

ДОВІДКА

про творчий внесок **М. Я. Головенка** в роботі «**Фундаментальні та прикладні засади створення ефективних нейротропних та імуотропних препаратів**».

Головенко М.Я.- доктор біологічних наук, професор, академік НАМН України, завідувач відділу фізико-хімічної фармакології Фізико-хімічного інституту ім. О. В. Богатського НАН України.

Його творчий доробок, що входить до зазначеної роботи бере початок з 1980 року. За цей період створено наукові підходи щодо розробки та впровадження в широку медичну практику інноваційних лікарських засобів з психотропними, протівірусними та імуностимулюючими механізмами дії. Ідентифіковано та вивчено відповідні біомішені, що приймають участь у регуляції низки фізіологічних та патологічних станів організму. Вперше розроблені моделі функціонування ГАМК-рецепторного комплексу центральної нервової системи в умовах дії екзогенних лігандів (агоністів, інверсних агоністів, антагоністів) в досліджах *in vivo*, що є передумовою пошуку майбутніх лікарських препаратів. Вперше досліджено фармакологічні властивості нових, раніше не описаних, різних по структурі та фізико-хімічним властивостям хімічних сполук, з використанням високопродуктивних (*in silico*) і традиційних (*in vitro, in vivo*) технологій.

Синтезовано та валідовано мічені радіоактивними ізотопами феназепам, гідазепам, левана та аміксин. Комбінацією методів радіо-хромаатографічного та мас-спектрометричного аналізу визначено основні напрямки метаболізму інноваційних препаратів та позиційну специфічність дії ферментів, що каталізують ці процеси. Встановлено шляхи та кінетику їх виведення із організму при одноразовому введенні та різних схемах тривалого введення. Проведено математичне моделювання взаємозв'язку фармакокінетичних та фармакодинамічних процесів, що є необхідними для розробки терапевтичного моніторингу. Обгрунтовано вибір доз для проведення 1-ї фази клінічних випробувань. Проведено дослідження, що характеризували безпечність

(нейротоксичність, біохімічні показники, ембріотоксичність, мутагену та канцерогену дію.) препаратів. Підготовлено нормативну документацію (реєстраційні досьє), щодо впровадження препаратів за повною незалежною заявою, які вміщували повні модулі 1 та 2, та модуль 3 – результати власних фармацевтичних випробувань (фізико-хімічних, біологічних або мікробіологічних), модулі 4 та 5 – результати власних доклінічних випробувань (фармакологічних, токсикологічних) та клінічних досліджень.

Результати наукових досліджень, виконаних протягом 1980-2016 років викладено в 11 монографіях, 8 методичних рекомендаціях та 180 наукових оглядах і статтях. Загальна кількість реферованих публікацій, що міститься в базі даних SCOPUS, становить 210, індекс Хірша $h=7$. Захищено дисертацій: докторських-7, кандидатських-22.

 Головенко М.Я.

Директор Фізико-хімічного інституту
імені О.В.Богатського НАН України
доктор хімічних наук, професор, академік
НАН України





Андронаті С.А.

ДОВІДКА

про творчий внесок **В.І. Павловського** в роботі «**Фундаментальні та прикладні засади створення ефективних нейротропних та імуотропних препаратів**».

Павловський В.І. - кандидат хімічних наук, старший науковий співробітник Фізико-хімічного інституту ім. О.В. Богатського НАН України.

Павловським В.І. синтезовано низку нових хімічних речовин з прогнозованою фармакологічною дією. Розроблено зручні методи синтезу нових 1-алкілованих похідних 1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепіну (1-алкіл-, 1-метоксикарбонілметил-, 1-гідразінокарбонілметил-, 1-гетерилалкіл-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-онів). Впроваджено у практику нові методи синтезу 1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-онів, що дозволяє за умов їх використання отримувати 2-гідразіно-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепіни і різноманітні 1,2-анельовані системи триазолів і тетразолів. На основі багаторічного досвіду у хімії 1,4-бенздіазепін-2-онів розроблено новий спосіб синтезу похідних 3-гідрокси-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-онів, який привів до істотного скорочення багатостадійного синтезу і дозволив отримувати відповідні 3-гідрокси-1,4-бенздіазепін-2-они з виходами, вищими за 70 %. На базі вдосконалення методів синтезу отримано 3-ариламіно-, 3-ариліден(гетариліден)-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-они, які мають спектр важливих фармакологічних властивостей (анксиолітичні, анальгетичні, ноотропні та інш.). Серед синтезованих сполук знайдено ліганди, селективні до центральних або периферичних бенздіазепінових рецепторів.

Під керівництвом академіка НАН України С.А. Андришенка розпочато створення нового напрямку досліджень – встановлення зв'язку структура-властивості-анальгетична активність похідних 1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепіну, потенційних лігандів брадикінінових рецепторів, дослідження можливих механізмів дії. Серед похідних 1,4-бенздіазепіну знайдено сполуки, які у 10-280 разів перевершують за показниками ефективної дози відомі анальгетичні засоби.

Павловський В.І. брав активну участь в організації робіт із створення та впровадження у виробництво і медичну практику нових препаратів, синтезі субстанцій та нагромадженні дослідних партій (гідазепам, циназепам) для проведення доклінічних випробувань, розробку аналітичної документації на

субстанції та лікарські форми препаратів (феназепам, гїдазепам, циназепам), які створені у відділі медичної хімії.

За участю В.І. Павловського у відділі медичної хімії розроблено оптимальну схему синтезу субстанції циназепаму, яка впроваджена на дослідно-промисловому виробництві ТДВ "ІНТЕРХІМ". За цією схемою організовано промислове виробництво субстанції у кількості, яка задовольняє потреби медицини.

Синтезовано субстанції феназепаму, гїдазепаму та циназепаму (левани) з радіоактивною міткою для проведення радіолігандних досліджень, вивчення молекулярних механізмів дії та фармакокінетики цих препаратів.

Результати наукових досліджень, виконаних протягом 1985-2016 років, сумовано в 123 наукових статтях, з них 14 англomовних, та 12 патентах. Загальна кількість реферованих публікацій, що міститься в базі даних SCOPUS, становить 29, індекс Хірша $h=3$. Під керівництвом В.І. Павловського захищено 3 дисертації на здобуття ступеня кандидату наук.



В.І. Павловський

Директор Фізико-хімічного інституту
ім. О.В. Богатського НАН України
доктор хімічних наук, професор,
академік НАН України



С.А. Андронаті

Довідка

про творчий внесок провідного наукового співробітника відділу медичної хімії Фізико-хімічного інституту ім. О. В. Богатського НАН України, доктора біологічних наук, професора Карасьової Тамари Леонідівни в роботі «Фундаментальні та прикладні засади створення ефективних нейротропних та імуотропних препаратів».

Робота Т.Л. Карасьової по вивченню фармакологічних властивостей різноманітних по структурі похідних 1,4-бенздіазепінів та їх аналогів почалася з 1974 року і продовжується до теперішнього часу. Карасьовою Т.Л. з використанням фармакологічних, фізіологічних, нейрофізіологічних, електрофізіологічних методів дослідження проведено експериментальне і теоретичне обґрунтування дії нових похідних 1,4-бенздіазепінового ряду, які відкривають перспективу подальшого розширення галузей застосування і впровадження їх в медичну практику для лікування розладів сну, а також для корекції вроджених і набутих неврологічних дефіцитів (втрата пам'яті) в похилому і літньому віці. Встановлено, що серед препаратів 1,4- бенздіазепінового ряду (феназепаму, гідазепаму, альпрозаламу), тільки гідазепам поліпшує пам'ять у щурів і за вираженістю ноотропної дії перевершує ноотропіл.

Впродовж 1990-2012рр виконані експериментальні дослідження по вивченню фармакологічних властивостей 3-заміщених-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-онів, встановлені закономірності залежності між їх фармакологічною активністю (анксиолітичною, протисудомною, антидепресивною, гіпноседативною, анальгетичною, анорексигенною) хімічною будовою та фізико-хімічними властивостями сполук. Виявлені сполуки, які за гіпноседативною та протисудомною активністю не поступаються препарату Левана ІС (циназепаму), який за вираженістю і глибиною снодійного ефекту має значні переваги перед снодійним препаратом третього покоління зопіклоном. Встановлено, що за індексом специфічної терапевтичної дії ($I_{стд}$), який використовується у клінічній практиці для встановлення міри токсичності препарату, Левана ІС з $I_{стд} = 6$ в 4,8 рази є безпечнішим від зопіклому, з $I_{стд} = 1,3$. Показано, що при хронічному введенні циназепаму протягом 14 та 30 діб не спостерігається розвиток толерантності на відміну від інших снодійних засобів, похідних 1,4-бенздіазепілу. Встановлено, що у щурів з синдромом порушень циклів сну, викликаних

резерпіном, циназепам нормалізує структуру фізіологічного сну і тривалість фази «спання-неспанья». Обґрунтовала доцільність подальшого розширення галузей застосування та впровадження у медичну практику нових 3-ацилокси-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-онів, які проявляють високу сполійну, седативну та протисудомну активність для лікування нервово-психічних розладів і розладів сну. Серед нових похідних 3-аміно-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-онів встановлена наявність анорексигенної і орексигенної активності в низьких дозах, які є потенційними лікарськими засобами для лікування ожиріння, булемії і анорексії, а також тривожних і панічних станів.

По фармакології похідних бенздіазепінового ряду Т.Л. Карасьовою опубліковано 48 статей. Під керівництвом Т.Л. Карасьової виконано та захищено 8 дисертацій на здобуття вченого ступеня кандидата біологічних наук.

Т.Л. Карасьова, автор 180 реферованих публікацій, в тому числі вона є співавтором монографії «Біохімія чужорідних сполук» (К. Наукова думка, 1983 р). Т.Л. Карасьова співавтор 10 авторських свідоцтв та 7 патентів на нові нейротропічні сполуки. Кількість цитованих публікацій Т.Л. Карасьової у журналах, індексуєтих в базі Web of Science – 69.

Індекс Хирша (Web of Science) - 7.

 — Т.Л. Карасьова

Директор ФХІ ім. О.В. Богитського НАН України
Академік НАН України



 — С.А. Андронаті

ДОВІДКА

про творчий внесок А. В. Єгорової в роботі «Фундаментальні та прикладні засади створення ефективних нейротропних та імунотропних препаратів».

Єгорова А.В.-доктор хімічних наук, провідний науковий співробітник Фізико-хімічного інституту НАН України. Обґрунтована можливість використання сенсibilізованої люмінесценції лантанідів в їх однорідно- та різнолігандних комплексах в якості аналітичних форм для прямого і непрямого визначення біологічно активних сполук, молекули або іони яких здатні до сенсibilізації або гасіння емісії центрального іону. У практику флуоресцентного аналізу введено новий клас органічних реагентів – похідних амідів оксохінолін-3-карбонової кислоти, здатних до утворення у водному середовищі (без використання органічних розчинників) лантанідних комплексів, які мають високі люмінесцентні характеристики. За допомогою хемометричних моделей встановлено зв'язок між структурою цих реагентів та квантовим виходом, часом життя збудженого стану їх комплексів з іонами Eu(III) та Tb(III). Визначено умови утворення і люмінесцентні властивості комплексів Ln(III) з деякими препаратами, які спроможні сенсibilізувати емісію центральних іонів. Запропоновано нові аналітичні форми для визначення низки лікарських препаратів, в тому числі гідрокси- і карбоксипохідних 1,4-бенздіазепінів. Для препаратів, що утворюють адукти з лігандом-сенсibilізатором, ефект гасіння емісії аналітичних форм став придатним для визначення аміксину.

Розроблено, стандартизовано та валідовано методики контролю якості та стабільності субстанцій феназепаму, гідазепаму, левани, аміксину та їх дозованих лікарських форм, змивів з поверхонь фармобладнання з використанням титриметричних, спектрофотометричних, хроматографічних, та люмінесцентних методів аналізу.

Результати наукових досліджень, виконаних протягом 1995-2014 років, викладено в 51 наукових оглядах і статтях, з яких англомовних є 9. Отримано 14 патентів України на корисні моделі. Захищено дисертацій: докторських-1, кандидатських-4.

 Сгорова А.В.

Директор Фізико-хімічного інституту
імені О.В.Богатського НАН України
доктор хімічних наук, професор, академік
НАН України



 Андронаті С.А.

ДОВІДКА

про творчий внесок Є. В. Нікітіна в роботі «Фундаментальні та прикладні засади створення ефективних нейротропних та імунотропних препаратів».

Нікітіним Є.В. встановлено, що при використанні аміксіну ІС в комплексній терапії в залежності від етіології у всіх хворих на вірусні захворювання одержано скорочення на $\frac{1}{2}$ - $\frac{1}{3}$ тривалості клінічних проявів хвороби, відновлення показників імунітету, гемостазу та гемодинаміки. У хворих на хронічний гепатит С в процесі лікування уже на 6-му місяці лікування відновлювались функції печінки, закінчувався запальний процес, відновлювалась якість життя та зупинялось, згідно даних фібромаксу, фіброзоутворення в печінці. Після 2-х річного лікування аміксіном ІС, антиоксидантами та препаратами рибаваріну при багаторічному спостереженні рецидиви хвороби були лише у 5% хворих. Результати проведених досліджень опубліковані у 20 журнальних у 20 журнальних статтях, 2-х методичних рекомендаціях та 7 патентах.

Згідно з тематики конкурсної роботи автором з використанням аміксіну ІС вперше обґрунтовані та розроблені наступні методики лікування хворих на гострі та хронічні захворювання людини:

1. Спосіб лікування хронічного гепатиту С. – Патент на корисну модель № 13102 від 10.04.2008. – Бюл. № 7.

2. Спосіб лікування хронічного гепатиту С, які мають протипоказання до інтерферонотерапії та/або нон-респондерів. – Патент на корисну модель № 86152 від 10.12.2013. – Бюл. № 23.

3. Спосіб лікування гострого гастроентериту вірусної етіології. – Патент на корисну модель № 42635 від 10.07.2009. – Бюл. № 13.


4. Спосіб лікування серозних менінгітів ентеровірусної етіології. – Деклараційний патент на винахід № 43586 А, 7А61К38121 « 2001031853 від 20.01.2001. – Бюл. № 11.

5. Спосіб лікування та профілактики грипу і гострих респіраторних захворювань вірусного походження. – Патент на корисну модель № 26124 від 10.12.2013. – Бюл. № 23.

6. Спосіб лікування хворих на інфекційний мононуклеоз. – Патент на корисну модель № 86855 від 10.01.2014. – Бюл. № 1.

7. Спосіб лікування хворих на хронічний гепатит С, які мають протипоказання до інтерферонотерапії та/або нон-респондерів. – Патент на винахід № 107441 від 25.12.2014. – Бюл. № 24.

Згідно даної тематики захищено 3 докторських і 12 кандидатських дисертацій.

 Нікітін Є.В.

Заступник генерального директора
з науково-дослідної роботи Товариства
з додатковою відповідальністю «ІНТЕРХІМ»



Кашуцький С.М.

ДОВІДКА

про творчий внесок А. С. Редера в роботі «Фундаментальні та прикладні засади створення ефективних нейротропних та імунотропних препаратів».

Редер А.С. - кандидат хімічних наук, генеральний директор товариства з додатковою відповідальністю «ІНТЕРХІМ». В науково-дослідній роботі розроблено синтез несиметричного циліндричного трициклічного криптантата гідроксилвміщуючих криптантів із дигліцидного ефіру етиленгліколя. Розраховано константи комплексоутворення хіральных бі- та триядерних краун-ефірів з йонами амонію і метиловими ефірами L- та D-валіна. Визначено склад і стійкість комплексів гідроксикриптантів з катіонами лужних і лужноземельних металів та енантіомерна селективність комплексоутворення хіральных краун-ефірів з метиловими ефірами амінокислот. Запропоновано нові способи одержання 2,7-біс[2-(діетиламіно)етокси]флуорен-9-она дигідрохлорид та 3-гідрокси-7-бром-5-(орто-хлор)феніл-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-ону, та 3-ациклокси-1,2-дигідро-3Р-1,4-бенздіазепін-2-ону для розробки технологічних регламентів їх субстанцій.

У виробничій сфері проведено у кожному конкретному випадку, залежно від типу препарату, виробництво досліджуваного лікарського засобу, налагоджено систему виробничого процесу та відповідних аналітичних методів. Здійснено переноси (трансфери) технології нової продукції всередині або між виробничими та випробувальними дільницями. Проведено контроль придбання матеріалів, забезпечення технічними засобами, системами постачання та обладнанням технологічного процесу (включаючи пакування та маркування). Контроль якості та забезпечення якості, видача дозволу на випуск; зберігання та дистрибуція, оцінка продукції та звітність.

Налагоджено і взаємоузгоджено виконання всіх видів діяльності підприємства таким чином, щоб мінімізувати можливість виникнення невідповідностей на будь-якому етапі створення продукції. Окрім системи управління якістю спрямовано увагу систему управління фінансами, систему управління ризиками, систему екологічного управління.

Результати наукових досліджень, виконаних протягом 1983-2013 років, викладено в 32 публікаціях, з яких 13 англомовних та 3 патентів. Індекс Хірша $h=6$.



Редер А.С.

Заступник генерального директора
з науково-дослідної роботи Товариства
з додатковою відповідальністю «ІНТЕРХІМ»



Кашуцький С.М

ДОВІДКА

про творчий внесок І. Б. Стельмаха в роботі «Фундаментальні та прикладні засади створення ефективних нейротропних та імунотропних препаратів».

Стельмах І.Б. кандидат хімічних наук, директор з виробництва товариства з додатковою відповідальністю «ІНТЕРХІМ». В науково-дослідній роботі обґрунтував можливість використання методу функцій дисиметрії для оцінки порушення симетрії відносно дзеркально-поворотних осей з врахуванням реальних властивостей атомів. У рамках аналізу зв'язку «структура-властивість» хіральных молекул показав можливість вивчення впливу структурних факторів на такі властивості сполук, як оптична активність, стереоселективність реакцій, енантіодиференціююча властивість макроциклічних комплексонів. Створено нові підходи для класифікації хіральных об'єктів. Використано функції дисиметрії для кількісної оцінки спірального упорядкування у нематичній мезофазі, індукційованого хіральними добавками, та селективності комплексоутворення макроциклічних похідних D-винної кислоти.

У виробничій сфері за участю Стельмаха І.Б. спочатку було створено сучасну виробничу ділянку по випуску готових лікарських засобів, а потім побудовано завод з дотриманням європейських правил належної виробничої практики та оснащено хіміко-технологічним устаткуванням з Німеччини, Італії, Великобританії. Для успішного виробництва субстанцій та готових лікарських засобів підготовлено низку технічної документації та отримано ліцензії АВ №598069 на виробництво лікарських засобів (активних фармацевтичних інгредієнтів, нестерильних лікарських засобів у формі таблеток і порошків); АД №037168 на виробництво, виготовлення наркотичних засобів і психотропних речовин. Розроблено та впроваджено у виробництво сучасні технології отримання готових лікарських засобів вологою грануляцією, грануляцією у псевдорозрідженому шарі та методом прямого пресування. Впорядковує загальну діяльність підприємства; забезпечує повноту і правильність ведення

процесів виробництва, контролю, дистрибуції; об'єктивно оцінює діяльність підрозділів підприємства.

Результати наукових досліджень, виконаних протягом 1985-2013 років, викладено в 31 публікації, з яких 9 англомовних та 3 патентів. Індекс Хірша $h=5$.

Стельмах І.Б.

Заступник генерального директора
з науково-дослідної роботи Товариства
з додатковою відповідальністю «ІНТЕРХІМ»



Кашуцький С.М.

ДОВІДКА

про творчий внесок Д. В. Позігуна в роботі «Фундаментальні та прикладні засади створення ефективних нейротропних та імунотропних препаратів».

Позігун Д.В. - кандидат хімічних наук, заступник генерального директора товариства з додатковою відповідальністю «ІНТЕРХІМ». В науково-дослідній роботі удосконалено методикау силового поля для розрахунку констант швидкості у двостадійних послідовно-паралельних реакціях. Досліджено структуру і властивості карбоксилатних комплексів методом молекулярної механіки та зроблено аналіз стеричних чинників їх стійкості. Створено пакет програм для теоретичного конформаційного аналізу металокомплексів методом молекулярної механіки. Проведено оцінку стеричних факторів реакційної здатності в рамках моделі силового поля. Визначені просторові фактори стійкості тіосемікарбазид-карбоксилатних комплексів міді. Проведено теоретичний аналіз конформацій субстратів в тетраедрах проміжних продуктів лужного гідролізу діетілмалонатів. Розроблено довгострокову програму технічного переоснащення підприємства, якою передбачена модернізація існуючих виробничих ліній і створення нових потужностей відповідно до міжнародних стандартів GMP та розширено номенклатуру продукції. У розвиток і модернізацію виробництва щорічно інвестується значна частка прибутку.

Створено та реалізовано програму зниження собівартості продукції, яка включає використання новітніх технологій, запровадження режиму економії сировини та матеріалів, енергетичних та інших ресурсів, а також раціональне використання обладнання, яке працює в три зміни. Інвестовано кошти на наукові дослідження та промоцію препаратів. Активно займається реєстрацією субстанцій та лікарських препаратів за межами країни та експортує їх в Росію, Грузію, Азербайджан, Латвію, Швейцарію.

Створено передумови для включення ТДВ «ІНТЕРХІМ» до переліку

промислових підприємств, що мають стратегічне значення та формують економічний потенціал області. (розпорядження голови обласної державної адміністрації від 30 вересня 2013 року №1012/А)

Результати наукових досліджень, виконаних протягом 1985-2013 років, викладено в 29 публікації, з яких 6 англомовних. Індекс Хірша $h=5$.

Позігун Д.В.

Заступник генерального директора
з науково-дослідної роботи Товариства
з додатковою відповідальністю «ІНТЕРХІМ»



Кашуцький С.М.