bayer недавно оновила свою внутрішню бібліотеку HTS, додавши 500000 нових сполук. У результаті опублікованої роботи було описано їхній підхід до нових та високо привабливих структур-прекурсорів [39]. Оскільки їхня попередня бібліотека була спрямована на молекули, що містять багато sp^2 -атомів, що походять від плоских гетеро-ароматичних скелетів (середнє значення $F_{sp^3} \approx 0,3$), вони встановили як ціль для нового набору сполук $F_{sp^3} > 0,4$, щоб збільшити різноманітність за рахунок введення насичених та 3D-подібних молекул. Це покращення їхньої бібліотеки показало позитивний вплив на їхні нові скринінги. Ідентифікацію / розширення потенційних прекурсорів також можна прискорити за допомогою новітніх методів обчислювального скринінгу.

Ключовим чинником успіху віртуального скринінгу є якість віртуальних бібліотек. Віртуальні бібліотеки (VLs) можуть бути розподілені на чотири категорії: (a) внутрішні колекції; (b) колекції від хімічних постачальників; (c) громадські колекції, та (d) колекції сполук, які теоретично існують, а скринінговий потік був недавно переглянутий [40]. Останні обчислювальні досягнення дозволили значно покращити якість та

розмір віртуальних бібліотек, які можуть бути проскриньковані. Приклади бібліотек, подібних до провідних, для віртуального скринінгу від комерційних продавців включають базу даних REAL від Enamine, Ultimate від Mcule, Galaxi від WuXi, та 3Discovery від LCC [11]. Циклічні аміни, що відповідають обмеженням Ro3, можуть бути стратегічно декоровані, щоб отримати доступ до 3D-хімічного простору, схожого на провідний, за один крок. Схематичне зображення провідних сполук, отриманих з гетероциклічного скелета. Стосовно VLs від хімічних продавців, будь-який віртуальний хіт з колекцій мусить бути експериментально підтверджено, тому є великою перевагою скринінгу VLs, складених з речовин, які можуть бути швидко синтезовані з власних основних складників та реагентів. Щоб забезпечити доставку таких хімічних сполук у розумний строк та за ціною, усталений комерційний модель базується на безкоштовному доступі до скринінгу та підтвердженні хітів на замовлення. Останні літературні джерела висвітлюють вплив хіральності в віртуальному скринінгу. Цікаво, що підхід віртуального скринінгу на основі енантіомерів був використаний співробітниками [41] для ідентифікації біоактивних сполук до людської AChE, тоді як загальний огляд важливості абсолютної стереохімії в віртуальному скринінгу був опублікований в іншому місці [42, 43]. Розробка нових інструментів для генерації та скринінгу 3D структур також допоможе в цьому процесі. Розвиток нових інструментів для генерації та скринінгу 3D-структур полегшить раціональний дизайн та допоможе у початковій фазі відкриття та оптимізації таких складних молекул.

Оскільки переваги FBLD, про які йшлося в попередньому розділі, очевидні, скринінг електрофільних фрагментів набув моменту як альтернативна методологія для генерації нових хімічних зондів та валідації нових біологічних мішеней [44, 45].

У 2017 році група Краватта представила платформу для виконання FBLD безпосередньо в людських клітинах, поєднуючи бібліотеку повністю функціоналізованих фрагментних зондів (FFF) з кількісною хімічною

протеомікою [46] для скринінгу та підтвердження долі людської протеоми, яку можуть націлювати малі молекули. Недоліком цього революційного підходу є те, що різні фрагменти мають різні фізико-хімічні властивості та потенціал зв'язування з білками, що може змінювати залежність між структурою та активністю. Геніальним рішенням стала ідея використання енантіопроб, пар FFF, які відрізняються лише абсолютною конфігурацією. Було ідентифіковано численні стереоселективні взаємодії між білками та фрагментами в неприбілесний спосіб через широкий спектр класів білків [47]. Наразі, опублікований набір енантіопроб комерціалізується Sigma-Aldrich [48], і ця технологія є основою для Vividion Therapeutics та Jnana, біотехнологічних компаній для відкриття та розробки маломолекулярних ліків.

Хоча було використано невеликий набір енантіопроб вісім пар (рис. 1.5), значна частина білкових мішеней виявила стереоселективні взаємодії. Очевидно, як обмежений набір енантіопроб може призвести до недостатнього вибірки кількості людських білків, які можуть взаємодіяти стереоселективно з маленькими молекулами. Тому майбутні розробки повинні бути спрямовані на розширення та різноманітність бібліотеки енантіопроб.

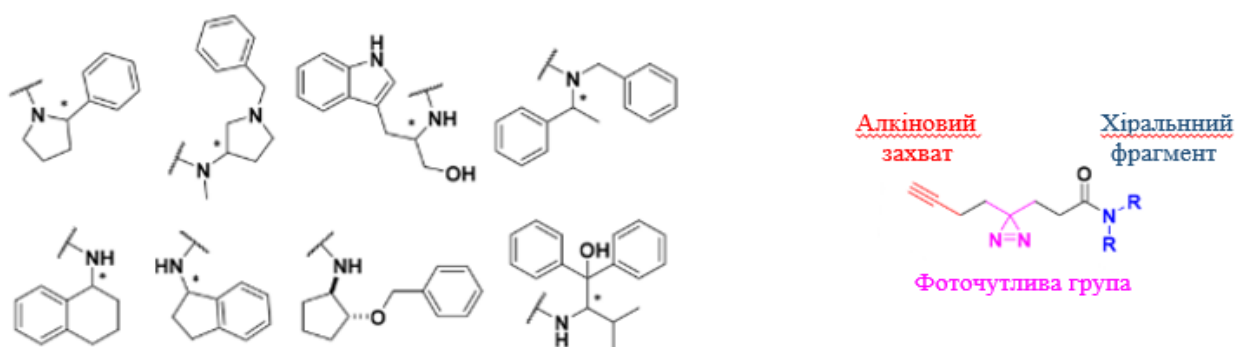


Рис. 1.5 Структури енантіомерів, що використовуються групою Кравата

Після опромінення фоточутливий тег може ковалентно зв'язуватися з білками та виявляти слабкі реверсібельні взаємодії між фрагментом та мішенню. Нещодавно, декілька постачальників[49] розробили нові реагенти

для фотореактивної перехресної зв'язки з відмінними синтетичними ручками, а переваги використання діазиринів були оглянуті в інших дослідженнях [11]. Фотоафінна міткація діазирином біомолекул широко визнана як потужний метод для вирішення складних аспектів виявлення мішені ліків, таких як ідентифікація мішені [50]. Протягом останніх десятиліть складність викликів, пов'язаних із синтезом та характеристикацією стереовизначених сполук, обмежила їх використання в медичній хімії. Хоча наразі належна кількість технологій розвивається для розробки нових ліків, однак, безумовно, потреба в високо- F_{sp3} , 3D, багатофункціональних сполуках поширена в усій спільноті в області відкриття препаратів. Хімічні CROs реагують, збільшуючи різноманітність та складність своїх бібліотек VBs, але це приносить додаткові виклики для їх очищення та характеристики, обмежуючи кількість таких сполук, що доступні на комерційній основі в масштабах грамів та з розумними лід-таймами. Коли наявні стереовизначені сполуки, пропозиція стереочистих форм кардинально зменшується. Наприклад, Merk (Sigma-Aldrich) має 9751 гетероциклічний будівельний блок, з яких лише 245 є стереочистими [51]. З моменту публікації фундаментальної статті Лаверінга, багато уваги приділяється створенню тризначних бібліотек для екранування з 3D-характеристиками. Недавні досягнення в галузях хімічного синтезу, таких як фотохімія, електрохімія та біокаталіз, прокладають шлях до збільшення кількості стереовизначених фрагментів та блоків для будівництва в ринку. Хіральність є важливою властивістю молекул для специфічних взаємодій з біологічною мішенню, і її використання у різних підходах для ідентифікації потенційних зондів вже обговорювалося. Зростаюча кількість та комерційна доступність на мультиграмовому рівні різноманітних, стереовизначених, boggy-rich сполук і легший доступ до їх аналогів створять основу для покращення існуючих бібліотек для технологій екранування. Передбачається, що широкий доступ до хіральних чистих блоків для побудови і більший вибір синтетичних обробок і / або функціональності відповідатимуть вимогам сучасної медичної

хімії і дозволять розробляти бібліотеки для екранування з оптимальними фізико-хімічними властивостями та, в кінцевому рахунку, розробляти покращені препарати. Розробка нових енантімерно чистих бі- та трифункціоналізованих каркасів підтримає розробку та різноманітність (віртуальних) бібліотек для екранування та дозволить краще охоплювати хімічний простір.

Висновки до розділу 1

1. Проведено аналіз і систематизацію сучасної наукової літератури, що присвячена хіральному сполукам, їх синтезу та застосуванню при розробці нових лікарських засобів.
2. Аналіз доводить перспективність використання асиметричних молекул для створення нових та більш ефективних лікарських засобів.

РОЗДІЛ 2. АНАЛІЗ ЗМІСТУ ЄВРОПЕЙСЬКОЇ ФАРМАКОПЕЇ 10.0 В АСПЕКТІ ХІРАЛЬНОСТІ МОЛЕКУЛ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Для виявлення кількісного співвідношення між хіральними та ахіральними молекулами лікарських засобів, що застосовуються в сучасній медичній практиці, було проведено аналіз змісту томів II та III Європейської фармакопеї 10.0 (ЄФ), яка є чинною на момент проведення дослідження (рис. 2.1).

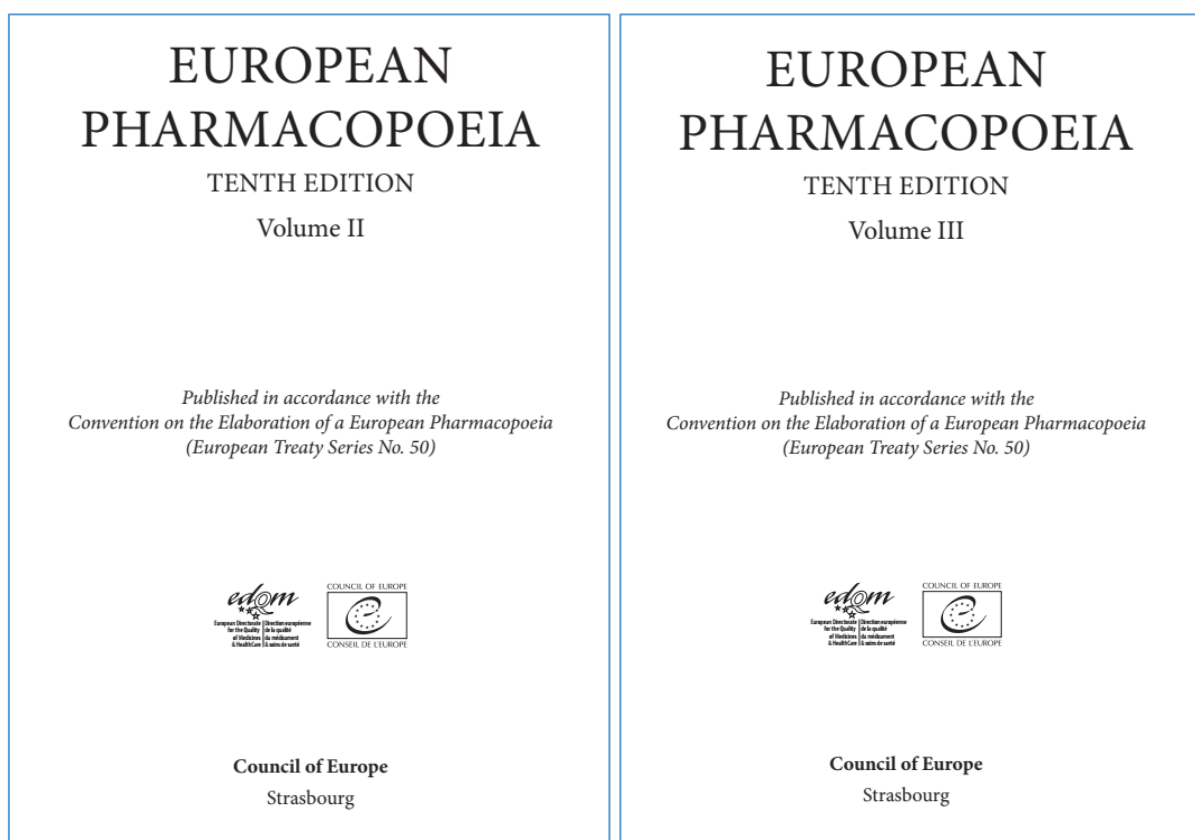


Рис. 2.1 Титульні аркуші томів II та III ЄФ 10.0 [52]

Вибір для аналізу саме ЄФ, а не Державної фармакопеї України (ДФУ), обґрунтовано декількома причинами. По перше, Європейська фармакопея сьогодні є єдиним європейським еталоном якості лікарських засобів, що має глобальний вплив. Тексти, опубліковані на її сторінках, є публічним, юридично обов'язковим стандартом у 38 країнах-членах та Європейському Союзі (ЄС), які підписали Конвенцію про розробку Європейської фармакопеї. В цьому переліку країн Україна вже не один

десяток років. За останні роки Європейська фармакопейна спільнота продовжувала зростати, приєднавшись до Конвенції у 2017 році, а також до неї приєдналися 3 нові держави-спостерігачі (Індія та Японія у 2016 році та Республіка Узбекистан у 2018 році), що наочно ілюструє незмінну привабливість та динамізм Європейської фармакопеї. Той факт, що сьогодні 6 європейських країн, 22 неєвропейські країни, Тайванська адміністрація з контролю за продуктами і ліками Міністерства охорони здоров'я і соціального забезпечення (TFDA) і Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) є спостерігачами, свідчить про те, що Європейська фармакопея служить не тільки здоров'ю кількох сотень мільйонів європейських громадян, а й має вплив у всьому світі [52]. По-друге, ДФУ повністю гармонізована з ЄФ, але містить набагато менше монографій на лікарські субстанції, отже не дає повної уяви щодо всього різноманіття лікарських субстанцій.

10-е видання Європейської фармакопеї містить 2792 тексти, серед яких 1719 – монографії на лікарські субстанції. Саме монографії на лікарські субстанції стали об'єктами дослідження.

При аналізі монографій лікарські субстанції класифікували за ознакою наявності центру асиметрії на хіральні та ахіральні. При цьому аналіз саме фармакопейної монографії дозволяє достеменно виявити природу сполуки, оскільки різноманітні реєстри не завжди дають повну інформацію щодо особливостей хімічної будови молекули (рис. 2.2). До того ж, у складних випадках молекул з багатьма асиметричними атомами аналіз монографії дозволяє уточнити інформацію щодо хімічної будови молекули субстанції з огляду на фармакопейні методи та показники, які застосовуються для ідентифікації та встановлення чистоти оптично активної субстанції. Це може бути або питоме оптичне обертання, або енантіомерна чистота (рис. 2.3).

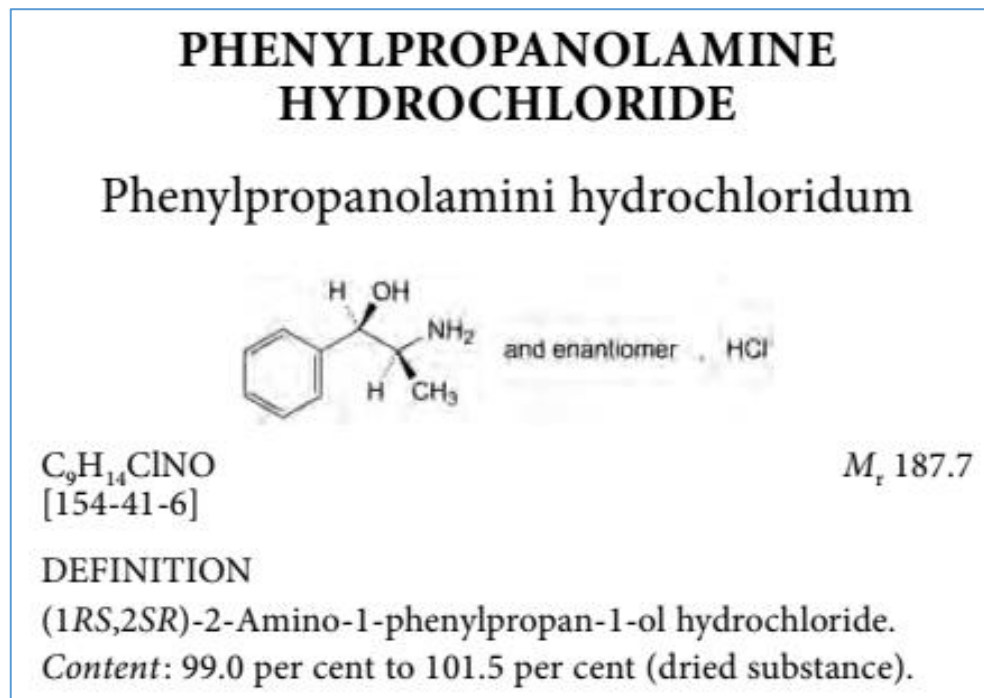


Рис. 2.2 Приклад вичерпності інформації щодо хімічної будови та конфігурації молекули лікарської субстанції [52]

TESTS

Specific optical rotation (2.2.7): – 98 to – 94 (dried substance).

Dissolve 1.000 g in *ethanol* (96 per cent) R and dilute to 50.0 mL with the same solvent.

або

Enantiomeric purity. Liquid chromatography (2.2.29).

Test solution. Dissolve 6 mg of the substance to be examined in 5 mL of *anhydrous ethanol* R and dilute to 20.0 mL with the mobile phase.

Reference solution (a). Dissolve 2 mg of *pramipexole impurity D CRS* in the mobile phase and dilute to 10 mL with the mobile phase. To 1 mL of this solution add 1 mL of the test solution and dilute to 20 mL with the mobile phase.

Reference solution (b). Dilute 1.0 mL of the test solution to 20.0 mL with the mobile phase. Dilute 1.0 mL of this solution to 10.0 mL with the mobile phase.

Рис. 2.3 Приклади методів встановлення чистоти оптично активних субстанцій згідно з ЄФ [52]

Хіральні молекули з урахуванням кількості центрів асиметрії поділяли на молекули з одним асиметричним атомом в структурі (утворюють тільки пару енантіомерів) та молекули з двома та більше центрами асиметрії (можуть мати 2^n діастереомерів, де n – кількість асиметричних атомів).

В залежності від хімічного складу субстанції, яка застосовується в медичній практиці, хіральні субстанції поділяли на такі, що впроваджено у вигляді чистих енантіомерів або діастереомерів, та суміші окремо енантіомерів (рацемати) та діастереомерів (епімерів, аномерів, енантіомерів).

Після детальної класифікації та аналізу обраховували відсоткове співвідношення різних типів субстанцій у складі ЄФ 10.0.

Згідно з одержаними результатами аналізу монографій, серед 1719 лікарських субстанцій, що внесено до ЄФ, розподіл виглядає таким чином, як показано в табл. 2.1.

Таблиця 2.1

Розподіл лікарських субстанцій в аспекті їхньої хіральності та енантіомерної чистоти

Група речовин	Кількість монографій
Ахіральні молекули	968
Хіральні молекули	751
Всього	1719

На рис. 2.4 показано відсотковий розподіл монографій на хіральні/ахіральні субстанції відповідно до змісту ЄФ. Як можна бачити, серед монографій на лікарські субстанції, що внесено до ЄФ 10.0, 56 % складають монографії на ахіральні речовини, 44 % – на асиметричні молекули. Слід відмітити, що отримані результати відрізняються від літературних даних щодо співвідношення комерціалізованих субстанцій [53]. Згідно з ними, майже 56 % фармацевтичних препаратів, що продаються і використовуються в терапії, є хіральними сполуками.

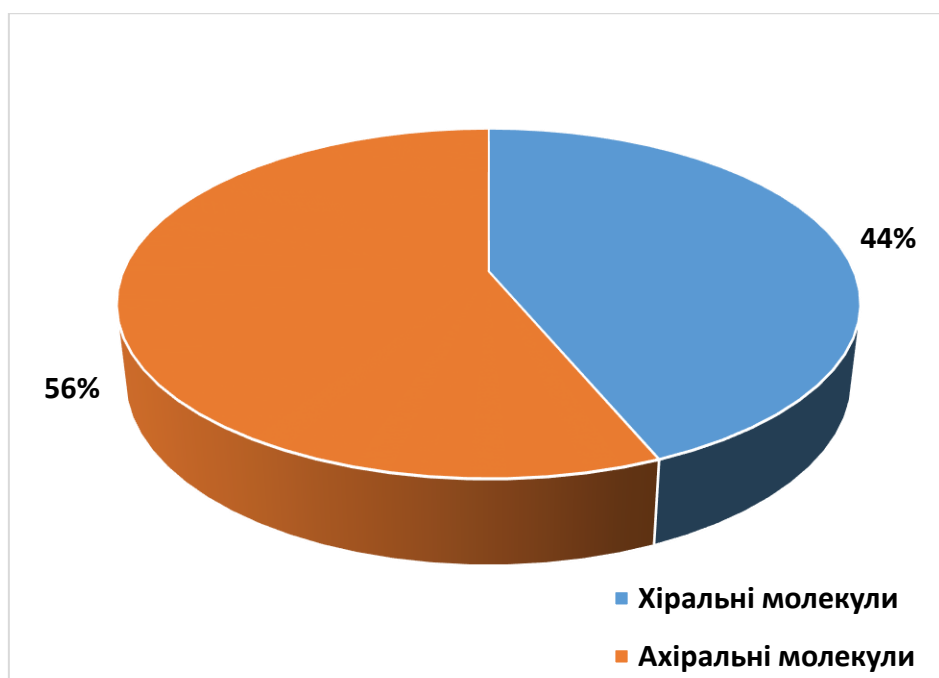


Рис. 2.4 Відсотковий розподіл монографій хіральних та ахіральних молекул лікарських речовин

Тобто, при порівнянні відсоткового співвідношення хіральних субстанцій, наявних у ЄФ, та комерціалізованих, маємо симетричну ситуацію. Це свідчить на користь того факту, що хіральні субстанції краще комерціалізуються та мають довший життєвий цикл [53].

У таблиці 2.2 наведено розподіл монографій ЄФ на субстанції відповідно до кількості центрів асиметрії у молекулі та енантіомерної чистоти.

Таблиця 2.2

Розподіл лікарських субстанцій відповідно до кількості центрів асиметрії у молекулі та енантіомерної чистоти

Група речовин	Кількість монографій
Чисті енантіомери	96
Рацемічні суміші	223
Чисті діастереомери	416
Суміші діастереомерів	16
Всього	751

У відсотковому співвідношенні розподіл відповідно до кількості центрів асиметрії у молекулі та енантіомерної чистоти виглядає наступним чином, як показано на рис. 2.5.

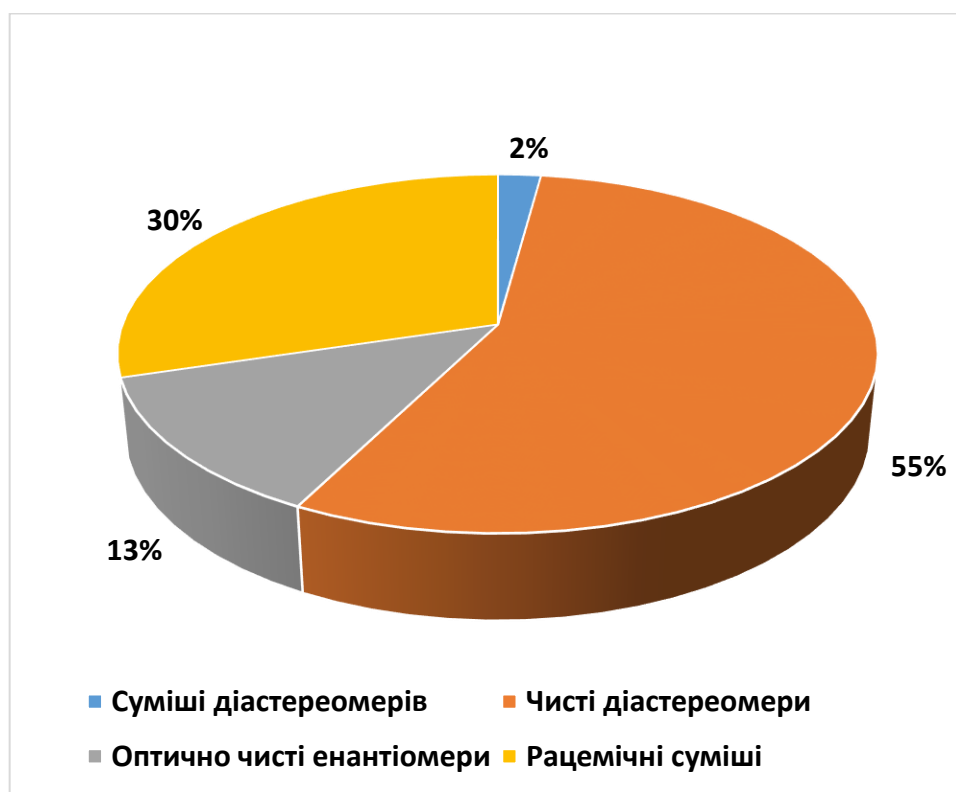


Рис. 2.5 Відсотковий розподіл монографій лікарських речовин відповідно до кількості центрів асиметрії у молекулі та енантіомерної чистоти

Найбільший відсоток (55 %) належить чистим діастереомерам, що можна пояснити тим, що як правило такі субстанції є природними сполуками або їх напівсинтетичними аналогами. В такому випадку, незалежно від кількості хіральних центрів, відповідна стереоконфігурація формується біосинтетично, що суттєво обмежує утворення великої кількості діастереомерів. Застосування в якості субстанцій сумішей діастереомерів складає всього 2 %.

Більш цікавими є результати аналізу відсоткового співвідношення між рацемічними сумішами та оптично чистими енантіомерами (рис. 2.6).

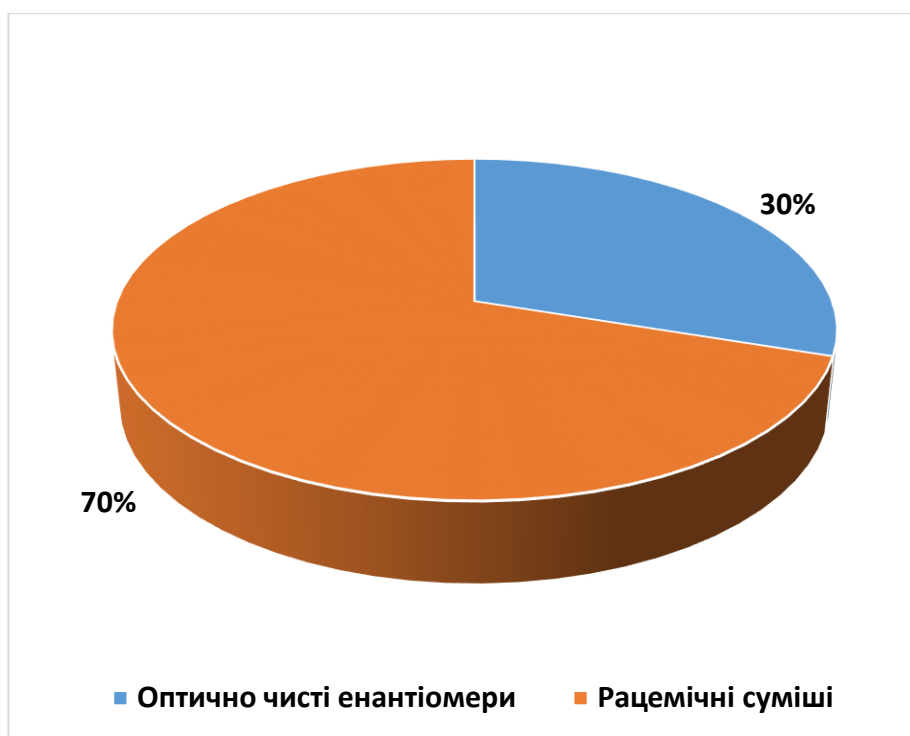


Рис. 2.6 Відсотковий розподіл монографій на рацемічні суміші та оптично чисті енантіомери

Як показує аналіз, тільки 30 % речовин з одним центром асиметрії складають такі, що впроваджено у вигляді оптично чистих енантіомерів. Доречи, серед них є певна кількість таких, що є результатом «хірального перемикання».

В останні два десятиліття, окрім впровадження в терапію нових чистих енантіомерів, відбулася переоцінка деяких «старих» рацематів з метою їх заміни на чисті енантіомери. Таким чином, до кінця 1990-х – початку 2000-х років все більш помітним став процес «хірального перемикання», під яким розуміють заміну хірального препарату, що використовується у формі рацемату, на його енантіомер, причому найважливішою вимогою для хірального перемикання є зміна статусу хіральності. Явище «хірального перемикання» призвело до того, що на фармацевтичному ринку з'явилися препарати, доступні одночасно у формі чистих енантіомерів і рацематів [53].

Слід відмітити, що згідно з літературними даними, 88 % хіральних лікарських препаратів застосовуються у вигляді рацематів [53]. Різницю у даних щодо наявних в ЄФ та комерціалізованих рацемічних сумішей можна

пояснити тим, що впровадження оптично чистого енантіомера або «хіральне перемикання» потребують більших капіталовкладень від виробників.

Таким чином, аналіз змісту монографій на лікарські субстанції, що включено до ЄФ 10.0, та порівняння отриманих результатів з літературними даними щодо комерціалізації хіральних сполук дозволили сформулювати наступні висновки:

1. При меншій відсотковій кількості наявних в ЄФ хіральних субстанцій (44 %), вони набагато краще комерціалізуються (56 %).

2. При більшій відсотковій кількості наявних в ЄФ оптично чистих субстанцій (30 %), вони набагато гірше комерціалізуються (12 %).

Одержані результати дозволяють виявити недостатню увагу як виробників, так і кінцевих споживачів лікарських препаратів до окресленої проблеми. Якщо з боку виробників це може бути пояснено небажанням вкладати додаткові кошти у впровадження оптично чистої субстанції або «хіральне перемикання», то увагу лікарів та пацієнтів до наявності на ринку енантіомерно чистих лікарських засобів потрібно привертати в першу чергу інформуванням.

Висновки до розділу 2

1. Проаналізовано зміст Європейської фармакопеї 10.0 в аспекті хіральності субстанцій, що до неї включено.

2. Показано, що з 1719 монографій на лікарські субстанції 751 (44 %) складають монографії на хіральні субстанції. Аналіз монографій на лікарські субстанції з одним хіральним центром показав, що 70 % відсотків з них – рацемічні суміші.

3. Порівняльний аналіз одержаних результатів з літературними даними щодо комерціалізації хіральних речовин показав, що при меншій відсотковій кількості наявних в ЄФ хіральних субстанцій (44 %), вони набагато краще комерціалізуються (56 %). При більшій відсотковій кількості наявних в ЄФ оптично чистих субстанцій (30 %), вони набагато гірше комерціалізовані (12 %).

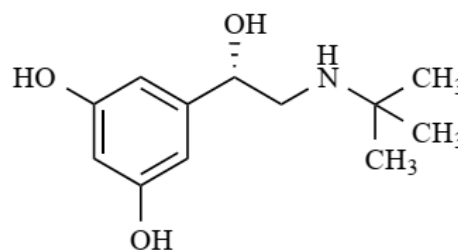
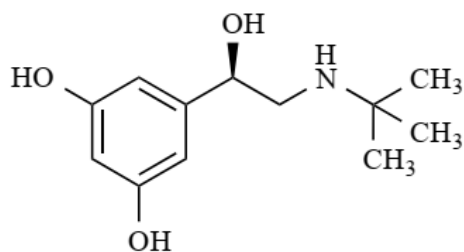
РОЗДІЛ 3. АНАЛІЗ ОКРЕМИХ ПРИКЛАДІВ ВПЛИВУ ХІРАЛЬНОСТІ МОЛЕКУЛ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА ЇХ ФАРМАКОДИНАМІКУ, ФАРМАКОКІНЕТИКУ ТА ТОКСИЧНІСТЬ

Місця зв'язування ліків, такі як білкові рецептори, що взаємодіють зі стереохімічними препаратами, мають різні результати з огляду на фармакокінетичні та фармакодинамічні характеристики через наявність двох енантіомерів [54]. З них енантіомер вважається активним, в той час як його антипод дистомер є відносно менш активним. Після ретельного вивчення стереоселективності було прийнято кілька методів розділення енантіомерів з точки зору їхніх переваг і витрат. Ці методи поділу включають механічні, біохімічні, кристалізаційні та хроматографічні процеси. Основна класифікація хіральних лікарських засобів, заснована на фармакологічному профілі, виглядає наступним чином:

- 1) енантіомери з однаковими якісними та кількісними властивостями;
- 2) енантіомери з різними кількісними властивостями;
- 3) енантіомери з різними якісними властивостями.

Нами проаналізовано окремі приклади впливу хіральності молекул лікарських засобів на їх фармакодинаміку, фармакокінетику та токсичність.

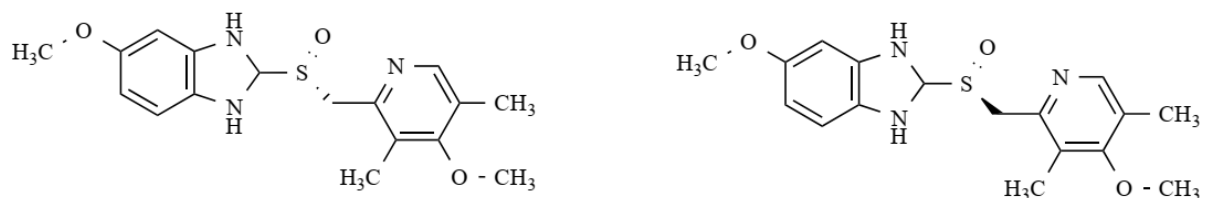
Тербуталін



Тербуталін – селективний β_2 -адренергічний стимулятор для лікування бронхіальної астми та пов'язаних з нею станів [55]. (+)-Тербуталін відповідає за процес елімінації, тоді як (-)-тербуталін має відносно добрі характеристики абсорбції. Оцінка рацематів та обох енантіомерів тербуталіну була проведена у шести здорових добровольців при

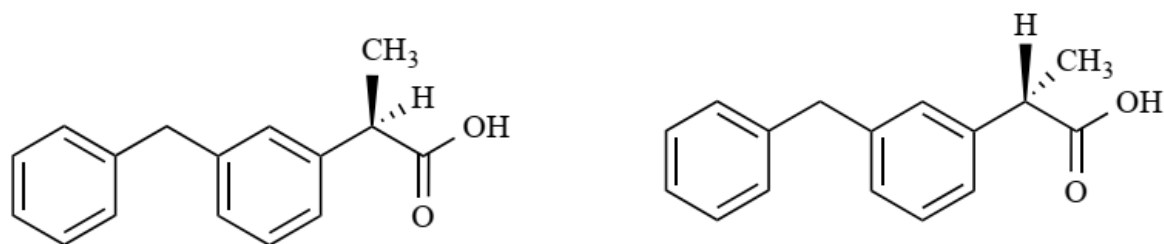
внутрішньовенному та пероральному введенні. Системний кліренс (+)-тербуталіну та (-)-тербуталіну становив 0,19 л/год/кг та 0,13 л/год/кг відповідно, тоді як для рацематів значення становило 0,2 л/год/кг. Нирковий кліренс для (+) та (-) енантіомерів становив 0,15 л/год/кг та 0,11 л/год/кг відповідно, тоді як для рацематів – 0,15 л/год/кг. Об'єм розподілу виявився однаковим як для енантіомерів, так і для рацематів, тобто 1,9 л/кг. Крім того, біодоступність для (-)-тербуталіну та рацемату була ідентичною, тобто 14,8 %, тоді як для (+)-тербуталіну вона становила 7,5 %. Причиною різниці в біодоступності була різниця в абсорбційних властивостях енантіомерів. Бронхолітична властивість синтетичних агоністів β -адренорецепторів залишалася переважно за R-енантіомером (евтомером), який був детально вивчений для тербуталіну. Крім того, R-тербуталін має більшу здатність збільшувати частоту відкриття Ca^{++} залежних K^+ каналів (ВКСа-каналів) порівняно з S-тербуталіном, що суттєво впливає на бронхолітичну властивість тербуталіну [55].

Омепразол



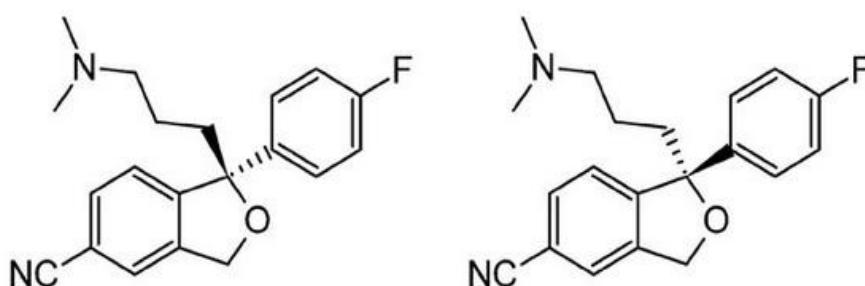
Омепразол застосовується для лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби, виразкової хвороби та синдрому Золлінгера-Еллісона [56]. Пік концентрації в сироватці крові, отриманий при пероральному прийомі рацемічної суміші омепразолу або R-омепразолу, був меншим, ніж у S-омепразолу. Кількість препарату, яка досягає системного кровообігу при прийомі 20 мг омепразолу, є меншою, ніж при прийомі 20 мг S-омепразолу. Виявлено, що плазмова концентрація S-омепразолу на 80 % більша, ніж у рацемічної суміші омепразолу. Крім того, S-омепразол відповідає за підтримання внутрішньошлункового рівня рН. Це пояснюється його нечутливістю до ферменту цитохрому P450 2C19 [56].

Кетопрофен



Хімічно кетопрофен відомий як 2-(3-бензоїлфеніл)-пропіонова кислота [57]. Його енантіомер R-кетопрофен виявився неактивним, тоді як S-кетопрофен доступний в активній формі. R-енантіомер є хімічно кислим за своєю природою, тому він відповідає за подразнення шлунково-кишкового тракту. Площа під кривою була приблизно втричі меншою для R-енантіомера порівняно з S-енантіомером, який був виявлений у пацієнтів похилого віку з артритом, тоді як у молодих здорових людей та пацієнтів з артритом різницю в плазмових концентраціях енантіомерів кетопрофену не виявлено. S-енантіомер має потужну анальгетичну та жарознижувальну терапевтичну активність. Крім того, він інгібує циклооксигеназу, тим самим пригнічуючи біосинтез простагландинів. Також було доведено, що спорідненість до сироваткового альбуміну людини була вищою для R-кетопрофену порівняно з його антиподом [57].

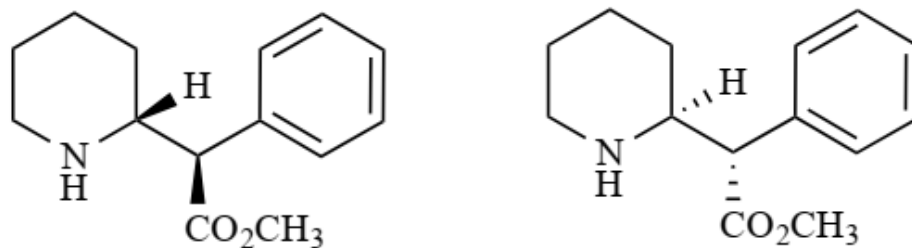
Циталопрам



Циталопрам є інгібітором зворотного захоплення серотоніну [58]. Його терапевтичне застосування полягає в лікуванні пацієнтів, які страждають на депресію, тривогу, посттравматичний стресовий розлад, а також у полегшенні симптомів при хворобі Альцгеймера. S-енантіомер відповідає за пригнічення зворотного захоплення серотоніну, тоді як R-

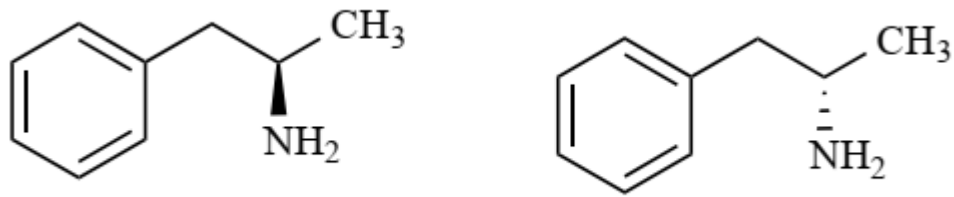
енантиомер викликає антагоністичну дію до S-енантиомера. Крім того, терапевтичний ефект S-циталопраму значно вищий, ніж у рацемічної суміші циталопраму [59]. Така різниця в ефективності пояснюється наявністю у складі рацемату R-циталопраму, який є значно менш потужним, ніж його антипод, і пригнічує активність S-циталопраму. Встановлено, що S-циталопрам у 30 разів потужніший за R-циталопрам. Оцінка, проведена шляхом введення рацемату циталопраму, показала, що концентрація S-енантиомеру в плазмі крові була нижчою, ніж концентрація R-енантиомеру. Уявна швидкість метаболічного кліренсу для R-енантиомеру виявила відмінності у чоловіків і жінок на рівні $10,59 \pm 2,41$ л/год/кг і $7,25 \pm 1,87$ л/год/кг, відповідно, при пост-обробці індивідуальних емпіричних оцінок Байєса [58].

Метилфенідат



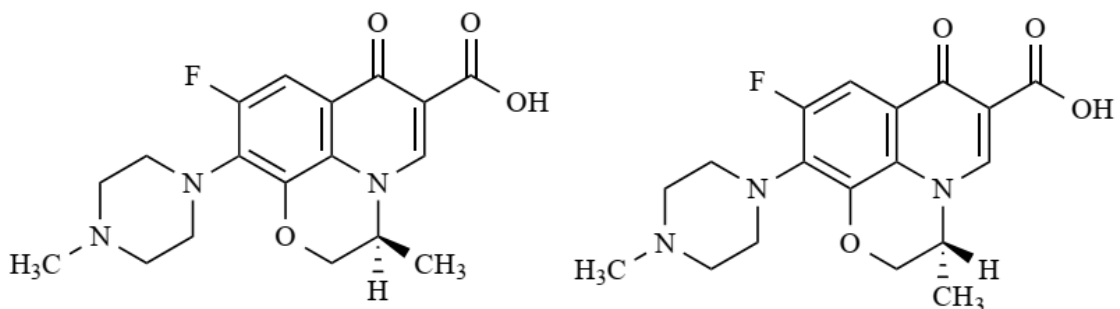
Метилфенідат використовується для лікування синдрому дефіциту уваги та гіперактивності (СДУГ) і нарколепсії [60]. На фармакокінетичні характеристики (-)-метилфенідату впливає активність (+)-метилфенідату, але не навпаки. Крім того, біодоступність декстро-ізомеру значно вища, ніж у лево-ізомеру, тоді як біодоступність рацемату порівняно низька. Крім того, відомо, що (+)-метилфенідат знижує рівень дофаміну в нігростріарному шляху, що видно з позитронно-емісійної томографії, порівняно з (-)-метилфенідатом, що свідчить про його стереоспецифічність щодо транспортера дофаміну. Більше того, (+)-метилфенідат у 3,3 рази сильніший за свій антипод, що видно з локомоторної активності у молодих щурів, які зазнали дофамінового ураження [60].

Амфетамін



Амфетамін у вигляді рацемату використовується в медицині як психостимулятор. Встановлено, що (+)-ізомер має більш потужну інгібуючу активність зворотного захоплення дофаміну порівняно з (-)-ізомером [61]. Однак ефективність пригнічення зворотного захоплення норадреналіну однакова як для (+)-, так і для (-)-амфетаміну. Концентрація в плазмі, що досягається (+)-енантіомером, вища, ніж у його антипода. Але період напіввиведення (-)-амфетаміну довший, ніж (+)-амфетаміну. Рацемічна суміш викликає втрату апетиту і роздратування як побічні ефекти. Тим не менш, було помічено, що (+)-амфетамін піддається р-гідроксилюванню, в той час як його антипод – ні. Крім того, (-)-амфетамін у три-п'ять разів менш потужний, ніж (+)-амфетамін. Також терапевтичне застосування амфетаміну обмежується СДУГ та нарколепсією [61].

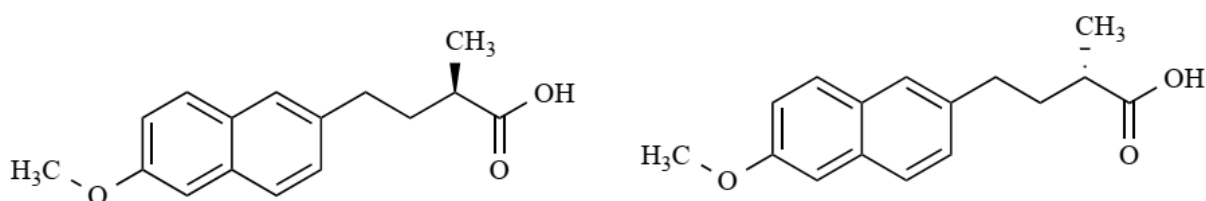
Офлоксацин



Офлоксацин рацемат – це фторхінолон другого покоління, який використовується як антимікробний засіб. Він діє переважно на ДНК-гіразу [62]. S-енантіомер є більш потужним, ніж R-енантіомер та рацемат. Ефект, що досягається лише S-енантіомером, досягається при застосуванні подвійної дози рацемату. В офлоксацину за антибактеріальну активність відповідає S-енантіомер. Кількість молекул, що зв'язуються з ДНК для S-

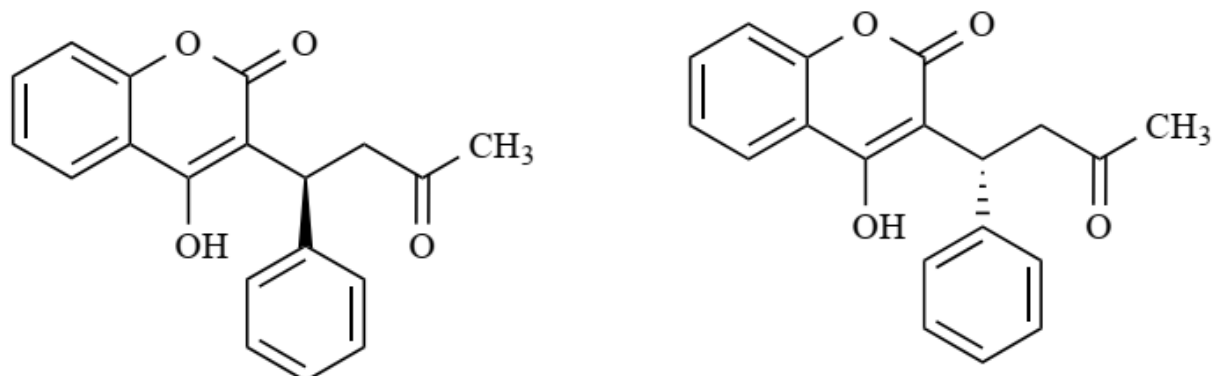
енантіомера, становить чотири, тоді як для R-енантіомера – лише дві. Різниця в кількості молекул, що беруть участь у зв'язуванні, зумовлена положенням карбонільної групи в S-енантіомері та положенням метильної групи в R-енантіомері. Для оцінки фармакокінетичних параметрів обох енантіомерів офлоксацину було проведено експеримент. У ньому взяли участь 15 пацієнтів, серед яких було 8 жінок і 7 чоловіків, яким проводили планові операції на жовчних шляхах. Результати для площі під кривою для часу від нуля до нескінченності становили $22,30 \pm 2,72$ та $20,50 \pm 2,06$ мг/год/л для R-енантіомеру та S-енантіомеру відповідно. Також було виявлено, що максимальна концентрація, досягнута R-енантіомером, становила $3,13 \pm 1,59$ мг/л, а S-енантіомером – $2,68 \pm 1,58$ мг/л. Системний кліренс незначно відрізнявся: для R-офлоксацину він становив $0,15 \pm 0,04$ л/год/кг, тоді як для S-офлоксацину – $0,16 \pm 0,04$ л/год/кг. Крім того, об'єм розподілу в стаціонарному стані становив $114,23 \pm 33,21$ л і $120,35 \pm 34,37$ л для R-офлоксацину і S-офлоксацину відповідно [62].

Напроксен



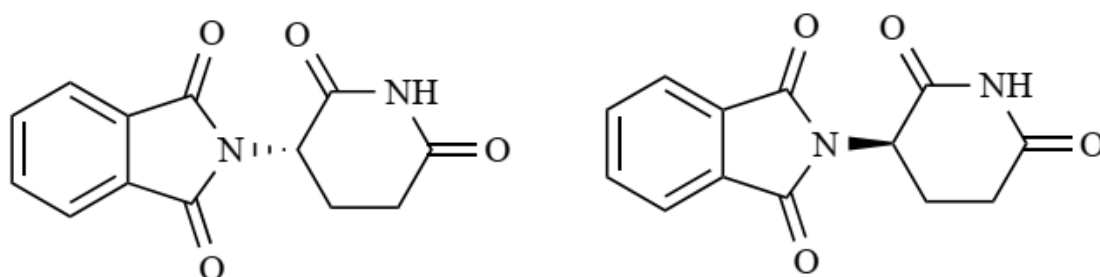
Напроксен класифікується як нестероїдний протизапальний препарат [63]. Виявлено, що S-енантіомер відповідає за антагоністичний вплив на агрегацію тромбоцитів і посилює жарознижувальну дію, в той час як R-енантіомер виявився менш потужним, ніж його антипод. Крім того, для обох енантіомерів спостерігалася значна міжсуб'єктна варіація. Крім того, низькі рівні тромбоксану B_2 (попередник: тромбоксан A_2) були спричинені S-напроксомом. Ці рівні не знижуються більш ефективно під впливом R-напроксену, тому R-енантіомер є менш ефективним. Під час метаболізму O-деметилуванню саме S-напроксену перешкоджає сульфафеназол [63].

Варфарин



Варфарин – антикоагулянтний препарат, і доза, необхідна для досягнення бажаної концентрації в плазмі крові, подібна для рацемату і S-енантіомеру варфарину [64]. Однак для R-енантіомеру потреба в дозі є високою. Відзначено, що S-енантіомер має вищу спорідненість до альбуміну, ніж його антипод. Крім того, період напіввиведення для R-енантіомеру і S-енантіомеру становить 54 години і 32 години відповідно. Оцінка рацемату варфарину була проведена у 11 добровольців, серед яких було сім здорових осіб і чотири пацієнти, які отримували антикоагулянтну терапію. У суб'єктів було виявлено кілька випадків для обох енантіомерів подібного уявного об'єму розподілу, а вищий показник кліренсу був віднесений до S-варфарину порівняно з R-варфарином. З точки зору фармакодинаміки, S-енантіомер виявив антикоагулянтну дію, тоді як R-енантіомер був менш потужним, ніж його антипод [65].

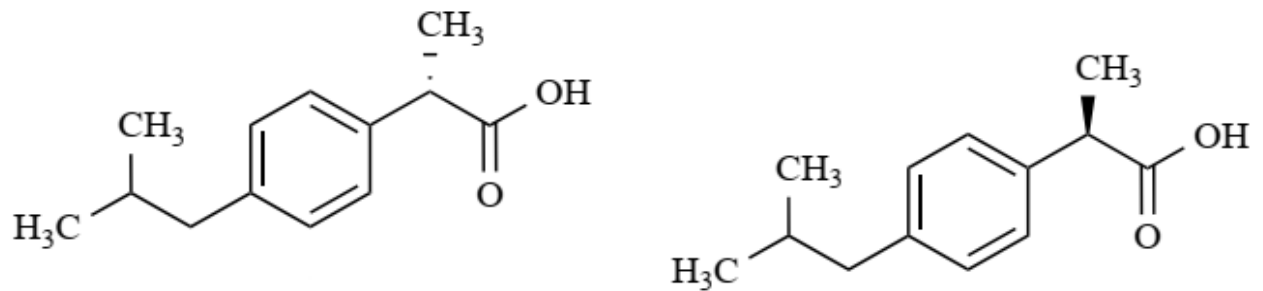
Талідомід



Талідомід наразі використовується як імуномодулюючий препарат для лікування деяких видів раку, таких як множинна мієлома [66]. Цей препарат є очевидним досягненням стереохімії. Його використовували для

лікування ранкової нудоти у вагітних жінок, але згодом його заборонили через побічні ефекти, що призводили до народження немовлят з вродженими вадами кінцівок. Встановлено, що S-енантіомер відповідає за його тератогенні ефекти, тоді як седативний ефект приписується його R-енантіомеру. Період напіввиведення обох енантіомерів не надто відрізняється. Однак видимий об'єм розподілу R-талідоміду і S-талідоміду має значну різницю [66].

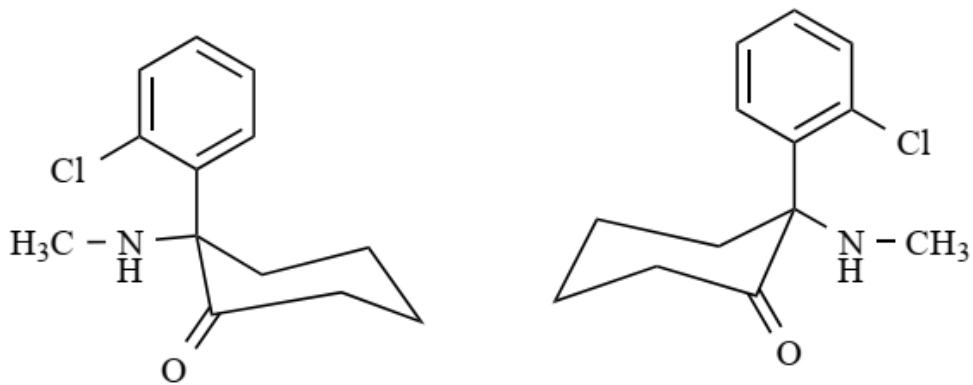
Ібупрофен



Ібупрофен належить до категорії нестероїдних протизапальних засобів [67]. Залежність концентрації в плазмі від часу для S-ібупрофену є більшою, ніж для R-Ібупрофену. Крім того, період напіввиведення для S-енантіомеру значно більший, ніж для R-енантіомеру. Відзначено, що пероральний прийом R-ібупрофену призводить до його інтерконверсії в сенантіомер в середньому на $63 \pm 6\%$, тоді як при прийомі S-ібупрофену такої інтерконверсії не виявлено. Крім того, утворення естерних глюкуронідних кон'югатів зі стереоселективністю було на користь S-ібупрофену. Це було встановлено шляхом введення рацемічного ібупрофену в дозі 800 мг та окремих енантіомерів по 400 мг окремо чотирьом здоровим добровольцям чоловічої статі. Більше того, при введенні окремого енантіомеру спостерігалось підвищення швидкості кліренсу, але знижувався об'єм розподілу. Крім того, S-ібупрофен розглядається як еутомер, тоді як R-ібупрофен є дистомером. Доза, необхідна для досягнення біологічної відповіді S-енантіомером, є меншою, ніж для рацемату. З точки зору фармакодинаміки, S-енантіомер чинить

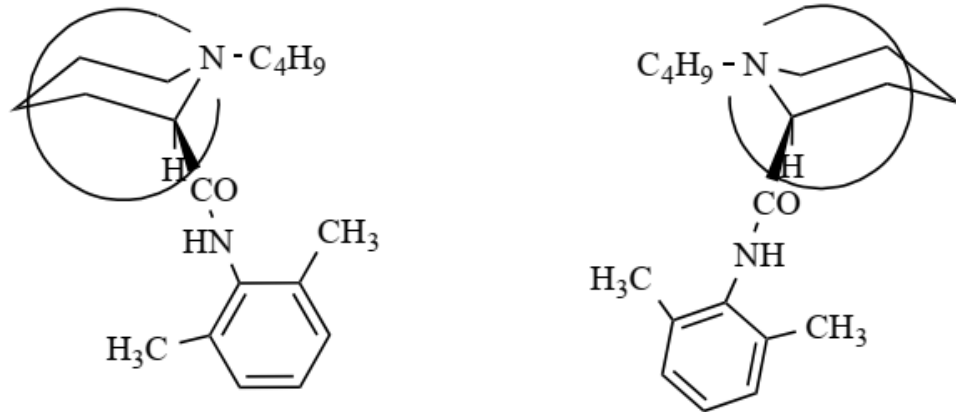
протизапальну та знеболювальну дію і може застосовуватися при ревматоїдному артриті, тоді як R-енантіомер є неактивним. Він є неселективним інгібітором циклооксигенази, тим самим пригнічуючи біосинтез простагландинів (медіаторів болю та лихоманки) і тромбоксану [67].

Кетамін



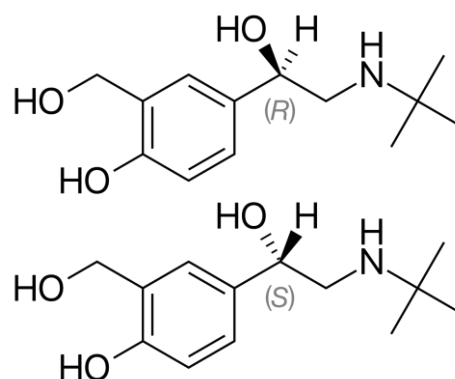
Кетамін – анестезуючий засіб з антидепресивною дією, що діє через механізм інгібування NMDA-рецепторів [68]. S-енантіомер переважає свій антипод за доведеною терапевтичною активністю та порівняно меншою кількістю побічних ефектів. Крім того, рацемічна суміш, як правило, викликає більшу млявість і сонливість порівняно з S-енантіомером. Крім того, рацемат забезпечує вдвічі менший потенціал анальгезії порівняно з S-кетаміном в еквівалентних дозах. S-кетамін також забезпечує значно кращу інтраопераційну амнезію, ніж його антипод. Спорідненість до NMDA-рецепторів для R-енантіомеру в чотири рази менша, ніж для S-енантіомеру. Антидепресивна дія була доведена у семи пацієнтів, які страждали на депресію, при внутрішньовенному введенні 0,5 мг/кг кетаміну гідрохлориду. Крім того, вища анестезуюча та анальгетична активність S-енантіомеру в рацемічній суміші кетаміну була підтверджена в експерименті, який включав введення 2 мг/кг маси тіла рацемічного кетаміну групі 1, 1 мг/кг маси тіла S-(+)-кетаміну групі 2 та 1 мг/кг маси тіла S-(+)-кетаміну групі 3 добровольців. Кожна з цих груп складалася з 10 добровольців [68].

Бупівакаїн



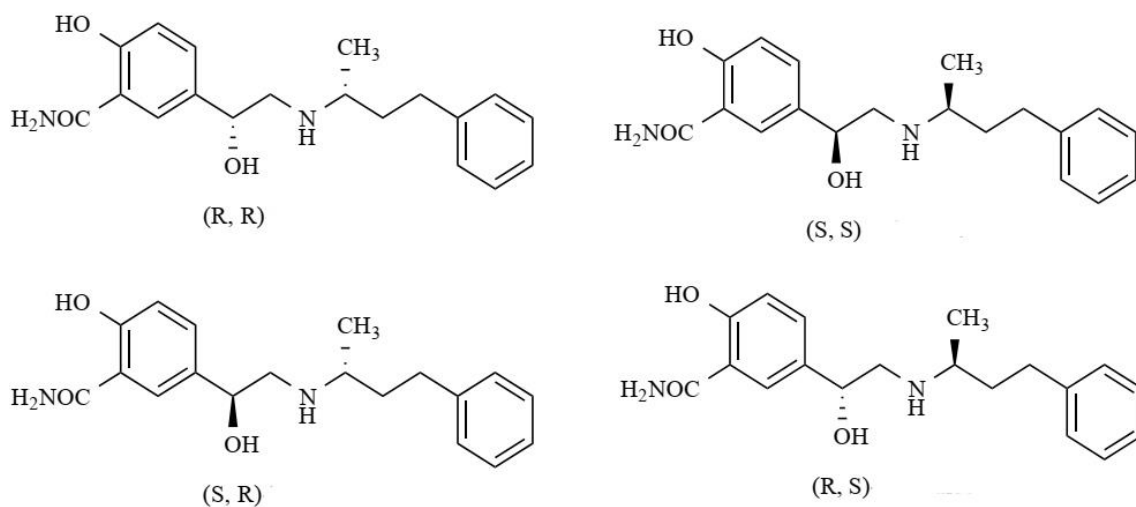
Бупівакаїн є місцевим анестетиком з асиметричним атомом вуглецю. Крім того, левобупівакаїн є "S" ізомером бупівакаїну [69]. Було проведено експеримент, в якому 10 здоровим чоловікам вводили 30 мг рацемічної суміші бупівакаїну. Було виявлено, що загальна концентрація R-енантіомеру в плазмі крові була меншою порівняно з S-енантіомером, але для концентрації незв'язаного препарату в плазмі крові спостерігалася зворотна ситуація. Крім того, швидкість кліренсу та об'єм розподілу в стаціонарному стані для R-бупівакаїну були значно меншими, ніж для його антипода. Було виявлено, що S-енантіомер індукує нервову блокаду на значний період часу, що було відмічено при підшкірному введенні у тварин і людей (*in vivo*). Крім того, S-енантіомер виявився більш безпечним препаратом, оскільки R-енантіомер виявив кілька випадків кардіотоксичності у щурів та ізольованого препарату у морських свинок. Ці відмінності в параметрах були пов'язані з різним ступенем зв'язування з плазмою крові [69].

Сальбутамол



Сальбутамол має агоністичну дію на β_2 -адренергічні рецептори. Зазвичай його застосовують у рацемічній формі, але активною формою є еутомер, який відповідає за терапевтичну активність та ефективність, тоді як дистомер викликає побічні ефекти [70]. Це було визначено за допомогою хірального аналізу рацемічного сальбутамолу та його енантіомерів при тристоронньому перехресному застосуванні разових пероральних доз у 12 здорових чоловіків. При цьому було виявлено, що біодоступність еутомеру є меншою порівняно з дистомером. Крім того, було виявлено, що еутомер є більш потужним, ніж рацемічна суміш в еквівалентній дозі. Крім того, залежність AUC від концентрації в плазмі крові від часу була меншою для чистого еутомеру порівняно з рацематом. R-сальбутамол (еутомер) зв'язується з β_2 -адренергічними рецепторами, тоді як його антипод не зв'язується з ними. Помічено, що кліренс R-сальбутамолу відбувається швидше, ніж у шкідливого S-сальбутамолу, який може викликати бронхоконстрикцію у деяких осіб. Крім того, метаболізм еутомеру є більш ефективним за відсутності дистомеру. З точки зору фармакодинаміки, R-ізомер або левосальбутамол викликає бронходилатацію, тоді як S-ізомер або декстросальбутамол викликає підвищення бронхіальної реактивності [70].

Лабеталол



Лабеталол є препаратом з двома хіральними вуглецевими атомами,

що спричиняє полегшення у пацієнтів з гіпертонією [71]. Він має стереоізмери RR, SS, SR та RS. Два з них не впливають на α і β -адренорецептори, тоді як SR і RR мають антагоністичну дію на α_1 - і β_1 -адренорецептори відповідно. Експеримент *in vitro* з використанням кори головного мозку котів та гомогенату серця для α_1 та β_1 адренорецепторів, відповідно, показав, що рацемат був у два-три рази менш потужним, ніж ізомер SR-RR. Однак фармакокінетичні параметри рацемату та ізомеру RR виявилися майже подібними при внутрішньовенному та пероральному способах введення під час досліджень *in vivo* на щурах. Також було відзначено, що SS та RS ізомери відповідальні за токсичну дію препарату. Отже, розділення лабеталолу може зменшити ці токсичні ефекти, і препарат може виявитися набагато безпечнішим [71].

Обрані для аналізу лікарські засоби застосовуються в медичній практиці у вигляді рацемічних сумішей. Але важливо підкреслити, що кожен з наведених препаратів має впроваджений в медичну практику чистий енантіомер. Це явище має назву «хіральне перемикання».

В останні два десятиліття, окрім впровадження в терапію нових чистих енантіомерів, відбулася переоцінка деяких «старих» рацематів з метою їх заміни на чисті енантіомери. Таким чином, до кінця 1990-х – початку 2000-х років все більш помітним став процес «хірального перемикання», під яким розуміють заміну хірального препарату, що використовується у формі рацемату, на його енантіомер, причому найважливішою вимогою для хірального перемикання є зміна статусу хіральності. Явище «хірального перемикання» призвело до того, що на фармацевтичному ринку з'явилися препарати, доступні одночасно у формі чистих енантіомерів і рацематів.

Наведені та проаналізовані приклади підтверджують обґрунтованість курсу на дослідження саме оптично чистих енантіомерів та впровадження їх в медичну практику, що дозволяє підвищити терапевтичну ефективність та знизити ризики розвитку небажаних ефектів.

Висновки до розділу 3

1. Проведено аналіз окремих прикладів впливу хіральності молекул лікарських засобів на їх фармакодинаміку, фармакокінетику та токсичність.

2. Показано, що окремі енантіомери лікарських засобів, що застосовуються в медичній практиці як рацемічні суміші, часто мають різні фармакодинамічні, а також фармакокінетичні та токсикологічні характеристики.

3. Проведений аналіз підтверджує обґрунтованість курсу на дослідження саме оптично чистих енантіомерів та впровадження їх в медичну практику, що дозволяє підвищити терапевтичну ефективність та знизити ризики розвитку небажаних ефектів.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Проведено аналіз і систематизацію сучасної наукової літератури, що присвячена хіральним сполукам, їх синтезу та застосуванню при розробці нових лікарських засобів. Аналіз доводить перспективність використання асиметричних молекул для створення нових та більш ефективних лікарських засобів.

2. Проаналізовано зміст Європейської фармакопеї 10.0 в аспекті хіральності субстанцій, що до неї включено. Показано, що з 1719 монографій на лікарські субстанції 751 (44 %) складають монографії на хіральні субстанції. Аналіз монографій на лікарські субстанції з одним хіральним центром показав, що 70 % відсотків з них – рацемічні суміші.

3. Порівняльний аналіз одержаних результатів з літературними даними щодо комерціалізації хіральних речовин показав, що при меншій відсотковій кількості наявних в ЄФ хіральних субстанцій (44 %), вони набагато краще комерціалізуються (56 %). При більшій відсотковій кількості наявних в ЄФ оптично чистих субстанцій (30 %), вони набагато гірше комерціалізовані (12 %).

4. Проведено аналіз окремих прикладів впливу хіральності молекул лікарських засобів на їх фармакодинаміку, фармакокінетику та токсичність. Показано, що окремі енантіомери лікарських засобів, що застосовуються в медичній практиці як рацемічні суміші, часто мають різні фармакодинамічні, а також фармакокінетичні та токсикологічні характеристики.

5. Проведений аналіз підтверджує обґрунтованість курсу на дослідження саме оптично чистих енантіомерів та впровадження їх в медичну практику, що дозволяє підвищити терапевтичну ефективність та знизити ризики розвитку небажаних ефектів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Development of New Stereoisomeric Drugs, Food and Drug Administration: Rockville, MD, 1992.
2. Calcaterra A., D'Acquarica I. The market of chiral drugs: Chiralswitches versus de novo enantiomerically pure compounds. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2018. Vol. 147. P. 323–340.
3. Agranat I., Wainschtein S. R., Zusman E. Z. The predicated demise of racemic new molecular entities is an exaggeration. *Nat. Rev. Drug Discovery.* 2012. Vol. 11. P. 972–973.
4. Toenjes S. T., Gustafson J. L. Atropisomerism in medicinal chemistry: challenges and opportunities. *Future Med. Chem.* 2018. Vol. 10. P. 409–422.
5. Sauer W. H. B., Schwarz M. K. Molecular shape diversity of combinatorial libraries: a prerequisite for broad bioactivity. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 2003. Vol. 43. P. 987–1003.
6. Lovering, F. Escape from Flatland 2: complexity and promiscuity. *MedChemComm* 2013. Vol. 4. P. 515–519.
7. Hann M. M., Leach A. R., Harper G. Molecular Complexity and Its Impact on the Probability of Finding Leads for Drug Discovery. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 2001. Vol. 41. P. 856–864.
8. Hall R. J., Mortenson P. N., Murray W. M. Efficient exploration of chemical space by fragment-based screening. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 2014. Vol. 116. P. 82–91.
9. Lovering F., Bikker J., Humblet C. Escape from Flatland: Increasing Saturation as an Approach to Improving Clinical Success. *J. Med. Chem.* 2009. Vol. 52. P. 6752–6756.
10. Noji S., Hara Y., Miura T., Yamanaka H., Maeda K., Hori A., Yamamoto H., Obika S. Discovery of a Janus Kinase Inhibitor Bearing a Highly Three-Dimensional Spiro Scaffold: JTE-052 (Delgocitinib) as a New Dermatological Agent to Treat Inflammatory Skin Disorders. *J. Med. Chem.* 2020. Vol. 63. P. 7163–7185.

11. Paul J. J. Colbon – Department of Chemistry University of Liverpool, Liverpool ChiroChem, Ltd., Liverpool L69 7ZD, United Kingdom <https://pubs.acs.org/10.1021/acsmchemlett.1c00251>

12. Kaminsky L. S., Zhang Z. Y. Human P450 metabolism of warfarin. *Pharmacol. Ther.* 1997. Vol. 73. P. 67–74.

13. Schuffenhauer A., Schneider N., Hintermann S., Auld D., Blank J. Evolution of Novartis' Small Molecule Screening Deck Design. *J. Med. Chem.* 2020. Vol. 63. P. 14425–14447.

14. Goldberg F. W., Kettle J. G., Kogej T., Perry M. W. D., Tomkinson N. P. Designing novel building blocks is an overlooked strategy to improve compound quality. *Drug Discovery Today* 2015. Vol. 20. P. 11–17.

15. Featured Products. Online at <https://lifechemicals.com> (дата доступа: 15.11.2022 г.).

16. Hiesinger K., Dar'ın D., Proschak E., Krasavin M. Spirocyclic Scaffolds in Medicinal Chemistry. *J. Med. Chem.* 2021. Vol. 64. P. 150–183.

17. Imaeda T., Ono K., Nakai K., Hori Y., Matsukawa J., Takagi T., Fujioka Y. Discovery, synthesis, and structure-activity relations of 3,4-dihydro-1H-spiro-(naphthalene-2,2'-piperidin)-1-ones as potassium-competitive acid blockers. *Bioorg. Med. Chem.* 2017. Vol. 25. P. 3719–3735.

18. Harris P. A., Berger S. B., Jeong J. U., Nagilla R. Discovery of a First-in-Class Receptor Interacting Protein 1 (RIP1) Kinase Specific Clinical Candidate (GSK2982772) for the Treatment of Inflammatory Diseases. *J. Med. Chem.* 2017. Vol. 60. P. 1247–1261.

19. Belyanskaya S. L., Ding Y., Callahan J. F., Lazaar A. L., Israel D. I. Discovering Drugs with DNA-Encoded Library Technology: From Concept to Clinic with an Inhibitor of Soluble Epoxide Hydrolase. *Chem.Bio.Chem.* 2017. Vol. 18. P. 837–842.

20. Madsen D., Azevedo C., Micco I., Petersen L. K., Hansen N. J. V. An overview of DNA-encoded libraries: A versatile tool for drug discovery. In *Progress in Medicinal Chemistry*, Witty, D. R., Bria Cox, B., Eds., Elsevier.

2020. Vol. 11. P.181–249.

21. Shi Y., Wu Y.-R., Yu J.-Q., Zhang W.-N., Zhuang C.-L. DNA-encoded libraries (DELs): a review of on-DNA chemistries and their output. *RSC Adv.* 2021. Vol. 11. P. 2359–2376.

22. Hansen M. H., Blakskjær P., Petersen L. K., Hansen T. H., Højfeldt J. W., Gothelf K. V., Hansen N. J. V. A Yoctoliter-Scale DNA Reactor for Small-Molecule Evolution. *J. Am. Chem. Soc.* 2009. Vol. 131. P. 1322–1327.

23. Reddy Guduru S. K., Chamakuri S., Raji I. O., MacKenzie K. R., Santini C., Young D. W. Synthesis of Enantiomerically Pure 3-Substituted Piperazine-2-acetic Acid Esters as Intermediates for Library Production. *J. Org. Chem.* 2018. Vol. 83. P. 11777–11793.

24. Arico-Muendel C. C. From haystack to needle: finding value with DNA encoded library technology at GSK. *MedChemComm.* 2016. Vol. 7. P. 1898–1909.

25. Kölmel D. K., Loach R. P., Knauber T., Flanagan M. E. Employing Photoredox Catalysis for DNA-Encoded Chemistry: Decarboxylative Alkylation of α -Amino Acids. *ChemMedChem.* 2018. Vol. 13. P. 2159–2165.

26. Satz A. L. Foundations of a DNA-Encoded Library (DEL). In *A Handbook for DNA-Encoded Chemistry: Theory and Applications for Exploring Chemical Space and Drug Discovery*, Goodnow, R. A., Eds., Wiley. 2014. Vol. 12. P. 99–121.

27. Martín A., Nicolaou C. A., Toledo M. A. Navigating the DNA encoded libraries chemical space. *Commun. Chem.* 2020. Vol. 3. P. 127.

28. Bollag G., Tsai J., Zhang J., Zhang C., Ibrahim P., Nolop K., Hirth P. Vemurafenib: the first drug approved for BRAF-mutant cancer. *Nat. Rev. Drug Discovery* 2012. Vol. 11. P. 873–886.

29. Turnbull W. B., Daranas A. H. On the Value of c : Can Low Affinity Systems Be Studied by Isothermal Titration Calorimetry? *J. Am. Chem. Soc.* 2003. Vol. 125. P. 14859–14866.

30. Neumann T., Junker H.-D., Schmidt K., Sekul R. SPR-based Fragment

Screening: Advantages and Applications. *Curr. Top. Med. Chem.* 2007. Vol. 7. P. 1630–1642.

31. Murray C. W., Rees D. C. The rise of fragment-based drug discovery. *Nat. Chem.* 2009. Vol. 1. P. 187–192.

32. Zega A. NMR Methods for Identification of False Positives in Biochemical Screens. *J. Med. Chem.* 2017. Vol. 60. P. 9437–9447.

33. Leach A. R., Hann M. M. Molecular complexity and fragment-based drug discovery: ten years on. *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2011. Vol. 15. P. 489–496.

34. Morley A. D., Pugliese A., Birchall K., Bower J., Brennan P. Fragment-based hit identification: thinking in 3D. *Drug Discovery Today*. 2013. Vol. 18. P. 1221–1227.

35. Downes T. D., Jones S. P., Klein H. F., Wheldon M. C. Design and Synthesis of 56 Shape-Diverse 3D Fragments. *Chem. - Eur. J.* 2020. Vol. 26. P. 8969–8975.

36. Cox B., Zdorichenko V., Cox P. B., Booker-Milburn K. I. Escaping from Flatland: Substituted Bridged Pyrrolidine Fragments with Inherent Three-Dimensional Character. *ACS Med. Chem. Lett.* 2020. Vol. 11. P. 1185–1190.

37. Johnson J. A., Nicolaou C. A., Kirberger S. E., Pandey A. K., Hu H., Pomerantz W. C. K. Evaluating the Advantages of Using 3D Enriched Fragments for Targeting BET Bromodomains. *ACS Med. Chem. Lett.* 2019. Vol. 10. P. 1648–1654.

38. Karawajczyk A., Giordanetto F., Benningshof J., Hamza D., Kalliokoski T., Pouwer K., Morgentin R. Expansion of chemical space for collaborative lead generation and drug discovery: the European Lead Factory Perspective. *Drug Discovery Today*. 2015. Vol. 20. P.1310–1316.

39. Follmann M., Briem H., Steinmeyer A., Hillisch A., Schmitt M. H., Haning H., Meier H. An approach towards enhancement of a screening library: The Next Generation Library Initiative (NGLI) at Bayer against all odds? *Drug Discovery Today*. 2019. Vol. 24. P. 668–672.

40. Li Q. Virtual screening of small-molecule libraries. In *Small Molecule*

Drug Discovery Methods, Molecules and Applications, Trabocchi, A., Lenci, E., Eds., Elsevier. 2020. Vol. 15. P. 103–125.

41. Zhang A., Mu Y., Wu F. An enantiomer-based virtual screening approach: Discovery of chiral organophosphates as acetyl cholinesterase inhibitors. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2017. Vol. 138. P. 215–222.

42. Guha R., Van Drie J. H. Structure–activity landscape index: identifying and quantifying activity cliffs. *J. Chem. Inf. Model.* 2008. Vol. 48. P. 639–645.

43. Drummond M. L., Williams C. I. In Silico Modeling of PROTAC-Mediated Ternary Complexes: Validation and Application. *J. Chem. Inf. Model.* 2019. Vol. 59. P. 1634–1644.

44. Lu W., Kostic M., Zhang T., Che J., Patricelli M. P., Jones L. H., Chouchani E. T., Gray N. S. Fragment-based covalent ligand discovery. *RSC Chem. Biol.* 2021. Vol. 2. P. 354.

45. Keeley A., Petri L., Ábrányi-Balogh P., Keserű G. M. Covalent fragment libraries in drug discovery. *Drug Discovery Today.* 2020. Vol. 25. P. 983–996.

46. Parker C. G., Galmozzi A., Wang Y., Correia B. E., Sasaki K., Joslyn C. M., Kim A. S., Cavallaro C. L. Ligand and Target Discovery by Fragment-Based Screening in Human Cells. *Cell.* 2017. Vol. 168. P. 527–541.

47. Wang Y., Dix M. M., Bianco G., Remsberg J. R., Lee H.-Y. Expedited mapping of the ligandable proteome using fully functionalized enantiomeric probe pairs. *Nat. Chem.* 2019. Vol. 11. P. 1113–1123.

48. Enantioprobe (S)-4. Online at <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/913189?lang=en®ion=GB> (дата доступа: 15.11.2022 г.).

49. Grant E. K., Fallon D. J., Hann M. M., Fantom K. G. M., Quinn C., Zappacosta F. A Photoaffinity-Based Fragment-Screening Platform for Efficient Identification of Protein Ligands. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2020. Vol. 59. P. 21096–21105.

50. Martyloga O. V., Myronenko A., Tkachenko A. M., Matvienko V. O., Kuchkovska Y. O., Grygorenko O. O. Multigram Synthesis of Functionalized Spirocyclic Diazirines. *Eur. J. Org. Chem.* 2019. Vol. 2019. P. 3744–3750.

51. Ge S.-S., Chen B., Wu Y.-Y., Long Q.-S., Zhao Y.-L., Wang P.-Y., Yang S. Current advances of carbene-mediated photoaffinity labeling in medicinal chemistry. *RSC Adv.* 2018. Vol. 8. P. 29428–29454.

52. The European Pharmacopea. 10th edition. Published by the Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare of the Council of Europe. Council of Europe, 6707 Strasbourg Cedex, France. 2019. 4312 p.

53. Ceramella J., Iacopetta D., Franchini A., De Luca M., Saturnino C., Andreu I., Sinicropi M. S., Catalano A. A Look at the Importance of Chirality in Drug Activity: Some Significant Examples. *Appl. Sci.* 2022. Vol. 12. Art. № 10909. <https://doi.org/10.3390/app122110909>

54. Baregama C. Stereochemistry – Racemic Modification, Resolution, and its importance with Recently Used Optically Active Drugs. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research.* 2018. Vol. 11. P. 3–12.

55. Fan Z., Lin W., Lv N., Ye Y., Tan W. R- and S-terbutaline activate large conductance and Ca^{2+} dependent K^+ (BKCa) channel through interacting with β_2 and M receptor respectively. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)- Biomembranes.* 2016. Vol. 1858, № 11. P. 2745–2752.

56. Massoomi F., Savage J., Destache C. J. Omeprazole: a comprehensive review. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy.* 2019. Vol. 13, № 1. P. 46–59.

57. Jamali F., Brocks D. R. Clinical pharmacokinetics of ketoprofen and its enantiomers. *Clinical pharmacokinetics.* 2012. Vol. 19. P. 197–217.

58. Akil A., Bies R. R., Pollock B. G., Avramopoulos D., Devanand D. P. A population pharmacokinetic model for R- and S-citalopram and desmethylcitalopram in Alzheimer's disease patients with agitation. *Journal of pharmacokinetics and pharmacodynamics.* 2016. Vol. 43. P. 99–109.

59. Sánchez C. The pharmacology of citalopram enantiomers: the

antagonism by R-citalopram on the effect of S-citalopram. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*. 2018. Vol. 99. P. 91–95.

60. Wenthur C. J. Classics in chemical neuroscience: methylphenidate. *ACS chemical neuroscience*. 2016. Vol. 7, № 8. P. 1030–1040.

61. Heal D. J., Smith S. L., Gosden J., Nutt D. J. Amphetamine, past and present – a pharmacological and clinical perspective. *Journal of Psychopharmacology*. 2013. Vol. 27. P. 479–496.

62. Morrissey I., Hoshino K., Sato K., Yoshida A., Hayakawa I., Bures M. G., Shen L. L. Mechanism of differential activities of ofloxacin enantiomers. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2010. Vol. 40. P. 1775–1784.

63. Davies N. M., Anderson K. E. Clinical pharmacokinetics of naproxen. *Clinical pharmacokinetics*. 2017. Vol. 32. P. 268–293.

64. Breckenridge A., Orme M., Wesseling H., Lewis R. J., Gibbons R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the enantiomers of warfarin in man. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2014. Vol. 15. P. 424–430.

65. Maddison J., Somogyi A. A., Jensen B. P., James H. M., Gentgall M., Rolan P. E. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of single dose (R)- and (S)-warfarin administered separately and together: relationship to VKORC1 genotype. *British journal of clinical pharmacology*. 2013. Vol. 75, № 1. P. 208–216.

66. Eriksson T., Björkman S., Roth B., Fyge Å., Höglund P. Stereospecific determination, chiral inversion in vitro and pharmacokinetics in humans of the enantiomers of thalidomide. *Chirality*. 2015. Vol. 7. P. 44–52.

67. Rainsford K. D. Ibuprofen: pharmacology, efficacy and safety. *Inflammopharmacology*. 2019. Vol. 17. P. 275–342.

68. Muller J., Pentyala S., Dilger J., Pentyala S. Ketamine enantiomers in the rapid and sustained antidepressant effects. *Therapeutic advances in psychopharmacology*. 2016. Vol. 6. P. 185–192.

69. Burm A. G., Van der Meer A. D., Van Kleef J. W., Zeijlmans P. W., Groen K. Pharmacokinetics of the enantiomers of bupivacaine following

intravenous administration of the racemate. *British journal of clinical pharmacology*. 2016. Vol. 38. P. 125–129.

70. Boulton D. W., Fawcett J. P. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of single oral doses of albuterol and its enantiomers in humans. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2017. Vol. 62. P. 138–144.

71. Riva E., Mennini T., Latini R. The α - and β -adrenoceptor blocking activities of labetalol and its RR-SR (50:50) stereoisomers. *British journal of pharmacology*. 2011. Vol. 104. P. 823–828.

ДОДАТКИ

Додаток А

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ СТВОРЕННЯ
НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ**

МАТЕРІАЛИ
XXIX МІЖНАРОДНОЇ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ
КОНФЕРЕНЦІЇ МОЛОДИХ ВЧЕНИХ ТА СТУДЕНТІВ

19-21 квітня 2023 року
м. Харків

Харків
НФаУ
2023

Продовження додатку А

XXIX Міжнародна науково-практична конференція молодих вчених та студентів
«АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ СТВОРЕННЯ НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ»

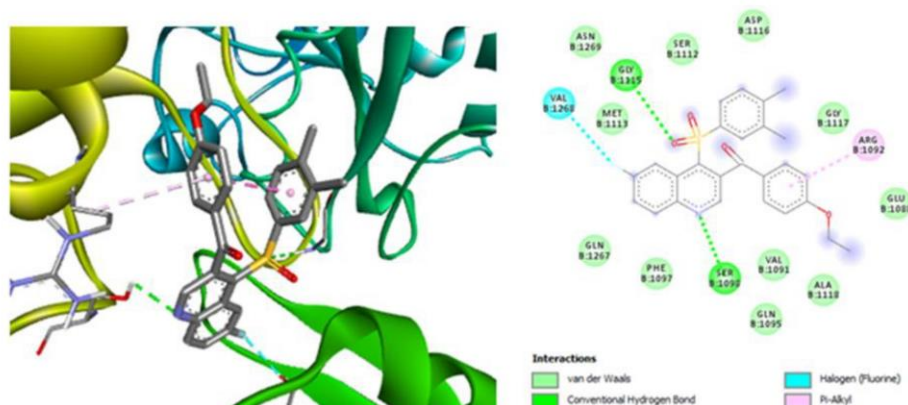


Fig. 2. Visualization of the molecular docking of the leader compound in complex with the DNA gyrase of *Staphylococcus aureus* (PDB ID: 2XCR)

Conclusions. In order to find new molecules with antibacterial action, fluoroquinolone derivatives were generated by modifying the C4 position with a phenylsulfonyl residue and additional modification of the C3 position with aromatic fragments. The results of molecular docking indicate the prospects of such a modification and may be useful in the search for new fluoroquinolone analogs.

ENANTIOMERS: MORE DIFFERENT THAN SIMILAR

Hryzohlazov I.V.

Scientific supervisor: Podolsky I.M.

National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

medchem@nuph.edu.ua

Introduction. The ability of chiral molecules to interact differently with left versus right circularly polarized light is known as optical activity and is one of the most extensively studied activities. It's well-known, that an optically active entity (an enzyme or a receptor) recognizes two enantiomers. It selects the one that fits better and gives a three-point interaction with the ligands. The enantiomer responsible for the biological activity is called the “eutomer”, while the other one, inactive, less active, or even toxic, is referred to as the “distomer”. However, as a rule, the differences in the biological properties of the enantiomers are considered through the prism of pharmacodynamics. At the same time, the influence of chirality on the pharmacokinetics of the molecule is often underestimated.

Aim. Analysis of the effect of chirality of drug molecules on their pharmacodynamics, pharmacokinetics, and toxicity.

Materials and methods. In order to identify the number of chiral substances, which are listed in the European Pharmacopoeia 10.0, the content was analyzed. Based on the data obtained, a literature search and study of individual examples were carried out.

Продовження додатку А

Секція 1

«СИНТЕЗ ФІЗІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН»

Results and discussion. Based on the literature data, nearly 56 % of the pharmaceuticals marketed and used in therapy are chiral compounds, and, amongst them, 88 % are administered as racemates. Analysis of the content of the European Pharmacopoeia 10.0 showed that the percentage of the chiral substances is higher (over 65 % of 1792 substances analyzed). Moreover, a common phenomenon is the presence of both pure eutomer and racemate at the same time.

It's well-known, that the two enantiomers of a chiral drug may have different pharmacodynamic properties. For instance, (S)-(+)-oxazepam is 100-200 fold more potent than (R)-(-)-oxazepam as a tranquilizer and sedative, (S)-(-)-form of warfarin is more potent as anticoagulant than the (R)-(-) around five times, (S)-(+)-ibuprofen is 100-fold more active enantiomer *in vitro* than (R)-(-)-ibuprofen etc.

However, much less attention is paid to the differences in the pharmacokinetic properties of enantiomers. For example, the (R)-verapamil shows bioavailability more than (S)-verapamil about twice amount, due to reduced hepatic first-pass metabolism, the clearance of (R)-ibuprofen enantiomer is higher than that for (S)-ibuprofen enantiomer, the (R)-form of methadone appears a greater unbound fraction and total renal clearance than (S)-form and so on.

Conclusions. Based on the analysis of the effect of molecule chirality on its pharmacodynamics, pharmacokinetics, and toxicity, we can conclude that it is necessary to consider enantiomers as completely different molecules. The decision to use a single enantiomer versus a mixture of enantiomers of a particular drug should be made based on the data from clinical trials and clinical expertise. The use of the single enantiomer drugs may lead to simpler and more selective pharmacological profiles, improved therapeutic indices, simpler pharmacokinetics, and decreased drug interactions, and requests to determine and control the enantiomeric purity of the enantiomers from a racemic mixture. However, when examining individual examples, it was found that even despite the proven benefits of using optically pure enantiomers, manufacturers continue to develop and market preparations based on racemates.

TESTING OF NEW OXADIAZOLE DERIVATIVES FOR COMPLIANCE WITH LIPINSKI RULES

Ilham Makane

Scientific supervisor: Perekhoda L.O.

National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

Ilham.ilham122@hotmail.com

Introduction. Computational medicinal chemistry has become an increasingly popular approach to aid in the search for new active pharmaceutical ingredients. This approach uses *in silico* methods to predict the biological activity, physicochemical properties, and potential toxicity of compounds before experimental testing, reducing the time and cost associated with drug discovery. In this thesis, computational medicinal chemistry approaches will be applied to a series of 10 oxadiazole derivatives to identify promising drug candidates for further testing. Calculations of physicochemical and ADMET properties will be conducted to predict the compounds' oral bioavailability. Christopher Lipinski introduced Rule of Five as part of a set of guidelines based on the physicochemical characteristics of substances that are expected to have strong oral bioavailability and permeability. Therefore, these substances are more likely to become successful medications.

Національний фармацевтичний університет

Факультет фармацевтичний
Кафедра медичної хімії
Ступінь вищої освіти магістр
Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація
Освітня програма Фармація

ЗАТВЕРДЖУЮ
Завідувачка кафедри
медичної хімії
проф. Ліна ПЕРЕХОДА

«22» серпня 2022 року

ЗАВДАННЯ
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ

Ігоря ГРИЗОГЛАЗОВА

1. Тема кваліфікаційної роботи: «Аналіз впливу хіральності молекул лікарських речовин на їх фармакодинаміку, фармакокінетику та токсичність», керівник кваліфікаційної роботи: Ілля ПОДОЛЬСЬКИЙ, д.фарм.н., доцент, затверджений наказом НФаУ від «06» березня 2023 року № 59.
2. Строк подання здобувачкою вищої освіти кваліфікаційної роботи: квітень 2023 р.
3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: хіральність, асиметричний атом карбону, оптично активні речовини, лікарські речовини, Європейська фармакопея, енантіомери, діастереомери, оптично чисті ізомери, фармакодинаміка, фармакокінетика, токсичність, хіральне перемикання, аналіз відсоткового співвідношення, монографія на лікарську субстанцію.
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): обґрунтування необхідності аналізу змісту Європейської фармакопеї в аспекті хіральності лікарських субстанцій, що до неї включено; дослідження кількісного співвідношення між хіральними та ахіральними субстанціями, оптично чистими енантіомерами та рацемічними сумішами, чистими діастереомерами та сумішами; аналіз окремих випадків впливу хіральності на фармакодинаміку, фармакокінетику та токсичність лікарських речовин.
5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень): таблиць – 2; рисунків – 11.

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
1	Ілля ПОДОЛЬСЬКИЙ, доцент закладу вищої освіти кафедри медичної хімії, д.фарм.н., доцент	07.09.2022	07.09.2022
2	Ілля ПОДОЛЬСЬКИЙ, доцент закладу вищої освіти кафедри медичної хімії, д.фарм.н., доцент	27.10.2022	27.10.2022
3	Ілля ПОДОЛЬСЬКИЙ, доцент закладу вищої освіти кафедри медичної хімії, д.фарм.н., доцент	09.12.2022	09.12.2022

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

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1	Підбір та вивчення інформаційних джерел для написання кваліфікаційної роботи, складання бібліографічного списку джерел інформації	серпень-вересень 2022 р.	виконано
2	Ознайомлення зі структурою Європейської фармакопеї, аналіз монографій в аспекті хіральності молекул лікарських субстанцій, класифікація та систематизація одержаних результатів	жовтень 2022 р.	виконано
3	Аналіз окремих прикладів впливу хіральності молекул лікарських засобів на їх фармакодинаміку, фармакокінетику та токсичність	жовтень-грудень 2022 р.	виконано
4	Аналіз отриманих результатів, формулювання висновків	січень-березень 2023 р.	виконано
5	Оформлення кваліфікаційної роботи та подання до Екзаменаційної комісії	квітень 2023 р.	виконано

Здобувач вищої освіти

Ігор ГРИЗОГЛАЗОВ

Керівник кваліфікаційної роботи

Ілля ПОДОЛЬСЬКИЙ

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 59
по Національному фармацевтичному університету

від 06 березня 2023 року

Затвердити тему, керівника та рецензента кваліфікаційної роботи здобувачу вищої освіти денної форми навчання фармацевтичного факультету НФаУ 2023 року випуску:

№ з/п	Прізвище, ім'я по батькові здобувача вищої освіти	Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою)	Тема кваліфікаційної роботи (англійською мовою)	Керівник кваліфікаційної роботи	Рецензент кваліфікаційної роботи
1.	Гризоглазов Ігор Владиславович	Аналіз впливу хіральності молекул лікарських речовин на їх фармакодинаміку, фармакокінетику та токсичність	Analysis of the effect of chirality of drug molecules on their pharmacodynamics, pharmacokinetics, and toxicity	доц. Подольський І. М.	доц. Северіна Г. І.

ПІДСТАВА: службова записка завідувача кафедри про затвердження теми кваліфікаційної роботи, керівника та рецензента.

Вірно: пров. фахівець деканату



Н. В. Фоменко

ВИСНОВОК

Комісії з академічної доброчесності про проведену експертизу

щодо академічного плагіату у кваліфікаційній роботі

здобувача вищої освіти

№ 112831 від «1» травня 2023 р.

Проаналізувавши випускню кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти денної форми навчання Гризоглазова Ігоря Владиславовича, 5 курсу, _____ групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Аналіз впливу хіральності молекул лікарських речовин на їх фармакодинаміку, фармакокінетику та токсичність / Analysis of the effect of chirality of drug molecules on their pharmacodynamics, pharmacokinetics, and toxicity», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (компіляції).

**Голова комісії,
професор**



Інна ВЛАДИМИРОВА

0%

19%

ВІДГУК

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

Ігоря ГРИЗОГЛАЗОВА

на тему: «Аналіз впливу хіральності молекул лікарських речовин на їх фармакодинаміку, фармакокінетику та токсичність».

Актуальність теми. Оптична активна речовина (наприклад, фермент або рецептор) розпізнає між двома енантіомерами, вибираючи той, який краще підходить, тобто той, який дає триточкову взаємодію з лігандами. У 1992 році Управління з контролю за якістю харчових продуктів і лікарських засобів (FDA) виклало низку рекомендацій щодо фармацевтичної розробки окремих енантіомерів і рацематів. Майже 56 % фармацевтичних препаратів, що продаються і використовуються в терапії, є хіральноними сполуками, і серед них 88 % застосовуються у вигляді рацематів. Цікаво, що 20 з 35 лікарських засобів, схвалених Управлінням з контролю за продуктами і ліками США (FDA) у 2020 році, є хіральноними, і спостерігається тенденція до зростання кількості запитів на отримання дозволів на хіральні препарати. Обрана тематика кваліфікаційної роботи спрямована на вирішення цих питань, що визначає її актуальність.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість.

Одержані результати дослідження розширюють знання щодо кількісного співвідношення хіральних та ахіральних лікарських субстанцій, що представлено в Європейській фармакопеї. Наведені та проаналізовані приклади підтверджують обґрунтованість курсу на дослідження саме оптично чистих енантіомерів та впровадження їх в медичну практику, що дозволяє підвищити терапевтичну ефективність та знизити ризики розвитку небажаних ефектів. Одержані результати дозволяють виявити недостатню увагу як виробників, так і кінцевих споживачів лікарських препаратів до окресленої проблеми. Показано, що увага лікарів та пацієнтів до наявності на ринку енантіомерно чистих лікарських засобів поряд з їх рацемічними сумішами недостатня, що може вирішуватись інформаційною роботою.

Оцінка роботи. Кваліфікаційна робота має класичну структуру: вступна частина, 3 розділи (огляд літератури і 2 розділи експериментальних

досліджень), висновки, список використаних джерел і додатки. В роботі докладно обґрунтована актуальність теми, детально описані матеріали та методи досліджень, послідовно репрезентовані результати, проведено ґрунтовний аналіз одержаних результатів та логічно сформульовані висновки. Дослідження виконані на сучасному та високому рівні, а сформульовані висновки не викликаються сумнівів.

Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту.

Кваліфікаційна робота Ігоря ГРИЗОГЛАЗОВА виконана на високому рівні з науковою новизною та практичною значимістю отриманих результатів. За актуальністю, рівнем виконання та обґрунтованістю висновків робота відповідає вимогам, які висуваються до кваліфікаційних робіт ступеня вищої освіти магістр і може бути представлена до захисту в Екзаменаційній комісії.

Науковий керівник _____

Ілля ПОДОЛЬСЬКИЙ

«05» квітня 2023 р.

РЕЦЕНЗІЯ

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

Ігоря ГРИЗОГЛАЗОВА

на тему: «Аналіз впливу хіральності молекул лікарських речовин на їх фармакодинаміку, фармакокінетику та токсичність».

Актуальність теми. Подана на рецензування робота Ігоря ГРИЗОГЛАЗОВА присвячена аналізу впливу хіральності молекул лікарських речовин на їх фармакодинаміку, фармакокінетику та токсичність. Хіральність фармацевтичних речовин є важливим аспектом у дослідженні ліків, оскільки вона визначає, як енантіомери будуть взаємодіяти з хіральними біологічними мішенями. Енантіомери хірального препарату можуть мати різні фармакокінетичні та фармакологічні профілі, тому використання одного чистого енантіомера замість рацемату може підвищити ефективність та/або безпеку лікування. Тенденції сучасної фармацевтичної промисловості щодо поточного ринку хіральних препаратів поділяються між хіральним перемиканням раніше використовуваних рацематів і розробкою нових енантіомерів. Термін «хіральне перемикання» означає заміну на ринку раніше затвердженого рацемату його єдиною енантіомерною версією. Потенційні переваги хірального перемикання можуть бути пов'язані з вищим терапевтичним індексом завдяки кращій ефективності, селективності та меншій кількості побічних ефектів, швидшому початку дії та впливу на пацієнта менших доз препарату. Однак хіральне перемикання – це також стратегія, яка дозволяє виробникам зберегти ексклюзивність на ринку хіральних препаратів, що втратили патентний захист, навіть якщо чисті енантіомери не продемонстрували вищу ефективність або профіль безпеки порівняно з рацематами. Проте переважна більшість хіральних молекул застосовуються в медичній практиці як рацемічні суміші. Обрана тематика кваліфікаційної роботи спрямована на аналіз саме таких питань, що визначає її актуальність.

Теоретичний рівень роботи. Кваліфікаційна робота виконана на високому теоретичному рівні, оскільки її результати окрім практичної значущості, має значний методологічний потенціал. Розроблений під час виконання роботи методичний підхід до аналізу фармакопейних монографій на лікарські субстанції в аспекті різноманітних хімічних та фізико-хімічних особливостей

молекул доцільно рекомендувати використовувати науковцям у своїх прикладних дослідженнях.

Пропозиції автора по темі дослідження. Одержані результати дослідження розширюють знання щодо кількісного співвідношення хіральных та ахіральных лікарських субстанцій, що представлено в Європейській фармакопеї. Наведені та проаналізовані приклади підтверджують обґрунтованість курсу на дослідження саме оптично чистих енантіомерів та впровадження їх в медичну практику, що дозволяє підвищити терапевтичну ефективність та знизити ризики розвитку небажаних ефектів.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Одержані результати дозволяють виявити недостатню увагу як виробників, так і кінцевих споживачів лікарських препаратів до окресленої проблеми. Показано, що увага лікарів та пацієнтів до наявності на ринку енантіомерно чистих лікарських засобів поряд з їх рацемічними сумішами недостатня, що може вирішуватись інформаційною роботою. Висновки логічно сформульовані на основі одержаних даних і не викликають сумнівів.

Недоліки роботи. В роботі зустрічаються граматичні помилки, некоректні вирази та окремі недоліки в оформленні літературних посилань, проте вони є незначними і не знижують загальну цінність роботи.

Загальний висновок і оцінка роботи. Подана на рецензування робота Ігоря ГРИЗОГЛАЗОВА за обсягом та змістом відповідає вимогам, що висувуються до кваліфікаційних робіт ступеня вищої освіти магістр і може бути представлена до захисту в Екзаменаційній комісії.

Рецензент _____

доц. Ганна СЕВЕРІНА

«11» квітня 2023 р.

ВИТЯГ

з протоколу засідання кафедри медичної хімії

№ 10 від 21 квітня 2023 р.

ПРИСУТНІ:

проф. Ліна ПЕРЕХОДА, проф. Андрій ФЕДОСОВ, 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 фармацевтичного факультету, Фм18(4,10д)-07 групи, спеціальності «226 Фармація, промислова фармація», освітньої програми «Фармація» Ігоря ГРИЗОГЛАЗОВА на тему: «Аналіз впливу хіральності молекул лікарських речовин на їх фармакодинаміку, фармакокінетику та токсичність».

СЛУХАЛИ: доповідь здобувача вищої освіти фармацевтичного факультету, Фм18(4,10д)-07 групи, спеціальності «226 Фармація, промислова фармація», освітньої програми «Фармація» Ігоря ГРИЗОГЛАЗОВА на тему: «Аналіз впливу хіральності молекул лікарських речовин на їх фармакодинаміку, фармакокінетику та токсичність», керівник – доцент ЗВО кафедри медичної хімії, д.фарм.н. Ілля ПОДОЛЬСЬКИЙ.

УХВАЛИЛИ: рекомендувати кваліфікаційну роботу Ігоря ГРИЗОГЛАЗОВА до офіційного захисту в Екзаменаційній комісії.

Завідувачка 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 Ігоря ГРИЗОГЛАЗОВА до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Аналіз впливу хіральності молекул лікарських речовин на їх фармакодинаміку, фармакокінетику та токсичність»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Микола ГОЛІК /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Ігор ГРИЗОГЛАЗОВ обґрунтував актуальність дослідження впливу хіральності на фармакодинаміку, фармакокінетику та токсичність лікарських субстанцій, проаналізував доступні у вільному доступі літературні джерела, набув практичних навичок аналізу монографій Європейської фармакопеї та здійснив класифікацію та систематизацію монографій на субстанції, проаналізував та узагальнив результати досліджень. Під час виконання кваліфікаційної роботи виявив здібності до наукового пошуку, аналізу та систематизації даних.

Керівник кваліфікаційної роботи

Ілля ПОДОЛЬСЬКИЙ

«05» квітня 2023 року

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої освіти Ігор ГРИЗОГЛАЗОВ допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

Завідувачка кафедри
медичної хімії

Ліна ПЕРЕХОДА

«21» квітня 2023 року

Кваліфікаційну роботу захищено
у Екзаменаційній комісії

«15» червня 2023 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,

доктор фармацевтичних наук, професор

_____ /Лена ДАВТЯН/