Національна академія наук України

ФІЗИКО-ХІМІЧНИЙ ІНСТИТУТ ім. О.В. БОГАТСЬКОГО

Інноваційні лікарські засоби з нейротропною і імунотропною дією: розвиток наукових основ, створення, виробництво та впровадження в медичну практику

Головенко М.Я., Вороніна Т.О., Павловський В.І., Карасьова Т.Л., Нікітін Є.В., Єгорова А.В., Редер А.С., Стельмах І.Б., Позігун Д.В.

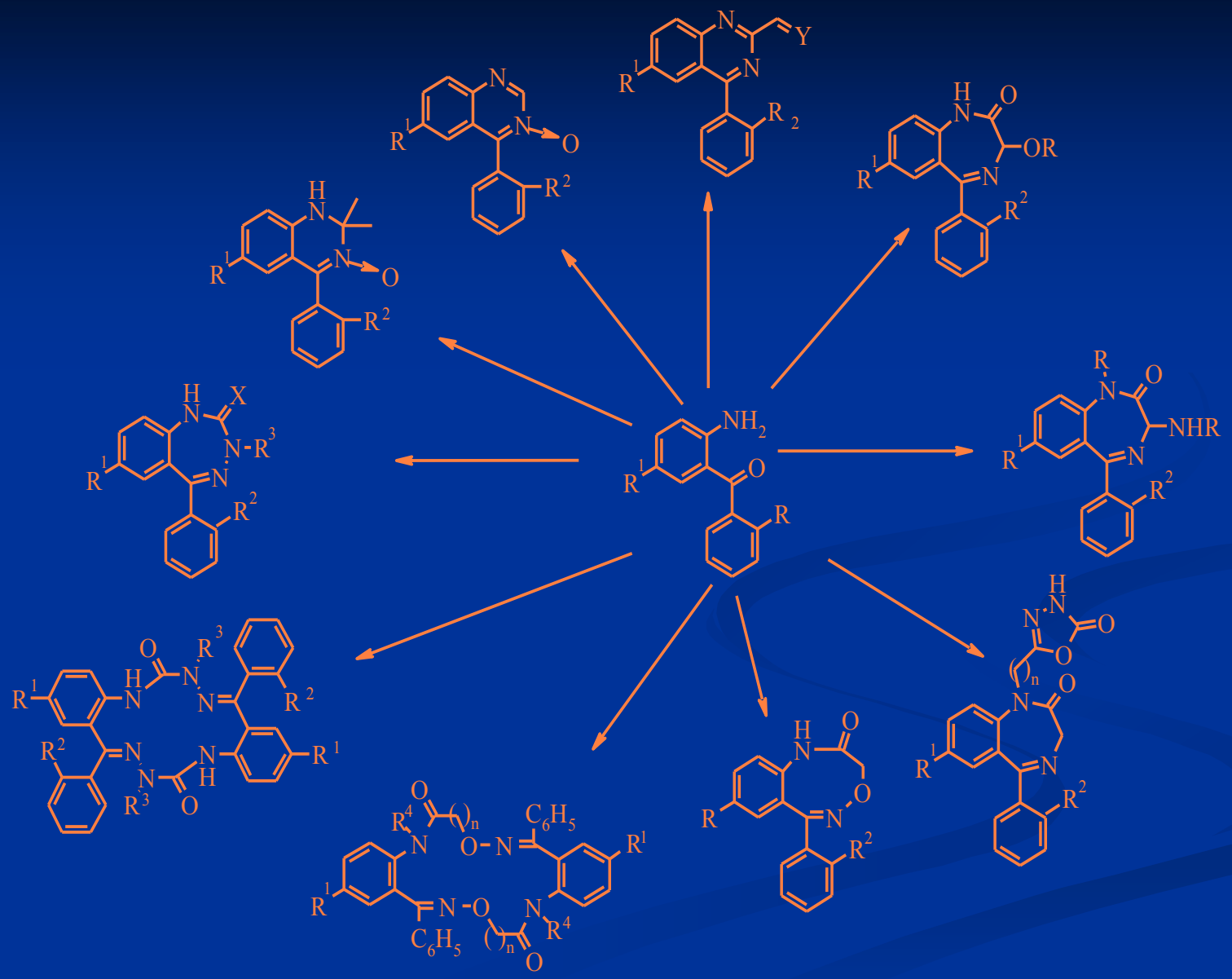
Мета роботи

полягає у розвитку наукових підходів щодо розробки (конструювання), та впровадження в широку медичну практику інноваційних лікарських засобів з психотропними та імуностимулюючими механізмами дії, які відповідають національним та міжнародним стандартам, та уперше зареєстровані на основі повного комплекту документів щодо їх якості, безпеки та ефективності (повної реєстраційної інформації). Запатентувати та увісти в обіг препарати під власною назвою, право на виробництво (виготовлення), реалізацію та застосування яких захищено законодавством України про охорону прав інтелектуальної власності. З урахуванням погоджених й прийнятих на міжнародному і національному рівні практичних рекомендації (стандартів), що доказово обґрунтовують підхід до проведення раціональної фармакотерапії ввести препарати до Державного формуляра лікарських засобів.

Алгоритм створення лікарських засобів

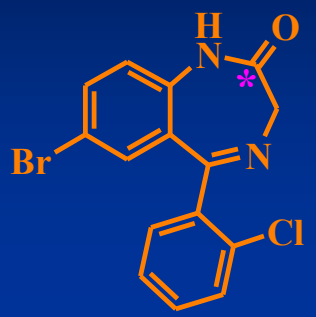
- ***Науково-дослідний етап***
- 1.Створення моделі відповідної патології на тваринах (*in vitro*, *in vivo*);
- 2.Визначення біомішені (рецептора);
- 3.Синтез, структура, реакційна здатність похідних 1,4-бензділазепіну, флуорен-9-ону та 9,10-антрахінону;
- 4.Скрінінг (окреслення базової структури препарата; оптимізація його фармакологічних властивостей);
- 5.Синтез препаратів мічених радіоактивними ізотопами та вивчення їх метаболізму і біодоступності.
- ***Дослідно-промисловий та промисловий етапи хімічної та фармацевтичної розробки субстанцій та готових лікарських засобів***
- 1.Вибір оптимального компонентного складу лікарського засобу;
- 2.Обґрунтування специфікацій якості діючих і допоміжних речовин.
- 3.Розробка оптимальної лікарської форми;
- 4.Обґрунтування вибору і оптимізації технологічного процесу;
- 5. Визначення показників якості, що включені до специфікації при випуску і протягом всього терміну придатності готового лікарського засобу;
- 6.Визначення ризиків, пов'язаних з даною лікарською формою і процесом її виробництва.
- 7.Контроль вмісту діючої речовини в готовому лікарському засобі
- 8. Розробка аналітичних методів, валідація та дослідження стабільності препарату.
- ***Доклінічні дослідження***
- 1.Вибір адекватних експериментальних моделей та встановлення фармакологічної ефективності лікарського засобу (первинна та вторинна фармакодинаміка та фармакологія безпечності);
- 2. Дослідження механізму дії з використанням методів «*in vitro*» та «*in vivo*»;
- 3.Фармакологія безпеки: вплив на серцево-судинну, центральну нервову та дихальну системи.
- 4.Вивчення токсичності при одноразовому та повторному введенні діючої речовини.
- 5.Оцінка побічної фармакодинамічної та/або патофізіологічної дії речовини.
- 6.Визначення наявності потенційного ризику при застосуванні людиною.
- 7.вивчення фармакокінетики: (абсорбція, розподіл, метаболізм, виведення).
- ***Клінічні дослідження.***
- ***Реєстрація та маркетінг***

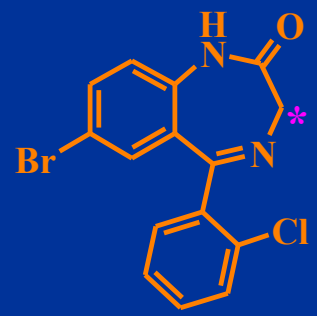
Синтезовані гетероцикличні сполуки



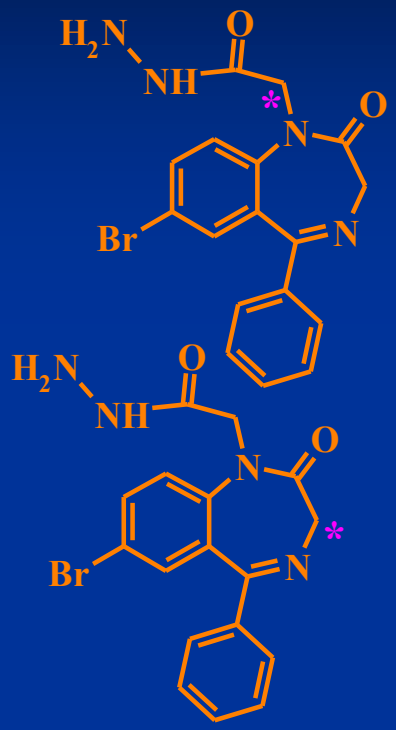
R^1 = H, Br, CH_3 Cl, NO_2 ; R^2 = H, *o*-, *m*-, *p*-Cl; R^3 = H, $CONHC_6H_5$; R^4 = H, CH_3;
X = O, S; Y = O, NOH, NNH_2, $NNHC_6H_5$, $NNHCONH_2$, $NNHCSNH_2$

Субстанції феназепаму, гідазепаму циназепаму (левани ® ІС) та аміксину з радіоактивною міткою для проведення вивчення молекулярних механізмів дії та фармакокінетики

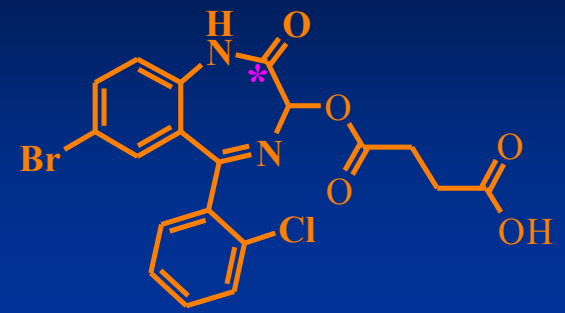


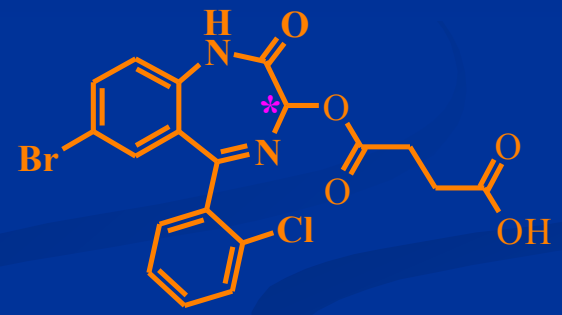


феназепам

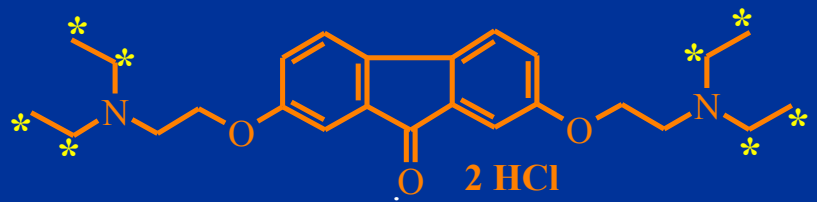


гідазепам

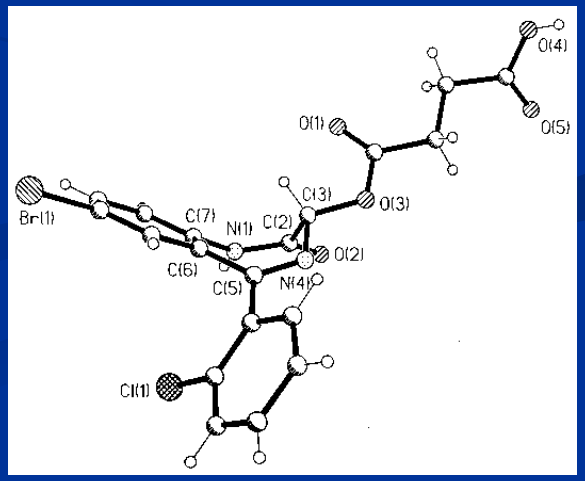




циназепам (левана® ІС)



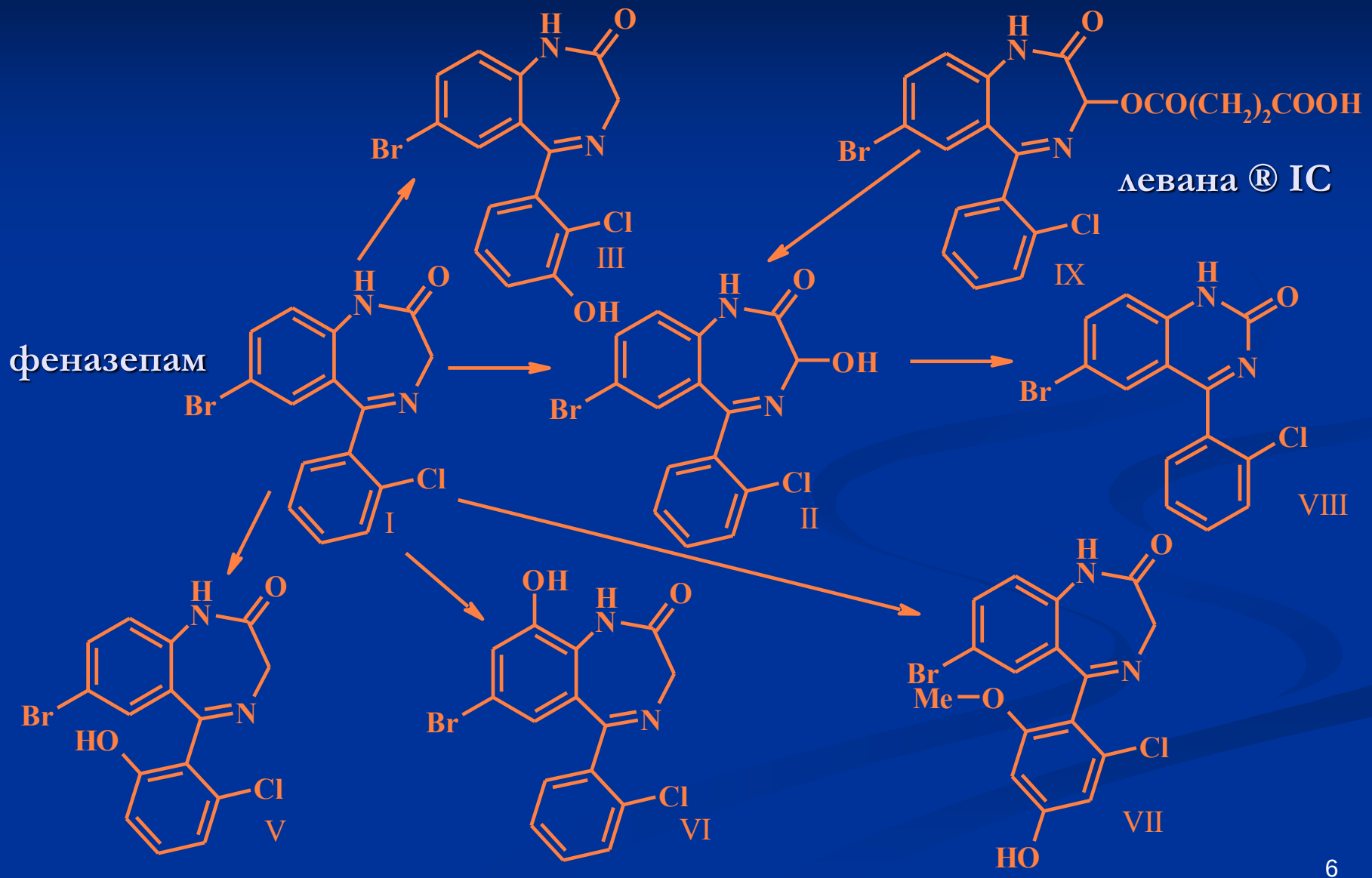
аміксин



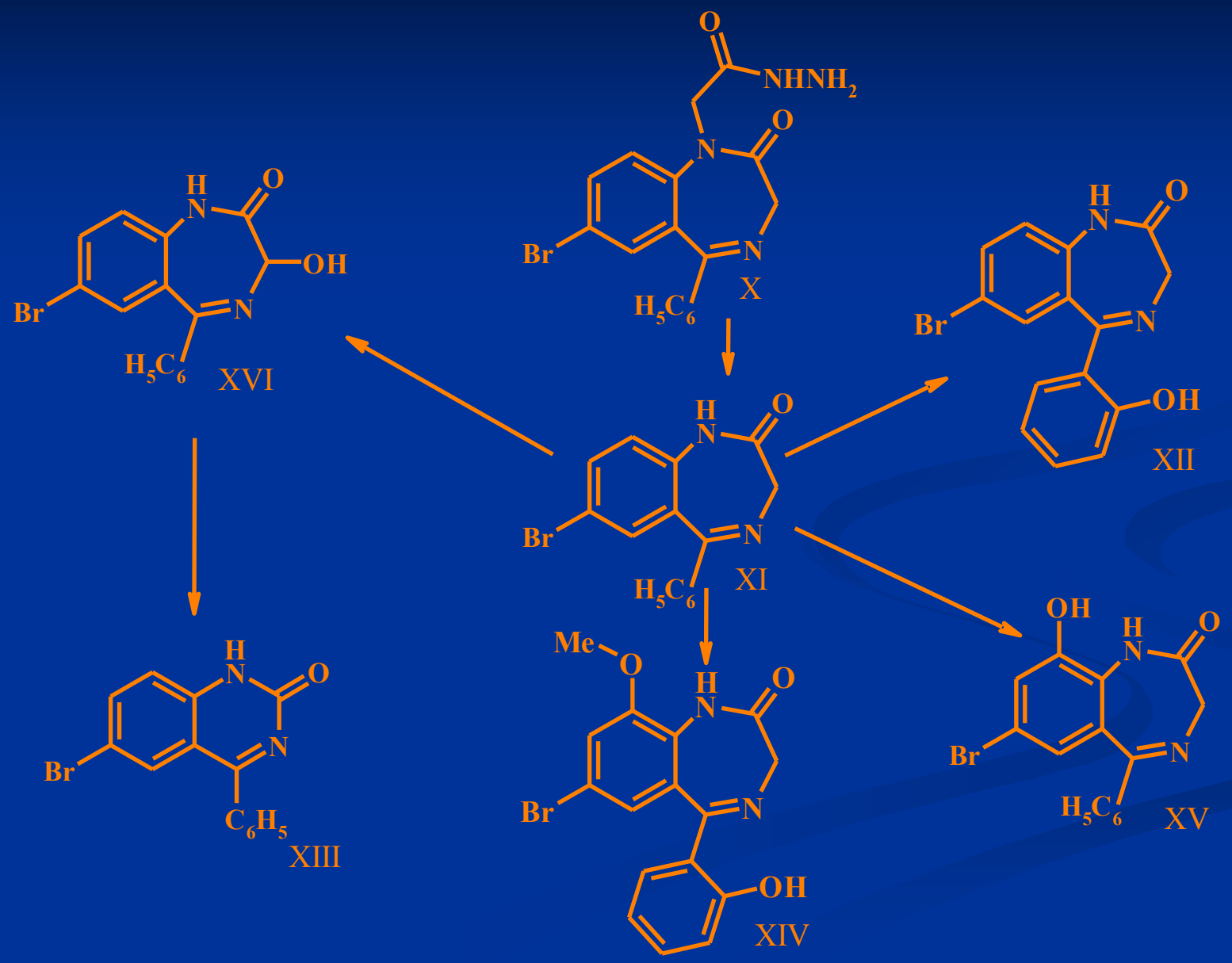
*розташування радіоактивної мітки ^{14}C

*розташування радіоактивної мітки ^{3}H

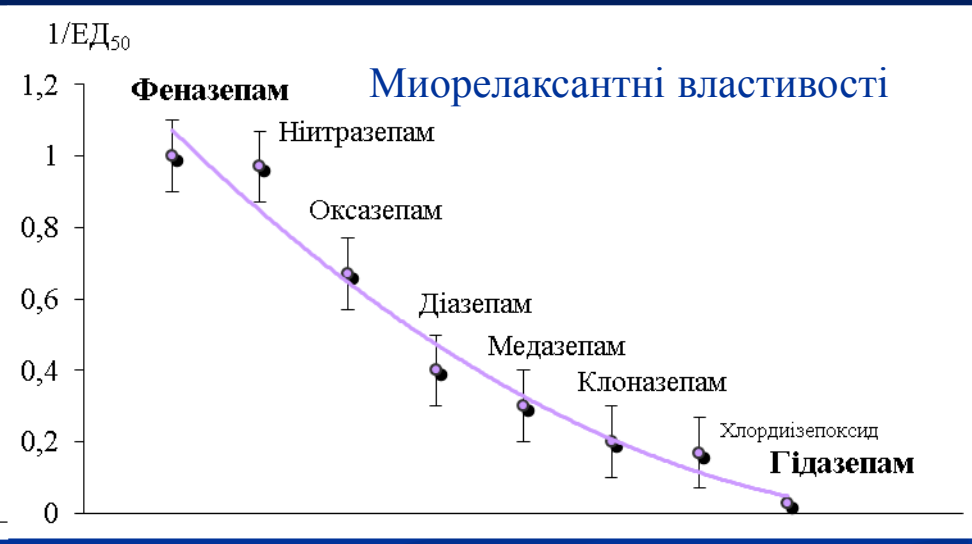
Біотрансформація феназепаму (I) та левани ® IC (IX)

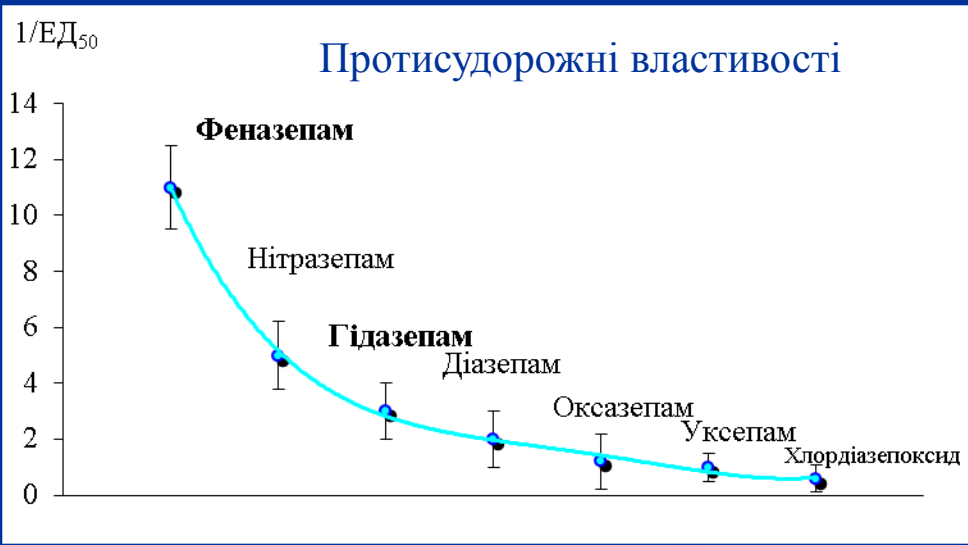


Біотрансформація гідазепаму (X)

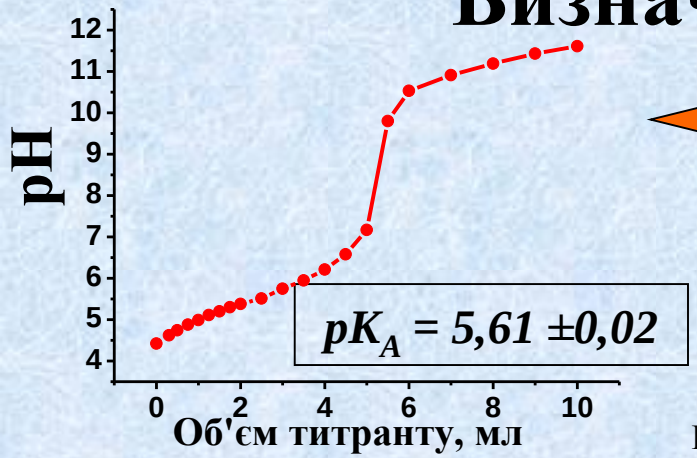


Порівняльна характеристика препаратів 1,4-бенздіазепінового ряду

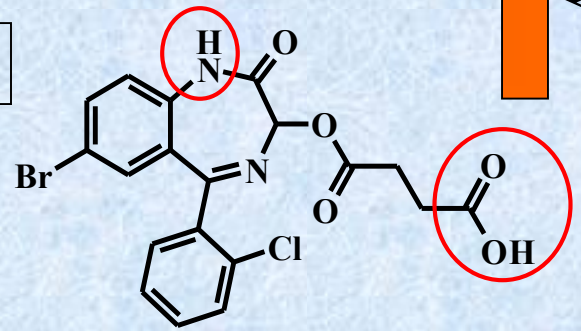




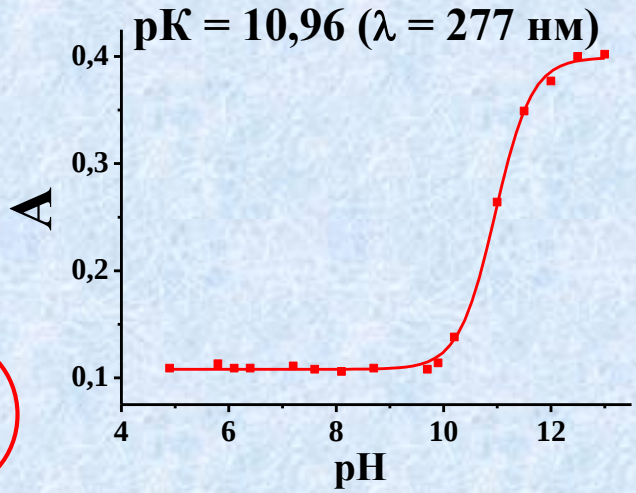
Визначення pK_A и pK для L

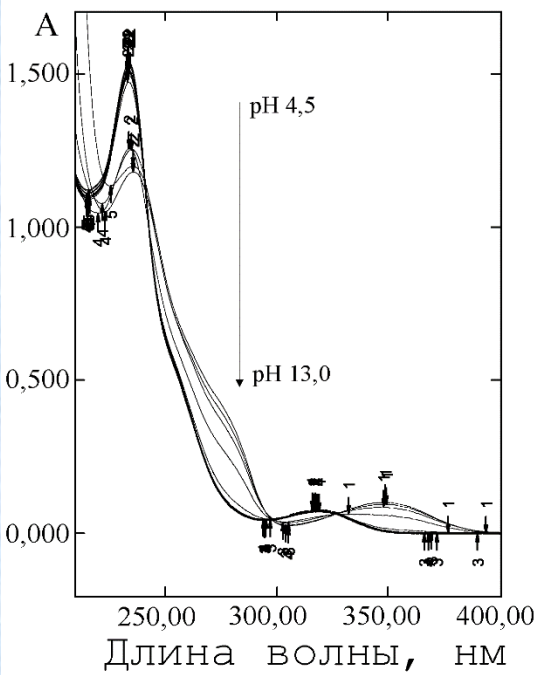


Крива потенціометричного титрування левана

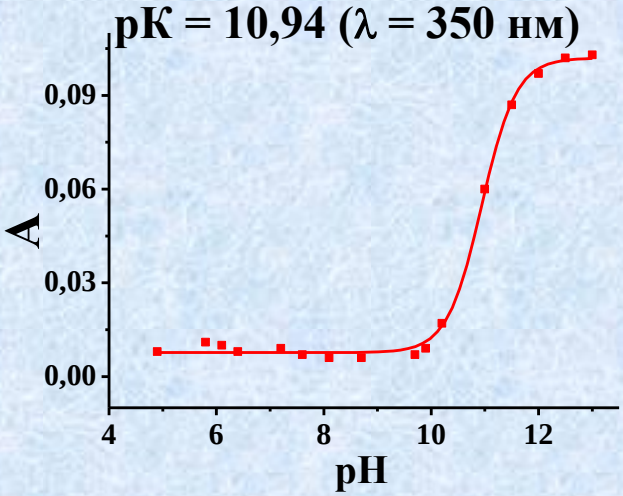


моно-[7-бром-2-оксо-5-(2-хлорфеніл)-2, 3-дигідро-1Н-бензо[1,4]-диазепін-3 -іл] сукцинат (L, левана)



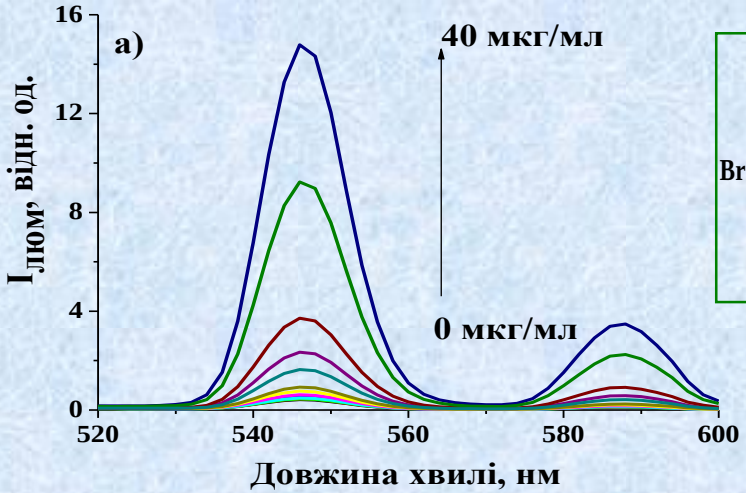


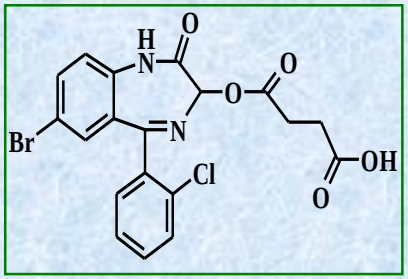
Спектри поглинання розчинів левана за різними значеннями pH ($C_L = 4\times10^{-5}$ моль/л)

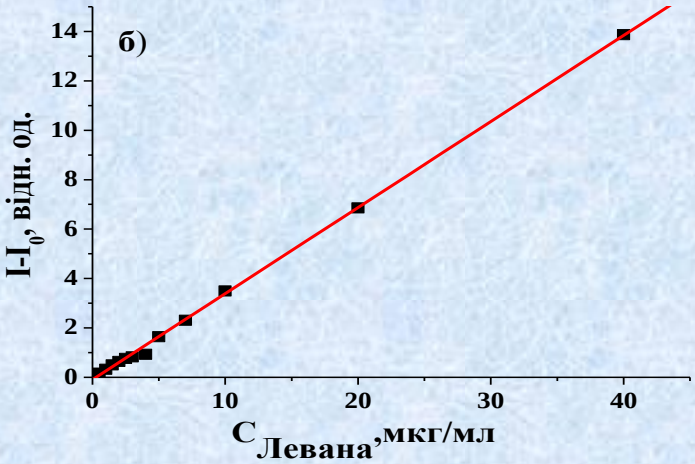


Залежність оптичної густини розчину левана від pH за різними довжинами хвиль

pK = 10,95 ±0,01







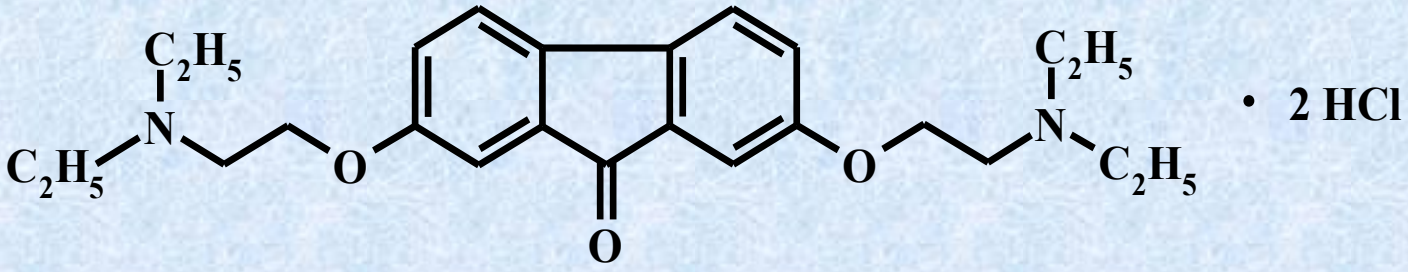
Спектри люмінесценції (а) комплексу Tb(III) – левана – ТОФО та градуювальний графік (б) для визначення левана (C_{Tb}=1×10^{-3} моль/л; $C_{ТОФО}$ = 1×10^{-4} моль/л)

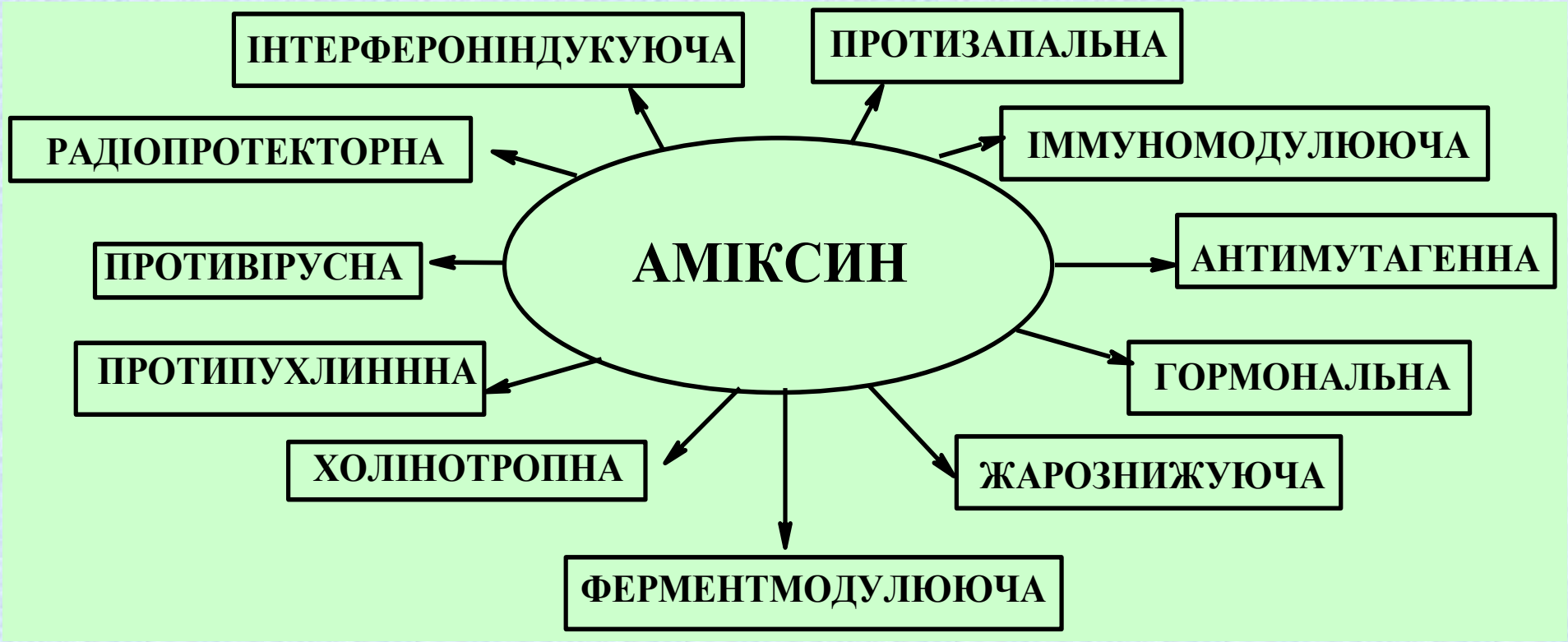
Результати визначення БД (P=0,95; n=5)

Препарат	Знайдено	S_r, %
ТАБЛЕТКА “Левана ІС” (ТДВ “ІНТЕРХІМ”, Україна) – левана 0,005 г	0,00495±0,00023 г	3,8
ТАБЛЕТКА “Левана ІС” (ТДВ “ІНТЕРХІМ”, Україна) – левана 0,010 г	0,0102±0,0040 г	3,8
ТАБЛЕТКА “Левана ІС” (ТДВ “ІНТЕРХІМ”, Україна) – левана 0,020 г	0,0201±0,0049 г	2,3
ТАБЛЕТКА „Нозепам” (Olain Farm, Латвія) – оксазепаму 0,010 г	0,01 ± 4,4×10^{-4} г	3,6
ТАБЛЕТКА “Апо-Лоразепам” (Apotex, Канада) – лоразепаму 0,0025 г	0,00251 ± 0,00010 г	3,3
ТАБЛЕТКА “Сигнопам” (“Polfa”, Польша) – темазепаму 0,010 г	0,0100 ± 0,0048 г	3,8

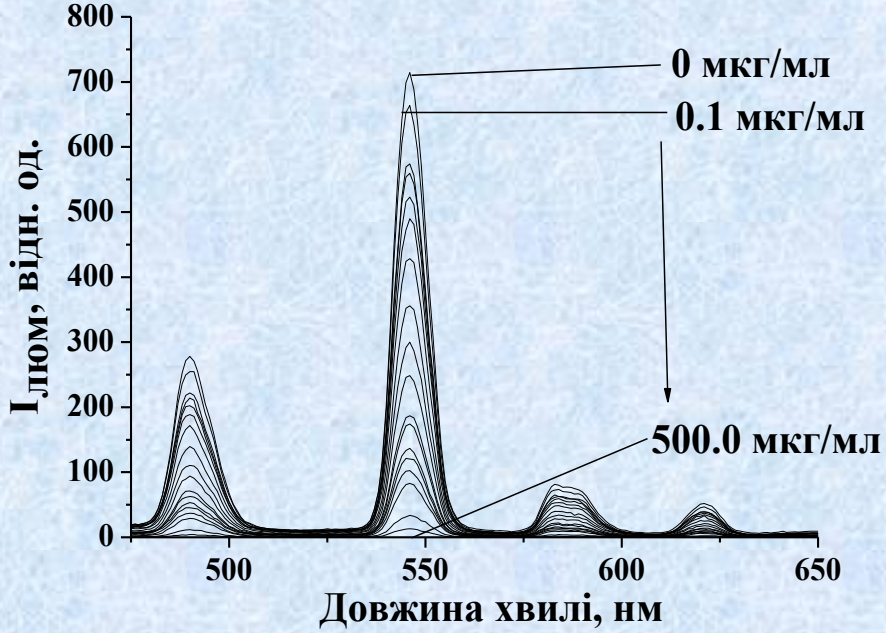
Методика люмінесцентного визначення циназепаму (левана) у таблетках „Левана ІС” (0,0005 г, 0,001 г, 0,002 г; ТДВ «ІНТЕРХІМ») впроваджена в аналітично-нормативну документацію, яка затверджена наказом МОЗ України № 1015 від 22.11.2010 р, р/п № UA/11175/01/01; № UA/11175/01/02; № UA/11175/01/03

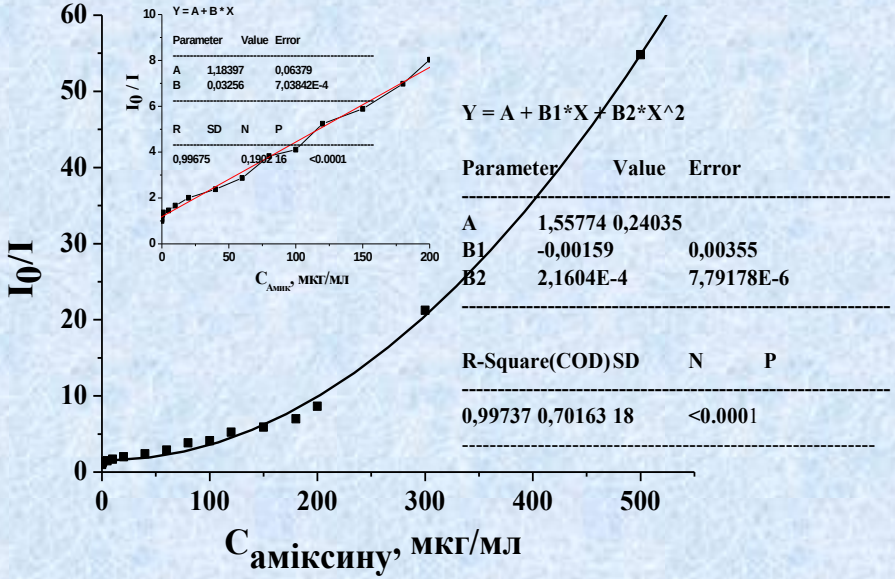
БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ АМІКСИНУ





Люмінесцентне визначення аміксину





Спектри люмінесценції комплексу Tb(III)–L_{33} у присутності різних концентрацій аміксину (C_{Tb} =C_{L33} =1×10^{-5} моль/л; $\lambda_{збуд}$ = 317 нм)

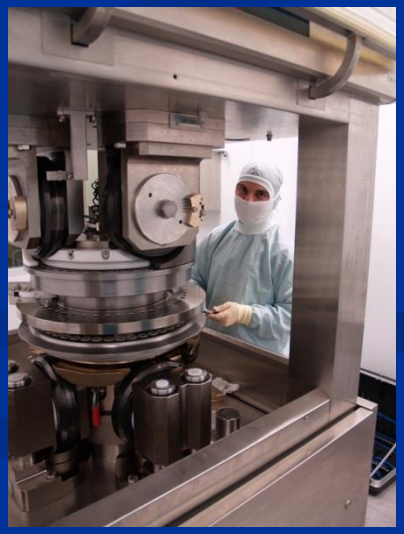
Градуювальний графік в координатах Штерна-Фольмера для визначення аміксину (C_{Tb} =C_{L33} =1×10^{-5} моль/л)

Результати кількісного визначення залишкових кількостей аміксину в змивах з поверхонь гранулятора Unilab-30TJ ("Huttlin")

Блок гранулятору	Купол	Кошик	Фільтро-утримувач	Турбоджет
Знайдено вміст аміксину, мкг	1,25	2,61	1,74	2,55

У практику роботи фармацевтичного підприємства ТДВ «ІНТЕРХІМ» впроваджена методика контролю якості (МКК 6.5/1-205-308), яка описує люмінесцентне визначення залишкових кількостей аміксину в промивних водах і в змивах для контролю повноти його видалення при очищенні технологічного обладнання.

Завод готових лікарських засобів ТДВ “ІНТЕРХІМ”



Дільниця хімічного виробництва субстанцій ТДВ “ІНТЕРХІМ”

Інноваційні лікарські засоби створені та впроваджені у виробництво

Реєстраційне посвідчення на лікарський засіб №UA/4690/01/01 ФЕНАЗЕПАМ, порошок (субстанція)
Реєстраційне посвідчення на лікарський засіб №UA/8564/01/01 ФЕНАЗЕПАМ® IC, таблетки по 0,0005 г
Реєстраційне посвідчення на лікарський засіб №UA/8564/01/02 ФЕНАЗЕПАМ® IC, таблетки по 0,001 г
Реєстраційне посвідчення на лікарський засіб №UA/8564/01/03 ФЕНАЗЕПАМ® IC, таблетки по 0,0025 г
Реєстраційне посвідчення на лікарський засіб №UA/7762/01/01 ГІДАЗЕПАМ, порошок (субстанція)
Реєстраційне посвідчення на лікарський засіб №UA/8579/01/01 ГІДАЗЕПАМ IC®, таблетки по 0,02 г
Реєстраційне посвідчення на лікарський засіб №UA/8579/01/02 ГІДАЗЕПАМ IC®, таблетки по 0,05 г
Реєстраційне посвідчення на лікарський засіб №UA/8579/02/01 ГІДАЗЕПАМ IC®, таблетки сублінгвальні по 0,02 г
Реєстраційне посвідчення на лікарський засіб №UA/8579/02/02 ГІДАЗЕПАМ IC®, таблетки сублінгвальні по 0,05 г
Реєстраційне посвідчення на лікарський засіб №UA/10775/01/01 ЛЕВАНА®, порошок (субстанція)
Реєстраційне посвідчення на лікарський засіб №UA/11175/01/01 ЛЕВАНА® IC, таблетки по 0,0005 г
Реєстраційне посвідчення на лікарський засіб №UA/11175/01/02 ЛЕВАНА® IC, таблетки по 0,001 г
Реєстраційне посвідчення на лікарський засіб №UA/11175/01/03 ЛЕВАНА® IC, таблетки по 0,002 г
Реєстраційне посвідчення на лікарський засіб №UA/1088/01/01 АМІКСИН®, порошок (субстанція)
Реєстраційне посвідчення на лікарський засіб №UA/5658/01/01 ТИЛАКСИН®, порошок (субстанція)
Реєстраційне посвідчення на лікарський засіб №UA/2559/01/01 АМІКСИН ® IC, таблетки, вкриті оболонкою по 0,06 г
Реєстраційне посвідчення на лікарський засіб №UA/2559/01/02 АМІКСИН ® IC, таблетки, вкриті оболонкою по 0,125 г

Висновки

- Завдяки проведеним фундаментальним науковим хімічним, медико-біологічним та фармацевтичним дослідженням впроваджено в практику вітчизняної медицини психотропні та імуннотропні інноваційні лікарські засоби (феназепам, гідазепам, левана, аміксин), що відповідають найвищому світовому рівню. Розроблено нову лікарську форму гідазепаму (сублінгвальна). Всі вони мають більший потенціал конкурентоспроможності та є основою ефективного імпортозаміщення. Виробництво повного циклу препаратів всередині країни дозволило зробити оригінальні лікарські засоби доступнішими, як для громадян, так і для державних лікувальних установ, що здійснюють закупівлі за бюджетні кошти. Субстанції та лікарські препарати зареєстровано за межами України та експортуються в Росію, Грузію, Азербайджан, Латвію, Швейцарію.