



ЧЕБАНОВ

Валентин Анатолійович — член-кореспондент НАН України, перший заступник генерального директора з наукової роботи Державної наукової установи «Науково-технологічний комплекс «Інститут монокристалів» НАН України»

ХІМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ДЛЯ ВІТЧИЗНЯНОЇ ФАРМАЦІЇ ЯК СКЛАДОВА НАЦІОНАЛЬНОЇ БЕЗПЕКИ

Стенограма доповіді на засіданні Президії НАН України 13 липня 2022 року

У доповіді йдеться про найбільш важливі результати фундаментальних і прикладних досліджень та науково-технічні розробки НТК «Інститут монокристалів» у галузі хімії і технології матеріалів фармацевтичного та медико-біологічного призначення, створення нових фізіологічно активних сполук, а також досягнення у відповідних фізико-хімічних і хіміко-аналітичних напрямках.

Шановний Анатолію Глібовичу!

Шановні колеги!

Ще кілька місяців тому, коли тільки планувалася доповідь на засіданні Президії, я збирався розповісти про фундаментальні наукові результати, які стосуються лише сучасного органічного синтезу. Але життя внесло свої корективи, і сьогодні ми фокусуємо наші зусилля на роботах практичного спрямування з метою зміцнення системи національної безпеки. Тому у своїй доповіді на прикладі нашої установи я хотів би показати можливий шлях успішної інтеграції з фармацевтичною галуззю України.

Всі ми добре розуміємо, що питання національної безпеки, головними складовими якої є безпека держави, безпека суспільства та безпека людини, завжди має бути на порядку денному. Однак чи завжди так виходить у реальності? Наприклад, під час пандемії COVID-19 проявилися серйозні проблеми в українській галузі охорони здоров'я, які були пов'язані з нестачею засобів індивідуального захисту, браком тест-систем, окремих фармацевтичних препаратів, недоліками в організації протипандемійних заходів тощо. Ще гостріше вони відчуються зараз, в умовах війни.

Фармація — важлива наукомістка галузь нашої економіки, яка безпосередньо пов'язана зі здоров'ям населення. Але й тут

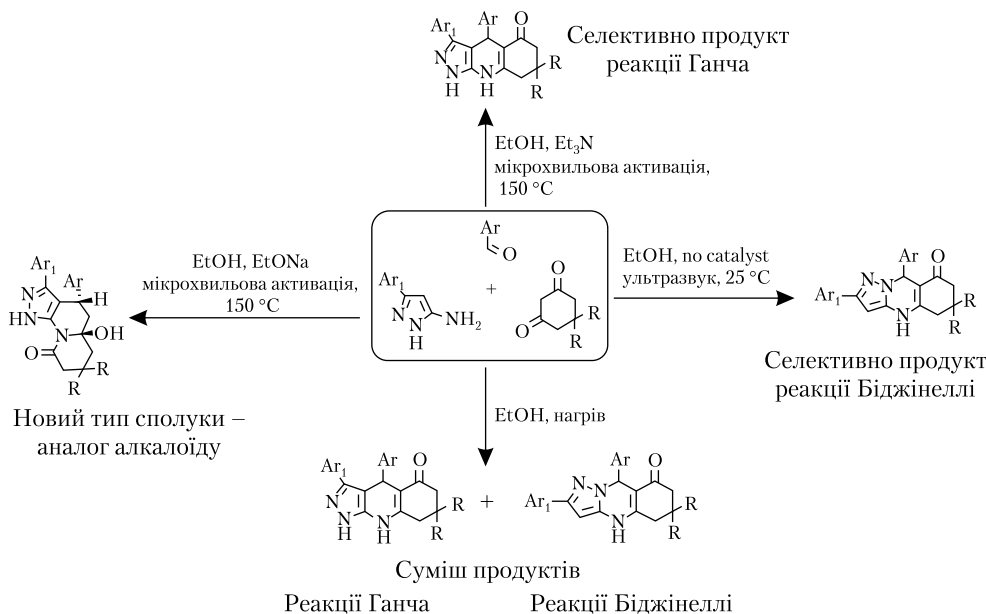


Рис. 1. Приклад використання хемокерованих багатокомпонентних реакцій з селективним одержанням сполук

є проблеми. Так, Україна імпортує близько 80 % лікарських препаратів або їх компонентів, а отже, національна безпека та здоров'я громадян залежать від доброї волі країн-постачальників. І, до речі, ці країни вже запроваджували і надалі можуть запроваджувати тимчасові обмеження на експорт лікарських засобів чи активних фармацевтичних інгредієнтів. Ще однією проблемою є те, що в Україні практично повністю зникла галузева фармацевтична наука. Наприклад, практично припинив існування Державний науковий центр лікарських засобів, у складних умовах перебувають Інститут фармакології та токсикології НАМН України, Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова НАМН України. В останні роки спостерігаються також деструктивні тенденції, спрямовані на значне послаблення науково-дослідницької роботи у фармацевтичних університетах.

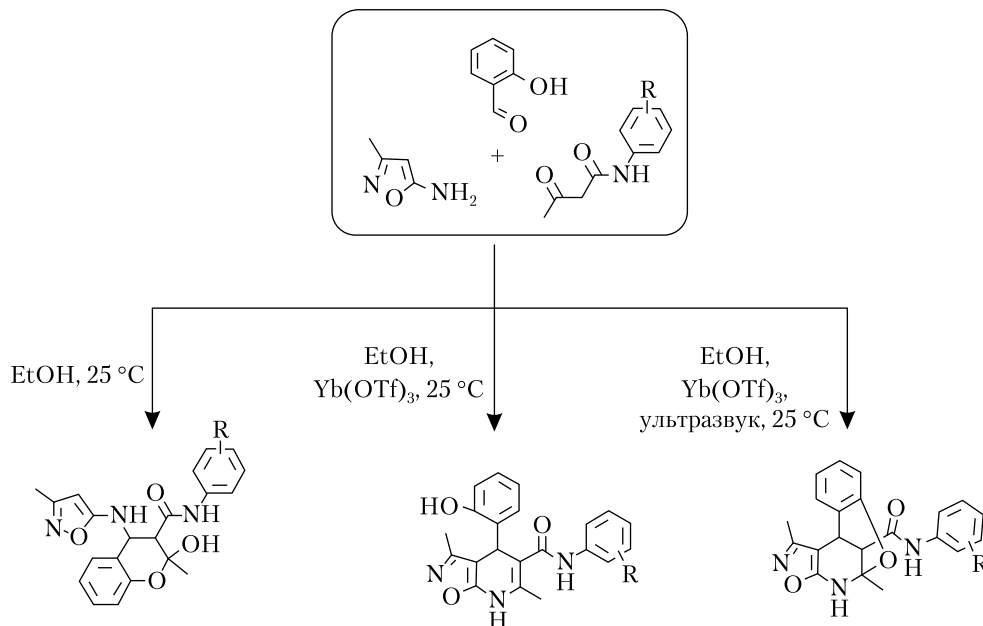
Унаслідок цього в Україні виник критичний розрив між фундаментальною фармакоорієнтованою наукою та фармвиробництвом, і дуже важливо зараз максимально швидко змінити цю негативну ситуацію. Для цього потрібно, наприклад, щоб академічна наука додатково взяла на себе функції, які раніше було покла-

дено на галузеву фармацевтичну науку, а також суттєво підвищила свій потенціал щодо фармацевтичних розробок. Один зі шляхів розв'язання цього завдання продемонструю на прикладі діяльності Науково-дослідного відділення хімії функціональних матеріалів НТК «Інститут монокристалів», у якому успішно реалізується концепція «від молекули до лікарського засобу».

Розпочну з органічного синтезу, який є основою створення будь-якого функціонального матеріалу, в тому числі й лікарських препаратів.

Хімічний простір, що охоплює всі енергетично стабільні молекули та хімічні сполуки, колосальний. За оцінками, розмір хімічного всесвіту сягає 10^{63} різних молекул. На сьогодні кількість описаних сполук становить понад 100 млн, тоді як величина хімічного простору потенційно доступних для синтезу сполук удвічі перевищує кількість зірок у Чумацькому шляху. Проте так було не завжди. За перші 180 років розвитку органічного синтезу було описано менш ніж 30 млн сполук обмежених хемотипів, тоді як лише за останні 17 років синтезовано близько 100 млн індивідуальних хімічно різноманітних речовин. Такий якісний

Рис. 2. Приклад використання хемокерованих багатокомпонентних реакцій з одержанням трьох різних структурно несхожих сполук



стрибок пов'язаний з появою нового напрямку — хімії молекулярного різноманіття.

На першому етапі свого розвитку, аж до кінця XX ст., органічний синтез перебував у рамках концепції цільового синтезу, тобто створення однієї конкретної молекули. Причому кількість доступних для цього реакцій була дуже обмеженою, що не давало можливості ефективно заповнювати хімічний простір. Ситуація почала змінюватися з появою комбінаторної хімії, яка оперувала вже не окремими молекулами, а так званими бібліотеками сполук, кількість яких могла сягати кількох тисяч. Проте вони були структурно подібними одна до одної і займали обмежену ділянку хімічного простору. Стрибок відбувся на початку 2000-х років, коли почала розвиватися концепція синтезу молекулярного різноманіття, яка згодом перетворилася на окремий напрям у хімії. Його головним завданням є якомога повніше заповнення хімічного простору для отримання даних щодо кореляції структура—властивості.

Змінився і синтетичний інструментарій: на зміну лінійному (послідовному) синтезу, в рамках якого цільову молекулу збирали крок за кроком, прийшли реакції на основі так званого *скефолда* — реакційно здатної сполуки,

що може бути легко трансформована в кількох напрямках, а також *багатокомпонентні реакції*, в яких одночасно реагують три і більше молекул. Саме останній метод вважають сьогодні одним з найефективніших для вирішення завдань хімії молекулярного різноманіття.

На двох конкретних прикладах я покажу, як працює методологія хемокерованих багатокомпонентних реакцій, яку було розроблено в НТК «Інститут монокристалів».

Наведені на рис. 1 три дуже прості і доступні реагенти у звичайних умовах синтезу дають суміш двох продуктів — за реакцією Ганча і за реакцією Біджінеллі. Першим нашим завданням було розробити такі умови синтезу, які дозволяють одержати кожну сполуку селективно. Зроблено це було за допомогою неklasичних методів активації. В умовах ультразвукової активації за кімнатної температури і під дією мікрохвильового випромінювання при 150 °C ми отримали в індивідуальному вигляді з високими виходами потрібні нам продукти обох реакцій. Однак ми не зупинилися на цьому і додатково синтезували з тих самих реагентів принципово новий тип сполук, який є аналогом природного алкалоїду. Таку реакцію було успішно проведено знов-таки з вико-

ристанням мікрохвильового випромінювання. Слід додати, що цю сполуку можна синтезувати і в рамках класичного лінійного синтезу, але це буде 4-стадійний процес з дуже складними умовами на кожній стадії.

Другий приклад успішного «перемикання» напрямку багатокомпонентної реакції наведено на рис. 2. В результаті варіювання реакційних умов, зокрема з використанням ефективного каталізатора — трифлату ітербію — та із застосуванням ультразвуку, ми одержали три різні структурно несхожі кінцеві сполуки.

Розроблену нами методологію було успішно використано для розвитку хімії молекулярного різноманіття. Виходячи всього з трьох хемотипів реагентів і використовуючи сучасні каталізатори, за допомогою неklasичних методів активації було синтезовано десятки класів структурно різноманітних гетероциклічних сполук, які належать до різних ділянок хімічного простору. За розроблення цієї методології колектив науковців, у тому числі й співробітники НТК «Інститут монокристалів», отримав Державну премію України в галузі науки і техніки за 2019 р.

Отже, саме застосування подібних підходів і зумовило той величезний стрибок в органічному синтезі, про який я згадував.

Тепер наведу лише кілька прикладів того, як конкретно ми використовуємо наші напрацювання з органічного синтезу для потреб фармацевції.

Одним із перспективних напрямів сучасного лікування онкологічних захворювань є фотодинамічна терапія. В цій галузі успішно працюють науковці кількох інститутів нашої Академії. Зокрема, вчені НТК «Інститут монокристалів» проводять дослідження кількох потенційних препаратів. Одним з них є Астрідін, який уже експериментально застосовують у клінічній практиці, в тому числі й в Україні. Важливими характеристиками Астрідину є висока ефективність відносно широкого спектра ракових клітин (до 80 % ремісії), висока селективність та низька токсичність. Однак ще донедавна головною проблемою цього препарату, яку, до речі, так і не змогли розв'язати синтетичні з Німеччини та Білорусі, була від-

сутність препаративного методу його синтезу. На основі набутого нами досвіду в галузі високоефективного синтезу і з використанням інноваційних підходів ми розробили метод одержання активної субстанції та оптимізували його на кожній зі стадій, а вони, до речі, є досить складними. Зараз ми вийшли на останній етап робіт — масштабування синтезу і його впровадження у виробництво на ДП «Завод хімічних реактивів», що входить до складу НТК «Інститут монокристалів».

Слід зазначити, що такі сполуки мають й інші потенційні галузі застосування, наприклад для стерилізації медичного інструменту і поверхонь, у косметології, для лікування бактеріальних захворювань тощо.

Іншим прикладом наших фармакоорієнтованих прикладних результатів, отриманих з використанням зазначених вище синтетичних підходів, є розроблений нами високоефективний мікрохвильовий метод синтезу нових бензодіазепінів, істотною перевагою якого є те, що він не потребує використання високовартісних рутенієвих каталізаторів. Нагадаю, що бензодіазепіни — це надважливі об'єкти для розроблення психотропних препаратів. Ми створили бібліотеку нових, отриманих нами, сполук з доведеною структурою і серед них виокремили три сполуки-лідери, анксиолітичну активність яких зараз досліджуємо *in vitro* та *in vivo* спільно з харківським Національним фармацевтичним університетом та Варшавським медичним університетом.

На другому прикладі, який стосується розроблення сполук з антиоксидантною дією, я проілюструю ще один важливий аспект нашої роботи. Річ у тім, що фармацевтична хімія є однією з найбільш брудних галузей — на 1 кг корисного продукту обсяги відходів, які потребують подальшої утилізації, іноді можуть сягати тонни. Сучасний синтез фармпрепаратів має відповідати 12 критеріям «зеленої» хімії, і ми всіляко намагаємося дотримуватися їх, розробляючи екологічно «дружні» методики. Так, із застосуванням екологічного прийнятного водного середовища та за допомогою енергоефективного мікрохвильового випромінювання

ми синтезували сполуки з антиоксидантною активністю, які мають досить високі — на рівні аскорбінової кислоти — показники поглинання вільних радикалів.

Наступним етапом реалізації концепції «від молекули до лікарського засобу» є масштабування синтезу біологічно активних сполук та інших компонентів лікарських засобів. Для цього ми використовуємо два різні підходи. Перший, традиційний підхід ґрунтується на застосуванні реакторів періодичної дії різного об'єму. Наприклад, при масштабуванні синтезу хімічної сполуки, яка є наноконтейнером для інкапсуляції ліків та агроветеринарних препаратів, ми намагалися, щоб зі збільшенням об'ємів виробництва продукту високої чистоти і потрібної дисперсності технологія була якомога більш «зеленою». І це нам вдалося. Ми повністю виключили з технологічного процесу органічні розчинники, а використання сірчаної кислоти скоротили вдвічі. Наразі розроблена технологія дозволяє виробляти десятки кілограмів речовини з високим ступенем чистоти, до того ж її без проблем можна масштабувати до промислового використання.

Крім того, для масштабування ми також почали застосовувати сучасні інноваційні підходи з використанням проточних реакторів, які не без підстав вважають майбутнім медичної і фармацевтичної хімії. Це пов'язано з тим, що, по-перше, використання проточних реакторів веде до суттєвої мініатюризації виробництва, оскільки реактор, який можна розмістити на лабораторному столі, дозволяє отримувати таку саму кількість субстанції, як і 200-літровий реактор періодичної дії. По-друге, масштабування технології в проточному реакторі відбувається без значних змін реакційних параметрів, тоді як перехід від лабораторної колби до великого реактора періодичної дії на виробництві часто пов'язаний з необхідністю внесення докорінних змін у методику синтезу через проблеми тепло- і масопереносу.

Загалом розвиток напряму з розроблення лікарських засобів і технологій їх виробництва розпочався в НТК «Інститут монокристалів» у 2012 р. Пов'язано це було із занепадом галузевої

фармацевтичної науки, зокрема з припиненням діяльності розташованого у Харкові Державного наукового центру лікарських засобів. Тоді у структурі нашої установи було створено відповідний відокремлений підрозділ, і тепер, коли минуло вже 10 років, можна з упевненістю сказати, що ця цеглина в нашій будівлі фармакоорієнтованих розробок виявилася дуже важливою. Сьогодні це єдиний в Україні науковий підрозділ, який займається розробленням технологій та аналізом лікарських засобів у рідких і м'яких формах — гелів, мазей, супозиторіїв, а також оральних та назальних аерозолів і спреїв. У тісній співпраці з науковцями інших підрозділів Науково-дослідного відділення хімії функціональних матеріалів тут проводять фундаментальні дослідження в галузі фізичної хімії, розробляють компоненти лікарських засобів, здійснюють аналітичний супровід розробок. І саме наявність фундаментальної науки, яка дає можливість привнести на фармацевтичний ринок щось нове, суттєво відрізняє нашу установу від підрозділів, що створюються на базі фармацевтичних підприємств.

Крім того, ми маємо не лише сучасне наукове обладнання, а й широкий спектр технологічного устаткування, що дозволяє відпрацьовувати технології у напівпромислових масштабах і здійснювати трансфер розробок безпосередньо у виробництво. Зусиллями наукового колективу нашого підрозділу на ринок України вже виведено понад 150 готових лікарських форм, більшість з яких можна знайти в будь-якій аптеці нашої країни.

Ще один важливий напрям стосується розроблення нормативних документів. Наші науковці беруть активну участь в актуалізації Державної фармакопеї України, стандартизації фармацевтичної продукції та створенні системи гармонізованих нормативних документів. Розроблені в тісній співпраці з Державною службою України з лікарських засобів та контролю за наркотиками статті Державної фармакопеї України, стандарти та нормативи є обов'язковими для всіх фармацевтичних підприємств і гарантують високу якість вітчизняних фармпрепаратів.

Наведу лише один конкретний приклад наших розробок, які зараз вкрай необхідні для української армії. Ще у 2016 р. за проєктом у рамках держзамовлення було створено новий пінний препарат і підготовлено всю необхідну реєстраційну документацію. Препарат призначений для лікування ран у першій фазі раневого процесу, усуває некрози, знімає біль і має широкий спектр антибактеріальної дії, у тому числі проти резистентних до антибіотиків штамів, прискорює загоєння навіть дуже складних і великих за розміром ран. Використання такого препарату може значно зменшити смертність наших поранених бійців від некрозів та больового шоку під час їх транспортування з поля бою до шпиталів. Це, до речі, підтвердив командувач Сухопутних військ Збройних Сил України, коли перебував з візитом у нашій установі. Проте всі наші намагання розпочати промисловий випуск препарату поки що виявилися марними.

Окремо хотів би зупинитися на проблемі контролю якості лікарських засобів та їх компонентів, без якого фармацевтична галузь в будь-якій країні не може існувати. І тут як нашій установі, так і всій Академії є чим пишатися. Активно займатися контролем якості ми почали ще у 2012 р. Тоді ми створили першу спеціалізовану лабораторію EuroLab1, яка діяла за європейськими стандартами і могла проводити аналізи на основі директив Reach і RoHS. Спочатку ми орієнтувалися переважно на хімічну промисловість, підготовку паспортів безпеки для побутової техніки, але згодом вектор розвитку все більше почав зміщуватися до потреб фармацевтичних підприємств. З 2013 по 2019 р. було пройдено шлях від атестації окремого наукового відділу до атестації всього Науково-дослідного відділення хімії функціональних матеріалів. За цей час було суттєво оновлено базу унікального наукового обладнання, відкрито ще одну лабораторію європейського рівня EuroLab2 і, нарешті, між НАН України і Держлікслужбою було підписано меморандум, на основі якого в НТК «Інститут монокристалів» створено єдиний у системі НАН України уповноважений центр

Держлікслужби. Сьогодні важко знайти в Україні фармацевтичну компанію, яка не була б нашим клієнтом щодо аналізу якості лікарських препаратів та фармсубстанцій.

Більше того, два методи дослідження атестовано в Україні лише в нашому центрі — це спектроскопія ядерного магнітного резонансу і рентгеноструктурний аналіз. Обидва ці методи є важливими для контролю якості препаратів і дуже затребувані фармацевтичними компаніями для аналізу структури, чистоти та відповідності фармацевтичних субстанцій чинним стандартам. Окремий важливий напрям — це аналіз так званих поліморфних модифікацій ліків, від яких іноді значною мірою залежить дія препарату. Роботи наших науковців з дослідження поліморфізму фармпрепаратів визнано в усьому світі.

Проте, на жаль, бомбардування Харкова в перші дні війни спричинили екстремальні перепади напруги, через які вийшла з ладу консоль ЯМР-спектрометра. Зараз ми намагаємося власними зусиллями відремонтувати її, але поки що безрезультатно. Скоріше за все без придбання нового спектрометра, або окремо його консолі, не обійтись. Є проблема і з виконанням аналізів методом порошкової дифракції — нашим дифрактометрам уже близько 40 років, вони сильно застарілі і функціонують фактично на третину своїх можливостей, що певною мірою гальмує виконання замовлень.

У рамках короткої доповіді неможливо торкнутися всіх аспектів роботи нашої установи, пов'язаної з фармацією та здоров'ям людини. Тому я лише коротко перелічу наші фундаментальні та прикладні напрями, важливі для розвитку фармацевтичної галузі і сфери охорони здоров'я в цілому:

- дослідження *in silico* — квантово-хімічні розрахунки, докінг, фармацевтичний скринінг;
- мітчики і зонди медико-біологічного призначення;
- барвники для діагностики методом полімеразно-ланцюгової реакції;
- «нанокapsуляція» ліків та агроветеринарних препаратів;

- паспортизовані стандартні зразки для фармацевтичної галузі;
- науковий супровід діяльності Заводу хімічних реактивів — єдиного на сьогодні виробника фармацевтичних субстанцій поза сегментом фармпідприємств.

Слід зазначити, що фахівці НТК «Інститут монокристалів» активно співпрацюють у галузі хімічних досліджень для вітчизняної фармації з провідними установами НАН України, інститутами національних галузевих академій наук, закладами вищої освіти та закордонними науковими центрами.

На завершення доповіді хотів би ще раз підкреслити, що фармацевтична галузь має бути одним із пріоритетів розвитку нашої держави, оскільки вона є важливою складовою національної безпеки і в умовах війни, і в разі пандемії, і просто у звичайний, мирний час. Національна академія наук України, на мій погляд, має потенціал для того, щоб стати одним з ключових гравців розвитку української фармації. Академічні інститути профільних відділень можуть істотно посилити свою роль

у цьому процесі, перебравши на себе функції галузевої фармацевтичної науки.

Звісно, ця діяльність потребує наявності сучасного наукового і, головне, технологічного обладнання, а також висококваліфікованих фахівців. Однак фармація є однією з найбільш динамічних та інноваційних галузей, а тому завжди потребуватиме якісної науки, яку сьогодні в Україні мало хто може запропонувати, крім установ НАН України та кількох університетів.

І ще дозвольте запросити всіх охочих відвідати Харківський хімічний семінар, який регулярно проводиться на базі Науково-дослідного відділення хімії функціональних матеріалів НТК «Інститут монокристалів» і на якому з лекціями виступають провідні хіміки світу з Німеччини, Франції, Австрії, США та інших країн, зокрема й нобелівські лауреати. Темі лекцій охоплюють практично всі сучасні хімічні напрями, а засідання семінару є відкритими, і ми намагаємося їх широко анонсувати.

Дякую за увагу!

За матеріалами засідання підготувала О.О. Мележик

Valentyn A. Chebanov

State Scientific Institution "Institute for Single Crystals"
of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7564-778X>

CHEMICAL RESEARCH FOR DOMESTIC PHARMACY
AS A COMPONENT OF NATIONAL SECURITY

Transcript of scientific report at the meeting of the Presidium of NAS of Ukraine, July 13, 2022

The report discusses the most important results of fundamental and applied research and scientific and technical developments of State Scientific Institution "Institute for Single Crystals" in the field of chemistry and technology of materials for pharmaceutical and medico-biological purposes, the creation of new physiologically active compounds, as well as achievements in the relevant physico-chemical and chemico-analytical areas.