

The background of the entire page is a photograph of a person wearing a white lab coat, with their hand reaching forward towards the viewer. Overlaid on this image are several chemical structures in white and blue. A prominent structure is a pyrimidine ring with an amino group (-NH2) at the 2-position and a carbonyl group (=O) at the 4-position. Other structures include a benzene ring with a nitrogen atom at the bottom, and various fragments of other rings and functional groups.

Чекман І.С., Беленічев І.Ф., Горчакова Н.О., Гнатюк В.В.,
Зайченко Г.В., Сирова Г.О., Бурлака Б.С., Рижов О.А.,
Риженко В.П., Резниченко Н.Ю.

**ПРОГРАМНО-МАТЕМАТИЧНІ
ТЕХНОЛОГІЇ
В РОЗРОБЦІ ТА СТВОРЕННІ
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ**

Чекман І.С., Беленічев І.Ф., Горчакова Н.О., Гнатюк В.В., Зайченко Г.В.,
Сирова Г.О., Бурлака Б.С., Рижов О.А., Риженко В.П., Резниченко Н.Ю.

ПРОГРАМНО-МАТЕМАТИЧНІ ТЕХНОЛОГІЇ В РОЗРОБЦІ ТА СТВОРЕННІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

ДНІПРО
ЖУРФОНД
2023

Рецензенти

Трахтенберг Ісаак Михайлович - доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАН України, академік АМН України, завідувач лабораторії промислової токсикології та гігієни праці при застосуванні хімічних речовин ДУ «Інститут медицини праці ім. Ю.І.Кундієва НАМН України»

Ядловський Олег Євгенович - доктор біологічних наук, завідувач відділом медичної хімії ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України»

У монографії висвітлено сучасні математико-теоретичні підходи до створення комп'ютерних програм віртуального скринінгу фармакологічної активності новостворених синтезованих сполук. Описано підходи для реалізації програмного комплексу. Запропоновані інформаційні технології допоможуть розширити уявлення про взаємодію активних фармацевтичних молекул з первинними фармакологічними мішенями та відкривають нові можливості розробки концепцій у створенні нових лікарських засобів, а також нових лікарських форм з покращеними біофармацевтичними та фармако-токсикологічними характеристиками. Авторами створено нову інформаційну технологію для *in silico* обґрунтування раціональних складів лікарських форм. У монографії наведено дані про фундаментальну роль квантової фармакології та хімії і їх значення в інформаційно - методологічному підході до створення нових лікарських засобів. Монографія може бути корисною для фармакологів, хіміків-синтетиків, технологів, фахівців у галузі медичної інформатики, аспірантів та студентів.

ISBN 978-966-934-433-6

© Чекман І.С., Беленічев І.Ф.,
Горчакова Н.О., Гнатюк В.В.,
Зайченко Г.В., Сирова Г.О.,
Бурлака Б.С., Рижов О.А.,
Риженко В.П., Резниченко Н.Ю.

ЗМІСТ

Вступ.....	7
Розділ 1. Квантова хімія лікарських засобів.....	10
1.1. Методи квантової хімії для розрахунку властивостей молекул лікарських засобів.....	11
1.2. Роль розчинника в механізмі хімічних реакцій та дії лікарських препаратів.....	19
1.3. Квантово-хімічні показники лікарських засобів.....	27
Розділ 2. Кількісна залежність між просторовою структурою молекули лікарських засобів та фармакологічною активністю.....	37
Розділ 3. Квантово-хімічні дослідження лікарських засобів.....	43
3.1. Антигіпертензивний препарат. Блокатор кальцієвих каналів ніфедепін.....	43
3.2. Інгібітор АПФ периндоприл.....	47
3.3. β -адреноблокатор небіволол.....	51
3.4. Тіазидоподібний діуретик індапамід.....	58
3.5. Гепатопротектор рослинного походження силімарин.....	62
3.6. Метаболічний препарат адеметіонін.....	68
3.7. Препарати поїненасичених жирних кислот омега-3.....	72
3.8. Протисудомний засіб карбамазепін.....	82
3.9. Квантово-хімічні параметри ендотеліопротекторної дії похідного 1,2,4-тризола ангіоліна.....	90
3.10. Математичні, хімічні, фізичні та фармакологічні аспекти розробки методології створення нових лікарських засобів із нейропротекторною та протизапальною дією.....	95
Розділ 4. Сучасні аспекти віртуального скринінгу біологічно активних сполук серед знову синтезованих хімічних речовин за допомогою комп'ютерних програм. Бенефіти, недоліки та перспективи.....	107
4.1. Сучасні погляди на роль нітрузуючого стресу в патогенезі захворювань людини. Антиоксиданти. Характеристика скавенджерів монооксиду азоту.....	107
4.2. Сучасні підходи комп'ютерного забезпечення для віртуального скринінгу.....	119
4.3. Підходи до створення комп'ютерної програми віртуального скринінгу скавенджера NO.....	124
Розділ 5. Теоретичне обґрунтування, графічні підходи до програмного забезпечення віртуального скринінгу.....	130

5.1. Розробка математичного підходу до створення комп'ютерної програми віртуального скринінгу.....	134
5.2. Аналіз залежності антиоксидантної активності від квантово-хімічних показників похідних ксантину за допомогою алгоритмів машинного навчання.....	139
5.3. Програма віртуального скринінгу скавенджерів NO в ряду азагетероциклів.....	155
Розділ 6. Валідність програм віртуального скринінгу антиоксидантів – скавенджерів NO.....	157
Розділ 7. Використання інформаційних технологій в фармації для обґрунтування вибору загальної методології отримання назальних лікарських засобів для транспортування АФІ через ніс-мозок.....	173
7.1. Характеристика біологічних факторів, які впливають на доставку АФІ через ніс-мозок.....	180
7.2. Характеристика факторів, пов'язаних з природою активних сполук, які впливають на їх транспорт через ніс-мозок.....	182
7.3. Характеристика факторів, пов'язаних з лікарською формою та технологією виготовлення, які впливають на доставку активних сполук через ніс-мозок.....	183
7.3.1. Фактори інгредієнтів лікарської форми.....	183
7.3.2. Фактори технології лікарської форми.....	184
7.4. Експертна система для назальних засобів системного застосування.....	185
7.5. Розробка упаковки для транспортування рідких назальних мукоадгезивних гелів.....	202
Розділ 8. Нові інформаційні технології в моніторингу небажаних реакцій лікарських засобів.....	210
Розділ 9. Генетичний допінг – нові технології у фармації.....	232
Список літератури.....	246

СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ	– артеріальна гіпертонія;
АО	– атомні орбітали
АОА	– антиоксидантна активність;
АПФ	– ангіотензинперетворюючий фермент;
АТ	– артеріальний тиск;
АТ-I	– ангіотензин-I;
АТ-II	– ангіотензин-II;
АТФ	– аденозинтрифосфат;
АФК	– активні форми кисню;
АФІ	– активний фармацевтичний інгредієнт;
БАС	– біологічно активна сполука;
БАР	– біологічно активна речовина;
ВГ	– відновлений глутатіон;
ВЗМО	– вища зайнята молекулярна орбіталь;
ВРО	– вільно-радикальне окиснення;
ГАМК	– гамма-аміномасляна кислота;
ГПМК	– гостре порушення мозкового кровообігу;
ГР	– глутатіонредуктаза;
Г-S-T	– глутатіон-S-трансфераза;
ДЦ	– дескрипторний центр
ІАПФ	– інгібітор ангіотензин-перетворюючого ферменту;
ЕТМС	– електронно-топологічні матриці суміжності;
КВ	– конфігураційна взаємодія;
ЛЗ	– лікарський засіб;
МАД	– математична адитивна модель;
МДА	– малоновий диальдегід;
МО	– молекулярна орбіталь;
НВМО	– нижня вакантна молекулярна орбіталь;
НПЗЗ	– нестероїдні протизапальні засоби;
ОС	– оксидативний стрес;
ПНЖК	– поліненасичені жирні кислоти;
ПОЛ	– перекисне окиснення ліпідів;
ППЕ	– поверхня потенційної енергії;
СА	– системний аналіз;
САЛ	– сироватковий альбумін людини;
СОД	– супероксиддисмутаза;
ССС	– серцево-судинна система;
ЧМТ	– черепно-мозкова травма
CBS	– complete basis set;
CC	– coupled clusters;
CI	– configuration interaction;
DPA	– аналіз диспропорційності;
HCD	– health care data;
QSAR	– Quantitative Structure Activity Relationship;

NO	– оксид азоту;
NOS	– NO-синтаза;
PS	– метод оцінки схильності;
SRS	– спонтанні звіти;
TNF- α	– фактор некрозу пухлин- α ;
VEGF	– ендотеліальний фактор росту судин

ВСТУП

Для успішного пошуку нових лікарських засобів пріоритетним є встановлення механізму їхньої лікувальної дії (первинної фармакологічної реакції), тобто визначення особливостей впливу препаратів на рецептори, функції органів та систем організму, а також обмін речовин. Молекулярні механізми первинної фармакологічної реакції взаємодії остаточно не встановлені, це предмет інтенсивних досліджень вчених різних спеціальностей. В історії розвитку експериментальної фармакології вчені виділили етапи феноменологічної (фізіологічної), біохімічної, молекулярної, фізико-хімічної та квантової фармакології. Прогрес у розвитку квантової хімії, фізики та механіки, молекулярної біології, комп'ютерних технологій заклав теоретично-методичні засади та сприяв розвитку досліджень нової науки – квантової фармакології.

Квантова хімія (від лат. Quantum – «скільки») бере свій початок від створення теорії валентних зв'язків Вальтером Гайтлером і Фріцем Лондоном в 1927 році. Подальший розвиток цієї науки пов'язують із іменами американців Дж. Слейтера та Лайнуса Карла Полінга. З розробкою квантово-хімічних методів, таких як метод псевдопотенціалу, метод локальної електронної щільності – квантова хімія стала особливо інтенсивно розвиватися у 50-60-ті роки ХХ століття. Цьому сприяла співпраця вчених у всьому світі: німецький вчений Х. Бете та американець Джон Хазбрук Ван Флек, які займалися теорією кристалічного поля (своє застосування в хімії ця теорія отримала у 1950-ті роки завдяки дослідженням англійського вченого Л. Оргела та датських науковців К. Йоргенсена і К. Бальхаузена). Наприкінці 1920-х років з'явилася теорія молекулярних орбіталей (МО), розроблена Дженардом-Дженсом.

Необхідно відзначити роботу Бочвара А.А. та Гальперн О.Г., які у 1973 році теоретично описали властивості фулеренів та їх електронну структуру. Пізніше ці структури були виявлені експериментально: спочатку ультрафіолетовими спектрами міжзоряного газу, потім синтезовані в лабораторії. У 1996 році за відкриття фулеренів Гаррі Крото, Роберт Керл та Річард Сморлі удостоєні Нобелівської премії з хімії.

Наразі методичні аспекти квантової хімії викликають інтерес насамперед дослідників хіміків, а також лікарів та фармакологів у пізнанні та використанні найсучасніших технологій квантової хімії для досліджень властивостей лікарських засобів, особливостей взаємодії, їх складових, важливих фармацевтичних явищ, зокрема, фармацевтичної сумісності. Досвід, накопичений за останні роки в галузі прикладної науки та медичної хімії дозволяє свідчити про новий напрям науки – квантової медичної хімії (Беленичев І. Ф. і др., 2010; Муравлева Л. Е. і др., 2012; Степанов Ю. М. і др.,

2012; Ланкин В. З. и др., 2013; Selvakumar K. et al., 2013; Губский Ю. и др., 2005; Liang L. P. et al., 2008; Liu X. et al., 2013).

Аналізуючи дані літератури щодо поняття «квантова медична хімія», можна відзначити, що це – наука, яка поєднує теоретичні та методологічні засади квантової хімії та квантової механіки, елементи молекулярної біології, квантової біохімії та методичної хімії; використовує методи комп'ютерного моделювання для розробки дизайну лікарських засобів, дослідження їх хімічної структури відомих та нових або невідомих лікарських засобів, а також їх механізми фармакологічних реакцій з метою більш ефективного впровадження в медичну практику. У базі даних Інтернет (PubMed) станом на 01.05.2023 р. за ключовими словами quantum chemistry реєструється 95243 публікації, quantum medical chemistry – 8770, quantum pharmacology – 11117.

Науковцями кафедри фармакології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, кафедри фармакології, патологічної фізіології, клінічної фармакології, клінічної фармації та аптечної технології Київського медичного університету, Української асоціації народної медицини, кафедри медичної та біоорганічної хімії Харківського національного медичного університету, а також Інституту хімії поверхні ім. Чуйко НАН України проведено дослідження з вивчення квантово-хімічних та квантово-фармакологічних властивостей препаратів різних хімічних груп та механізмів їх дії: адреноміметиків, альфа- та бета-адреноблокаторів, ацетилхоліну, дигоксину, інгібіторів АПФ, карбамазепіну, метаболічних, нестероїдних, стероїдних препаратів, похідних ксантину тощо (Husain M. et al., 2008; Галенко-Ярошевский П.А. и др., 2001).

Квантова медична хімія є перспективним напрямом досліджень у хімії, медицині та фармації. Відкриття в цій галузі дозволяють з більшою точністю та об'єктивністю проникати у сутність досліджень щодо ефективності розробки лікарського засобу. Більш широке застосування квантово-хімічних методів у наукових розробках буде сприяти розширенню можливостей для створення нових лікарських засобів, встановлення їх механізмів дії, підвищення ефективності цільової доставки лікарських засобів та усунення побічних реакцій препаратів (Costa V. M. et al., 2011; Кричківська Л. В. та ін, 2001).

Розробка та створення молекул із заданими фармакологічними властивостями та низькою токсичністю, цілеспрямований пошук різних видів біологічної активності в рядах хімічних сполук має першочергове значення для сучасної фармакології та фармації. Для пошуку фармакологічно активних речовин використовуються різні підходи, наприклад нейрохімічні, біофізичні, методи протеоміки, класичний QSAR (Quantitative Structure Activity Relationship), математичне моделювання фізіологічних процесів. Тому в даний час початковим етапом пошуку фармакологічно активних речовин, як правило,

є використання доекспериментальних методів *in silico*, що передують експериментальні дослідження *in vitro* та *in vivo*. З цією метою розроблено спеціалізовані інформаційні технології та на їх основі створено інтегровані системи та програмні середовища. Незважаючи на численні роботи, присвячені вивченню цієї проблеми, у наукових дослідженнях на основі комп'ютерних програм для прогнозу біологічної активності окремих хімічних сполук, експериментатор повинен мати справу з необґрунтованим і навіть неправильним вибором ознак активності речовин. Насамперед у сучасних програмах немає диференційованого прогнозування антиоксидантної активності (АОА) хімічних сполук для активних форм кисню та азоту. У цих комп'ютерних програмах підхід підпорядковується одній меті – отримання високих значень коефіцієнтів кореляції, що призводить до створення, за словами Hansch С. «математичних химер», які не мають нічого спільного з об'єктом чи процесом дослідження. Все вищезазначене виправдовує оптимізацію цілеспрямованого пошуку біологічних припущень програмного забезпечення. Використання фізико-хімічних параметрів сполук у поєднанні з різними обчислювальними методами на основі скринінгу *in vitro* дозволяє встановлювати закономірності різних видів активності хімічних сполук на основі вивчення порівняно невеликої кількості похідних даного гетероциклу та розробити оптимальну програму прогнозу. Електронно-топологічний підхід, заснований на конформаційних та квантово-хімічних розрахунках, дозволяє проводити дослідження щодо відбору ознак активності для великого масиву сполук.

Наукове видання

Чекман І.С., Беленічев І.Ф., Горчакова Н.О., Гнатюк В.В., Зайченко Г.В.,
Сирова Г.О., Бурлака Б.С., Рижов О.А., Риженко В.П., Резниченко Н.Ю

**Програмно-математичні технології в розробці
та створенні лікарських засобів**

Монографія

Підписано до друку 30.05.2023. Формат 60 × 84 1/16. Папір
офсетний. Умовн. друк. арк.16,1. Обл.-вид.17,5. Тираж 300 пр.
Зам №0307

Видавництво

“Журфонд”

49000, Дніпро, пр. Д. Яворницького, 60.
Свідоцтво про внесення до Державного реєстру
ДК №684 від 21.11.2001 р.

Віддруковано

в ПП Вахмістров О.Є.

49000, м. Дніпро, вул. Писаржевського, 18.

Колектив авторів

П78 Програмно-математичні технології в розробці та створенні лікарських засобів (монографія) /
Чекман І.С., Беленічев І.Ф., Горчакова Н.О., Гнатюк В.В., Зайченко Г.В., Сирова Г.О.,
Бурлака Б.С., Рижов О.А., Риженко В.П., Резниченко Н.Ю. – Дніпро: Журфонд, 2023.- 275
стор.

ISBN 978-966-934-433-6

У монографії висвітлено сучасні математико-теоретичні підходи до створення комп'ютерних програм віртуального скринінгу фармакологічної активності новостворених синтезованих сполук. Описано підходи для реалізації програмного комплексу. Запропоновані інформаційні технології допоможуть розширити уявлення про взаємодію активних фармацевтичних молекул з первинними фармакологічними мішенями та відкривають нові можливості розробки концепцій у створенні нових лікарських засобів, а також нових лікарських форм з покращеними біофармацевтичними та фармако-токсикологічними характеристиками. Авторами створено нову інформаційну технологію для *in silico* обґрунтування раціональних складів лікарських форм. У монографії наведено дані про фундаментальну роль квантової фармакології та хімії і їх значення в інформаційно - методологічному підході до створення нових лікарських засобів. Монографія може бути корисною для фармакологів, хіміків-синтетиків, технологів, фахівців у галузі медичної інформатики, аспірантів та студентів.

УДК 544.18: 615.011.5