doi: https://doi.org/10.15407/visn2023.08.079

КУЧЕРЕНКО
Людмила Іванівна —
доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, віцепрезидент ТОВ «Науково-виробниче об'єднання «Фарматрон»

НАУКОВІ ОСНОВИ СТВОРЕННЯ ІННОВАЦІЙНИХ ВІТЧИЗНЯНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Стенограма доповіді на засіданні Президії НАН України 14 червня 2023 року

У доповіді наведено найважливіші результати фундаментальних та прикладних досліджень, спрямованих на розроблення вітчизняних оригінальних і комбінованих лікарських засобів для потреб охорони здоров'я населення України. Відповідні науково-технічні роботи виконуються у межах співпраці Запорізького державного медико-фармацевтичного університету та Науково-виробничого об'єднання «Фарматрон» з Науково-технологічним комплексом «Інститут монокристалів» НАН України та іншими установами Академії.

Шановний Анатолію Глібовичу!
Шановні колеги!
Дозвольте представити вам доповідь на тему «Наукові основи створення інноваційних вітчизняних лікарських засобів». Ще кілька місяців тому, коли тільки планувався мій виступ на засіданні Президії, я збиралася розповідати про отримані ще в мирний час наукові та практичні результати щодо створення оригінальних фармацевтичних препаратів. Проте життя внесло свої корективи, і сьогодні я сфокусую увагу на роботах, спрямованих на практичне використання відповідних напрацювань з метою зміцнення системи національної безпеки. На прикладі наших установ я покажу, як відбувалося розроблення сучасних фармацевтичних препаратів в умовах мирного часу та в період воєнного стану.

Пандемія COVID-19 висвітлила значні проблеми, які існують у галузі охорони здоров'я в Україні та пов'язані з нестачею лікарських засобів для нівелювання побічних ефектів захворювання COVID-19 та постковідного синдрому. Зараз, в умовах війни, ці питання ще більш загострилися у зв'язку з порушенням логістики та процесів виробництва необхідних вітчизняних препаратів.

Фармація — одна з найважливіших і найбільш наукомістких галузей нашої економіки. Однак у ній на сьогодні є бага-

то серйозних проблем. Так, Україна імпортує близько 80 % лікарських препаратів та їх компонентів, і така ситуація є небезпечною для системи охорони здоров'я громадян, оскільки ми стаємо залежними від країн — постачальників лікарських засобів або активних фармацевтичних інгредієнтів. На превеликий жаль, ці країни вже неодноразово вводили і надалі вводитимуть тимчасові обмежувальні заходи на експорт ліків до України.

Ще однією важливою проблемою є те, що в Україні практично повністю зникла галузева фармацевтична наука і останнім часом посилилися деструктивні процеси в організації науково-дослідної роботи в університетах медичного і фармацевтичного профілю. Це вже призвело до того, що утворився критичний розрив між фармацевтичною наукою та фармвиробництвом, який важливо подолати якомога скоріше. Для цього необхідно налагодити роботу так, щоб у процесі створення вітчизняних лікарських засобів науковці-фармацевти плідно взаємодіяли та йшли пліч-о-пліч з фахівцями виробничої галузі.

Тепер перейду до завдань, які зараз виконує Науково-виробниче об'єднання «Фарматрон» у співпраці з науковими установами, закладами вищої освіти та виробничою фармацевтичною галуззю, реалізуючи концепцію «від молекули до лікарського засобу».

Фахівці наукового сектору НВО «Фарматрон» та Запорізького державного медико-фармацевтичного університету основну увагу приділяють створенню нових вітчизняних оригінальних лікарських засобів та їх комбінованих форм на основі похідних азогетероциклів. Їхнім основним досягненням можна вважати практичний внесок у створення такого відомого лікарського препарату, як тіотриазолін (морфолінію тіазотат).

У 1994 р. було отримано реєстраційні свідоцтва на субстанцію тіотриазоліну, таблетки та розчини для ін'єкцій (1% і 2,5%). Оскільки при створенні цього лікарського засобу я, як провідний фахівець, брала безпосередню участь у розробленні оптимальних методів синтезу, можу сказати, що ми починали з чотиристадійного синтезу тіотриазоліну, а на сьогодні оптимізували його до двох стадій. Це дало змогу значно зменшити витрати часу і коштів. Слід зазначити, що за розробленою нами методикою синтез тіотриазоліну зараз здійснюють на Державному підприємстві «Завод хімічних реактивів» Науково-технологічного комплексу «Інститут монокристалів» НАН України. Крім того, сьогодні в синтезі цього препарату використовують вітчизняну сировину, що дає вагому економічну перевагу. На синтез субстанції нами було отримано низку патентів України.

У медичну та фармацевтичну практику було впроваджено різні лікарські форми тіотриазоліну — таблетки, розчини для ін'єкцій, очні краплі, мазі, супозиторії, які сьогодні серійно випускає українська фармацевтична промисловість. Так, виробництво субстанцій здійснює ДП «Завод хімічних реактивів» НТК «Інститут монокристалів» НАН України, розчини для ін'єкцій в ампулах і таблетки виготовляють АТ «Галичфарм» і АТ «Київмедпрепарат», очні краплі, мазі та супозиторії — Дослідний завод «ДНЦЛЗ», Хімфармзавод «Червона Зірка», ПрАТ «Лекхім-Харків».

Що стосується таблеток, то ми розробили технологію їх виробництва (по 200 мг) методом прямого пресування, що дозволило скоротити часові витрати, зменшити кількість стадій та знизити вартість виробництва, а отже, зменшити кінцеву ціну продукції.

З початком пандемії COVID-19, яка забрала життя 7 млн людей у світі, ми разом з однодумцями активізували дослідження з пошуку препаратів для лікування постковідного синдрому та блокування симптоматичних проявів від ускладнень захворювання (постковідних уражень серцево-судинної системи, ендотеліальної дисфункції, тромбозів тощо). На сьогодні встановлено, що таблетки тіотриазоліну в дозуванні 200 мг при їх застосуванні двічі на добу протягом 3 тижнів достовірно поліпшують стан таких хворих.

За результатами проведених нами досліджень було розроблено два інформаційних листи про нововведення у сфері охорони здоров'я: «Підвищення ефективності комплек-

сного лікування хворих з постковідним синдромом» (випуск з проблеми «Фармакологія та фармакотерапія»; підстава — рішення вченої ради ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», протокол № 9 від 17.11.2021) та «Оптимізація імунореабілітації при коронавірусній інфекції COVID-19» (випуск з проблеми «Фармакологія та фармакотерапія»; підстава — рішення вченої ради ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», протокол № 4 від 08.06.2022). Також було отримано патент на винахід № 2758479 «Спосіб лікування постковідного синдрому», заявка 202112291/04(026245) від 27.04.2021 (автори — В.І. Кривенко, І.Ф. Бєленічев, Л.І. Кучеренко, С.В. Павлов).

Тепер коротко розповім про процес створення вітчизняних оригінальних і комбінованих лікарських засобів на основі тіотриазоліну. Сьогодні вже добре відомі такі лікарські препарати, як Тіоцетам, Тіоцетам-форте (таблетки та ампули), Тіодарон (таблетки), які серійно випускають українські фармацевтичні підприємства корпорації «Артеріум» (АТ «Галичфарм» і завод «Київмедпрепарат»).

Звісно, для створення комбінованих лікарських засобів необхідно було провести відповідні науково-практичні дослідження. По-перше, потрібно визначити можливість взаємодії діючих речовин у розроблюваній лікарській формі. На цьому етапі нам дуже допомогли дослідження, проведені спільно з НТК «Інститут монокристалів» НАН України, а саме, квантово-хімічні розрахунки стійких комплексів, які потенційно могли б утворювати діючі речовини. Було показано, що такі стійкі комплекси не утворюються. Після цього ми зробили наступний крок — за результатами дериватографічних досліджень підтвердили відсутність хімічної взаємодії між діючими речовинами.

По-друге, необхідно було вивчити фармакологічну дію досліджуваної комбінації та встановити її токсичність. Отримані результати відповідали поставленим завданням — показано зниження токсичності основної діючої речовини та зменшення побічних ефектів.

Далі ми перейшли до третього кроку в розробленні лікарської форми комбінованого препарату. Особливо важливим було створення таблетованих форм, адже відомо, що майже 70 % товарів на фармацевтичному ринку становлять саме таблетки. Головним завданням при створенні таблетованих лікарських препаратів є підібрати діючі і допоміжні речовини та їхні кількості так, щоб виготовлені лікарські форми відповідали фармако-технологічним умовам та вимогам Державної фармакопеї України. Це непросте завдання, яке потребує великої кількості часу й багатьох дослідів. Однак використання матриці математичного планування, запропонованої фахівцями-фармацевтами, дозволяє оптимізувати підбір допоміжних речовин і отримати значну економію коштів та часу.

І лише після цих етапів починається розроблення та вивчення можливих методів стандартизації створюваних лікарських засобів. Насамперед досліджують методи стандартизації модельної суміші діючих речовин. Потім вивчають можливі методи стандартизації таблеткової маси, адже відомо, що деякі допоміжні речовини можуть впливати на методи аналізу, передусім це стосується фізико-хімічних методів. Тільки якщо буде встановлено, що допоміжні речовини не впливають на результати аналізу основних діючих речовин, можна переходити до останньої стадії — стандартизації таблеток.

Далі необхідно провести валідацію розроблених методів стандартизації за показниками, наведеними в Державній фармакопеї України: лінійність, робастність, правильність тощо.

Після цього розробники переходять до створення методів контролю якості лікарських засобів, що входитимуть до модулю «якість» при складанні досьє, яке подається до експертного центру МОЗ України для отримання дозволу на клінічні дослідження, а в подальшому — для реєстрації лікарського засобу.

Відповідно до зазначеної вище схеми було розроблено комбіновані лікарські засоби — тіоцетам, тіодарон, індотрил. На сьогодні вони вже зареєстровані, а новий комбінований про-

тиепілептичний лікарський засіб карбатрил пройшов першу стадію клінічних досліджень.

Цей цикл проведених нами науково-практичних робіт під назвою «Створення та впровадження у виробництво лікарських засобів на основі тіотриазоліну для лікування серцево-судинних та офтальмологічних захворювань і підвищення імунітету організму» у 2017 р. було удостоєно Премії Кабінету Міністрів України за розроблення і впровадження інноваційних технологій.

Важливим етапом визнання високої ефективності розроблених препаратів стала реєстрація та практичне використання тіотриазоліну (таблетки, ін'єкційні розчини, очні краплі, супозиторії, мазі) і тіоцетаму (таблетки, ін'єкційні розчини) не лише в Україні, а й у низці країн близького та далекого зарубіжжя — в Азербайджані, Грузії, Казахстані, Молдові, Таджикистані, Узбекистані, Монголії та ін.

Після початку широкомасштабної воєнної агресії РФ внаслідок ведення активних бойових дій в Україні стрімко зросла кількість хворих з хімічними та механічними травмами очей, тому актуальним завданням стало створення лікарських засобів для лікування цих захворювань. Вирішенням саме цієї проблеми займається група фахівців, до складу якої, зокрема, входжу і я. На сьогодні для поглиблених досліджень запропоновано комбінацію тіотриазоліну з декаметоксином у вигляді очних крапель. У результаті виконання низки дослідів встановлено відсутність хімічної взаємодії між діючими речовинами, визначено їх оптимальні концентрації, проведено доклінічні дослідження, розроблено технологію виготовлення та методи стандартизації таких очних крапель. Зараз тривають роботи з компонування досьє і подання його в експертний центр МОЗ України для отримання дозволу на проведення клінічних досліджень.

Крім того, у співпраці з нейрохірургами ми показали ефективність тіоцетаму у лікуванні бойової контузії головного мозку. Отримані результати свідчать про більш швидке подолання неврологічного дефіциту та скоріше відновлення когнітивних функцій у разі застосування тіоцетаму.

Ми добре розуміємо, що не можна зупинятися лише на одній молекулі тіотриазоліну. Тому, йдучи в ногу з часом, працюємо над створенням нових оригінальних препаратів. І сьогодні, незважаючи на всі проблеми, пов'язані з війною, на стадії клінічних випробувань уже перебувають такі препарати, як гіпертрил і ангіолін, які, сподіваюся, посядуть гідне місце в галереї лікарських засобів, вироблених на основі 1,2,4-триазолу.

У 2021 р. Президія НАН України відзначила подякою трудовий колектив НВО «Фарматрон», де я як віцепрезидент відповідаю за наукові розробки і співпрацю з фармацевтичними заводами, за багаторічну плідну інноваційну діяльність з розроблення високоефективних, конкурентоспроможних на фармацевтичному ринку лікарських препаратів широкого спектру застосування, а також творчу співпрацю з науковцями НАН України та активне сприяння впровадженню препаратів у медичну практику.

За результатами проведених нашим колективом досліджень було опубліковано понад 400 наукових праць, серед яких 8 колективних монографій, більш як 200 статей у провідних наукових фахових журналах; отримано 65 патентів на винахід, один євразійський патент, розроблено та введено в дію три фармакопейні статті, п'ять інформаційних листів про нововведення в системі охорони здоров'я; отримано п'ять свідоцтв про реєстрацію авторського права.

На завершення хочу висловити подяку Президії НАН України за можливість представити результати наших наукових досліджень цій поважній аудиторії.

Дякую за увагу!

За матеріалами засідання підготувала О.О. Мележик

Liudmyla I. Kucherenko

Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine

ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2229-0232

SCIENTIFIC BASIS OF CREATION OF INNOVATIVE DOMESTIC MEDICINES

Transcript of scientific report at the meeting of the Presidium of NAS of Ukraine, June 14, 2023

The report presents the most important results of fundamental and applied research aimed at the development of domestic original and combined medicinal products to protect the health of Ukraine's population. Relevant scientific and technical works are carried out in cooperation between the Zaporizhzhia State Medical University, the Scientific and Production Association "Pharmatron" and the Scientific and Technological Corporation "Institute for Single Crystals" of the NAS of Ukraine as well as other institutions of the Academy.

Cite this article: Kucherenko L.I. Scientific basis of creation of innovative domestic medicines. *Visn. Nac. Akad. Nauk Ukr.* 2023. (8): 79—83. https://doi.org/10.15407/visn2023.08.079