

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ ТА НАУКИ УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ «ЛЬВІВСЬКА ПОЛІТЕХНІКА»

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

КОПАК НАЗАРІЙ АНДРІЙОВИЧ

УДК 615.1:339.138 + [547.26.122:004.93]

ДИСЕРТАЦІЯ

**Цілеспрямований пошук перспективних антимікробних та антивірусних
субстанцій серед S-естерів 4-ациламінобензентіосульфокислот**

Спеціальність 226 – Фармація, промислова фармація

Галузь знань 22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ Н.А. Копак

Науковий керівник: Василюк Софія Володимирівна, доктор економічних наук,
кандидат хімічних наук, професор

Львів 2024

АНОТАЦІЯ

Копак Н.А. Цілеспрямований пошук перспективних антимікробних та антивірусних субстанцій серед S-естерів 4-ациламінобензентіосульфокислот. - Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація. - Національний університет «Львівська політехніка», Міністерство освіти та науки України, Львів, 2024.

Дисертаційна робота спрямована на систематичне дослідження біологічної активності S-естерів 4-ациламінобензентіосульфокислот з використанням *in silico* методів для виявлення та оцінки їхнього потенціалу як перспективних антимікробних та антивірусних агентів з метою подальшого розроблення стратегії синтезу та впровадження в промислове виробництво інноваційних засобів для лікування інфекційних захворювань.

Опрацьовано та систематизовано літературні дані щодо поточного стану проблеми антибіотикорезистентності, перспектив пошуку потенційних антивірусних та антимікробних субстанцій серед S-естерів тіосульфокислот і можливостей застосування *in silico* методів для пришвидшення створення лікарських засобів та показано, що проблема резистентності мікробів та вірусів на сьогоднішній день стала надзвичайно актуальною і має глобальні масштаби. Надмірне та необережне використання антибіотиків призводить до швидкого розвитку резистентності, що ускладнює лікування інфекційних захворювань та підвищує ризик смертності серед населення. Щоб ефективно протистояти цьому явищу, варто зосередитися на розробці нових медикаментів, які мають здатність ефективно боротися як з вірусними, так і з бактеріальними інфекціями. У цьому контексті, велику увагу привертають дослідження у галузі одержання і систематичного вивчення тіосульфоестерів та можливості використання сучасних *in silico* методів для прискорення процесу розробки нових препаратів. Ці напрямки досліджень відкривають широкі перспективи у вирішенні найбільш актуальних проблем сучасної медицини та мають

потенціал для створення ефективних засобів лікування, які забезпечать захист населення від небезпечних інфекцій.

Окреслено концептуальний дизайн дослідження присвяченого цілеспрямованому пошуку перспективних антимікробних та антивірусних субстанцій серед S-естерів 4-ациламінобензентіосульфокислот.

Аргументовано вибір досліджуваних сполук та сформовано бібліотеку S-естерів 4-ациламінобензентіосульфокислот для проведення віртуального скринінгу біологічної активності.

Проведено маркетинговий аналіз протиінфекційних лікарських засобів для системного застосування, які зареєстровані в Україні в сегментах антибактеріальних (J01), прогрибкових (J02) та антивірусних (J05) препаратів, та визначено найбільші підгрупи препаратів за обсягом зареєстрованих найменувань. У групі антибактеріальних препаратів найпоширеніший представник - Левофлоксацин (J01MA12), налічує 109 найменувань, що становить 10,28 % від загальної кількості зареєстрованих антибактеріальних препаратів. Серед протигрибкових – це Флуконазол, 78 найменувань, що становить 61 % від загальної кількості. Серед антивірусних такою лікарською речовиною виявився Ацикловір (J05AB01) з 26-ма найменуваннями та 9,38 % від загальної кількості препаратів.

Досліджено розподіл зареєстрованих антимікробних та противірусних препаратів за країною виробником. Встановлено, що у групі антибактеріальних засобів (J01) українські препарати становлять 30,2 % від загальної кількості зареєстрованих найменувань та посідають друге місце після індійських препаратів (32,7 %). У групі протимікробних засобів (J02) українські препарати складають 27,3 % від загальній кількості зареєстрованих найменувань та посідають друге місце після індійських препаратів (31,1 %). У групі противірусних засобів (J05) українські препарати складають 19,9 % у загальній кількості зареєстрованих найменувань та посідають знову ж таки друге місце після індійських препаратів (44,2 %). Отже виявлено домінування препаратів індійського походження в усіх трьох

проаналізованих групах лікарських засобів, що вказує на потребу розширення вітчизняного виробництва та виведення на ринок нових вітчизняних препаратів.

Виокремлено вітчизняні підприємства-виробники, які за даними Держреєстру ліків виробляють найбільше найменувань. У групі антибактеріальних препаратів (J01) таким виробником виявився Київмедпрепарат з часткою найменувань 23 % від загальної кількості вітчизняних препаратів, серед протимікробних препаратів (J02) – Фармак – з часткою найменувань 15,6 %, а у групі противірусних препаратів (J05) теж Фармак, який виготовляє 23,6 % найменувань.

Досліджено соціально-економічну доступність наявних на ринку України протиінфекційних лікарських засобів для системного застосування та визначено такі маркетингові показники як C_{liq} коефіцієнт адекватності платоспроможності та коефіцієнт ліквідності ціни, $C_{a.s.}$. Серед антибактеріальних препаратів для амбулаторного лікування українського виробництва, найдоступнішими виявились Амоксил-К (Артеріум) із значенням коефіцієнта адекватності платоспроможності $C_{a.s.} = 0.64$ та Флоксіум (Артеріум) коефіцієнт $C_{a.s.} = 0.8$, а серед імпорتنих препаратів - Амоксиклав (Sandoz) з $C_{a.s.} = 0.91$ та Леваксела (КРКА) з $C_{a.s.} = 0.79$. Серед вітчизняних протигрибкових препаратів найдоступнішими є Флуконазол-КР (ХЗ "Червона зірка") з $C_{a.s.} = 0.56$, а серед імпорتنих – Фуцис (Кусум) з $C_{a.s.} = 0.62$. Щодо антивірусних препаратів, то найдоступнішим українським препаратом є Ацикловір-Лекхім (Лекхім) із значенням $C_{a.s.} = 0.53$, а імпортним – Ацикловір (Stada) з коефіцієнтом $C_{a.s.} = 1.15$.

Встановлено, що вартість вітчизняних антимікробних та антивірусних препаратів зазвичай нижча порівняно з імпортними, за винятком деяких індійських препаратів, та наголошено на важливості вітчизняного виробництва препаратів для зменшення залежності від імпортних закупівель особливо в умовах воєнного часу, коли традиційні ланцюги постачання можуть бути перервані у зв'язку з потенційними затримками та блокуванням кордону.

Проведено оцінку параметрів лікоподібності S-естерів 4-ациламінобензентіосульфокислот, які розраховували за допомогою програмного забезпечення Molinspiration Cheminformatics відповідно до вимог які висувають правила

Ліпінського. Показано, що досліджувані тіосульфоестери задовольняють вимоги лікоподібності (молекулярна маса в діапазоні 245,32-400,87, ліпофільність в діапазоні 0,83-4,01, акцептори водневих зв'язків 4-7, за виключенням однієї сполуки мають 1 донор Гідрогену) та швидше за все, матимуть характеристики, що будуть сприяти їх пероральній біодоступності та ефективності.

Для досліджуваних сполук з допомогою платформи ProTox3 проведено прогнозування летальної дози LD₅₀ та класів токсичності. Виявлено, що досліджувані тіосульфоестери швидше за все є сполуками з низькою токсичністю, здебільшого 4 або 5 класу токсичності з LD₅₀ відповідно в межах 1055-2000 мг/кг чи 5000 мг/кг, а у випадку з S-(4-нітрофеніл)-4-[(3-хлорпропаноіл)-аміно]бензен-сульфонотіоату – нетоксичні (LD₅₀ становив 16000 мг/кг, 6 клас токсичності).

За допомогою веб-сервісів SuperPred та SwissTargetPrediction проведено скринінг біологічної активності усіх досліджуваних сполук та показано, що серед S-естерів 4-ацетиламінобензентіосульфоокислот найбільш перспективними для пошуку препаратів, ефективних проти вірусу COVID-19, є S-(1-метилетил)4-(ацетиламіно)бензенсульфонотіоат з потенційною активністю 79,85 %, S-(3-хлор-2-гідроксипропіл) 4-(ацетиламіно)бензенсульфонотіоат з активністю 77,54 % а також S-метил 4-(ацетиламіно)бензенсульфонотіоат з активністю 73,95 %, а серед S-R-4-N-галогенациламінобензенсульфонотіоатів - S-(4-хлорфеніл)4-[(3-хлорпропаноіл)-аміно]-бензенсульфонотіоат з потенційною активністю 63,92 %, S-(1-метилетил)4-[(3-хлорпропаноіл)аміно]бензенсульфонотіоат з активністю 62,66 % і S-(4-нітрофеніл)-4-[(3-хлорпропаноіл)аміно]бензенсульфонотіоат з активністю 60,93 %. Крім того, виявлено що деякі сполуки, такі як S-бутил 4-(ацетиламіно)бензенсульфонотіоат, S - метил-([4-(ацетиламіно)феніл]сульфоніл)-сульфаніл)ацетат, S-(3-хлор-2-гідроксипропіл) 4-(ацетиламіно)бензенсульфонотіоат, S-етил 4-[(трифлуорацетил)аміно]бензенсульфонотіоат і S-метил 4-[(3-хлорпропаноіл)аміно]бензенсульфонотіоат проявляють значну антиракову активність, зокрема проти мішеней раку грудей, з ймовірністю активності в межах 81-93 %. Ці результати підкреслюють широкий терапевтичний потенціал досліджуваних

сполук, що виходить за межі їхніх противірусних застосувань.

Із застосуванням сучасних біоінформаційних платформ (Biovia Discovery Studio та AutoDock Vina) проведено докінгові дослідження з оцінки афінності S-естерів 4-ацетиламінобензентіосульфокислот до біомішеней, які асоційовані з механізмом антивірусної дії щодо грипу (H1N1) (мішень - білок 3a14) і COVID-19 (протеаза 6lu7) та показано, що серед S-естерів 4-ацетиламінобензентіосульфокислот найкращий рівень зв'язування з активним центром основної протеази 6lu7 показав S-(2-нітрофеніл)-4-(ацетиламіно)бензенсульфонотіоат (афінність - 7,0 ккал/моль, високий рівень зв'язування, вищий, ніж у описаного ліганду), а найкращий рівень зв'язування з активним центром білка 3a14 і вищий ніж для нативного ліганду проявив S-(4-нітрофеніл)-4-(ацетиламіно)бензенсульфонотіоат (-6,7 ккал/моль). Серед S-R-N-4-галогенацетиламінобензенсульфонотіоатів найперспективнішим за оцінкою зв'язування з білком 3a14 виявився S-(4-нітрофеніл)-4-[(3-хлорпропаноіл)аміно]-бензенсульфонотіоат (афінність на рівні -5,6 ккал/моль), а за оцінкою зв'язування з протеазою 6lu7 S-метил-4-[трифлюороацетил)аміно]-бензенсульфонотіоат та S-(4-нітрофеніл)-4-[(3-хлорпропаноіл)аміно]-бензенсульфонотіоат (афінність -6,3 ккал/моль).

Грунтуючись на проведеному прогнозуванні лікоподібних параметрів, біологічної активності, токсичності, а також на оцінці афінності до потенційних біологічних мішеней відібрано перспективні об'єкти для спрямованого синтезу як потенційні антивірусні агенти для лікування свинячого грипу (H1N1) і COVID-19, а саме S-(4-нітрофеніл)- та S-(2-нітрофеніл)-4-(ацетиламіно)бензенсульфонотіоати.

Досліджено перебіг реакції сульфонілювання 4-нітробензентіолу та 2-нітробензентіолу 4-ацетамідобензенсульфонілхлориду за умов використання механічного перемішування та активації ультразвуком.

Розроблено новий спосіб отримання арилових S-естерів 4-ацетиламінобензентіосульфокислоти взаємодією 4-ацетамідобензенсульфонілхлориду з тіолятами лужних металів за активації ультразвуком, який дозволяє отримати цільові тіосульфоестери з виходами 68-72 %.

Запропоновано алгоритм масштабування лабораторної схеми синтезу S-(4-нітрофеніл) та S-(2-нітрофеніл)-4-(ацетиламіно)бензенсульфонотіоатів з врахуванням концепції Quality by design та PDCA-методології, для ефективного трансферу технологій, виготовлення їх дослідних зразків та проведення подальших доклінічних та клінічних випробувань.

Розроблено технологічну блок-схему проєкту виробництва S-(4-нітрофеніл) та S-(2-нітрофеніл)-4-(ацетиламіно)бензенсульфонотіоатів, яка структурує та наочно описує кожен етап виробничого процесу їх одержання, надає розуміння вимог до часу і сировини в на різних етапах і складається з п'яти технологічних стадій: ДР 1: «Санітарно-гігієнічна підготовка виробництва», ДР 2: «Підготовка виробництва», ТП 3: «Одержання тіосульфоестеру», ТП 4: «Перекристалізація тіосульфоестеру» та УМВ 5: «Пакування, маркування та відвантаження». Обов'язковою складовою на всіх етапах є контроль необхідних параметрів процесу, що забезпечує випуск якісного продукту.

Розроблено принципову технологічну схему одержання S-(4-нітрофеніл) та S-(2-нітрофеніл)-4-(ацетиламіно)бензенсульфонотіоатів для наочного представлення зв'язків між обладнанням, що має бути задіяне у виробництві на стадіях основного технологічного процесу.

Результати досліджень впроваджено в науково-дослідну роботу Національного університету «Львівська політехніка» та навчально-методичні процеси Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського при вивченні дисциплін «Фармацевтичний менеджмент та маркетинг» та «Дизайн експерименту у фармацевтичній розробці» і Національного університету «Львівська політехніка» при вивченні дисциплін «Біоінформатика» та «Наукові аспекти біофармації».

Ключові слова: фармацевтичний ринок України, тіосульфонати, естери тіосульфокислоти, органічний синтез, антибактеріальна активність, противірусні препарати, віртуальний скринінг, фунгібактерицидні властивості, антимікробна активність, молекулярний докінг, аналіз фармацевтичного ринку, промислове виробництво, технологічна схема, ультразвук, трансфер технологій.

ANNOTATION

Kopak N.A. Targeted search for promising antimicrobial and antiviral substances among S-esters of 4-acylaminobenzenethiosulfonic acids. - Qualifying scientific work on manuscript rights.

Dissertation for the PhD in specialty 226.Pharmacy, industrial pharmacy. - Lviv Polytechnic National University, Ministry of Education and Science of Ukraine, Lviv, 2024.

The dissertation is aimed at a systematic study of the biological activity of S-esters of 4-acylaminobenzenethiosulfonic acids using *in silico* methods to identify and evaluate their potential as promising antimicrobial and antiviral agents with the aim of further developing a synthesis strategy and introducing innovative drugs for the treatment of infectious diseases into industrial production.

The literature data on the current state of the problem of antibiotic resistance, the prospects for the search for potential antiviral and antimicrobial substances among S-esters of thiosulfonic acids, and the possibilities of using *in silico* methods to accelerate drug development have been processed and systematized. It has been shown that the problem of microbial and viral resistance has become extremely urgent and threatens global health. Excessive and careless use of antibiotics leads to the rapid development of resistance, complicating the treatment of infectious diseases and increasing mortality risk among the population. To effectively combat this phenomenon, it is crucial to focus on the development of new drugs capable of effectively fighting both viral and bacterial infections. In this context, significant attention is drawn to research in the field of obtaining and systematically studying thiosulfoesters and the possibilities of using modern *in silico* methods to accelerate the drug development process. These research directions open up broad prospects for solving the most pressing problems of modern medicine and have the potential to create effective treatment options that will protect the population from dangerous infections.

A conceptual design for a study dedicated to the targeted search for promising antimicrobial and antiviral substances among S-esters of 4-acylaminobenzenethiosulfonic acids has been outlined.

The selection of compounds has been justified, and a library of S-esters of 4-acylaminobenzenethiosulfonic acids has been created for virtual screening of biological activity.

A market analysis of systemic anti-infective drugs registered in Ukraine has been conducted, focusing on the segments of antibacterial (group J01), antifungal (group J02), and antiviral (group J05) medications.

The largest subgroups of drugs by the number of registered names have been identified. In the antibacterial drugs group, the most common representative is Levofloxacin (J01MA12), with 109 names, accounting for 10.28 % of the total number of registered antibacterial drugs. Among antifungal drugs, the most common is Fluconazole, with 78 names, which constitutes 61 % of the total. Among antiviral drugs, Acyclovir (J05AB01) is the leading substance, with 26 names, representing 9.38 % of the total number of drugs.

The distribution of registered antimicrobial and antiviral drugs by country of manufacture has been studied. It has been established that in the antibacterial drugs group (J01), Ukrainian drugs account for 30.2 % of the total number of registered names, ranking second after Indian drugs (32.7 %). In the antifungal drugs group (J02), Ukrainian drugs constitute 27.3 % of the total number of registered names, also ranking second after Indian drugs (31.1 %). In the antiviral drugs group (J05), Ukrainian drugs make up 19.9 % of the total number of registered names, again ranking second after Indian drugs (44.2 %). Therefore, the dominance of Indian drugs in all three analyzed groups indicates a need to expand domestic production and introduce new domestic drugs to the market.

Domestic manufacturers that produce the most names of drugs according to the State Register of Medicines have been identified. In the antibacterial drugs group (J01), Kyivmedpreparat leads with a 23 % share of domestic drug names. In the antifungal drugs

group (J02), Farmak is the leading manufacturer with a 15.6 % share. In the antiviral drugs group (J05), Farmak also leads, with a 23.6 % share of domestic drug names.

The socio-economic accessibility of available systemic anti-infective drugs in the Ukrainian market has been studied, and marketing indicators such as the liquidity coefficient C_{liq} and the adequacy of solvency coefficient $C_{a.s.}$ have been determined. Among antibacterial drugs for outpatient treatment produced domestically, the most accessible were Amoxil-K (Arterium) with a $C_{a.s.}$ value of 0.64 and Floxium (Arterium) coefficient $C_{a.s.} = 0.8$. Among imported drugs, Amoxiclav (Sandoz, Austria) coefficient $C_{a.s.} = 0.91$ and Levaquin (KRKA, Slovenia) with $C_{a.s.} = 0.79$ were the most accessible.

The most accessible antifungal drugs among domestic products were Fluconazole-KR (Chemical Pharmaceutical Plant "Red Star") coefficient $C_{a.s.} = 0.56$, and among foreign products, Fucis (Kusum Ltd, India) coefficient $C_{a.s.} = 0.62$.

Regarding antiviral drugs, the most accessible domestic drug was Acyclovir-Lekhim (Lekhim) coefficient $C_{a.s.} = 0.53$, and the most accessible foreign drug was Acyclovir (Germany) coefficient $C_{a.s.} = 1.15$.

It has been established that the cost of domestic antimicrobial and antiviral drugs is generally lower compared to imported ones, with the exception of some Indian drugs. The importance of domestic drug production has been emphasized to reduce dependence on imported supplies, especially during wartime, when traditional supply chains may be disrupted due to potential delays and border blockades.

The drug-likeness parameters of S-esters of 4-acylaminobenzenethiosulfonic acids have been evaluated using Molinspiration Cheminformatics software according to Lipinski's Rule of Five. The results indicate that the studied thiosulfoesters meet the drug-likeness criteria (molecular weight in the range of 245.32–400.87, lipophilicity in the range of 0.83–4.01, hydrogen bond acceptors 4–7, and all but one compound having 1 hydrogen bond donor). These characteristics suggest that the compounds are likely to have good oral bioavailability and efficacy.

The lethal dose (LD50) and toxicity classes of the studied compounds were predicted using the ProTox3 platform. It was found that the studied thiosulfoesters are

likely to be low-toxicity compounds, mostly falling into toxicity classes 4 or 5, with LD50 values in the range of 1055-2000 mg/kg or 5000 mg/kg, respectively. In the case of S-(4-nitrophenyl)-4-[(3-chloropropanoyl)-amino]benzenesulfonothioate, the compound was classified as non-toxic, with an LD50 of 16000 mg/kg.

Using the SuperPred and SwissTargetPrediction web services, the biological activity screening of all studied compounds was conducted. It was shown that among the S-esters of 4-acetylamino benzenethiosulfonic acids, the most promising for developing drugs effective against the COVID-19 virus are S-(1-methylethyl)-4-(acetylamino)benzenesulfonothioate with potential activity of 79.85 %, S-(3-chloro-2-hydroxypropyl)-4-(acetylamino)benzenesulfonothioate with an activity of 77.54 %, and S-methyl-4-(acetylamino)benzenesulfonothioate with an activity of 73.95 %. Among the S-R-4-N-halogenacylamino benzenesulfonothioates, the most promising compounds were S-(4-chlorophenyl)-4-[(3-chloropropanoyl)amino]benzenesulfonothioate with potential activity of 63.92 %, S-(1-methylethyl)-4-[(3-chloropropanoyl)amino]benzenesulfonothioate with an activity of 62.66 %, and S-(4-nitrophenyl)-4-[(3-chloropropanoyl)amino]benzenesulfonothioate with an activity of 60.93 %.

Additionally, some compounds demonstrated significant anticancer activity, particularly against breast cancer targets, with a probability of activity ranging from 81 % to 93 %. These compounds include S-butyl-4-(acetylamino)benzenesulfonothioate, S-methyl-4-([4-(acetylamino)phenyl]sulfonyl)-sulfanylacetate, S-(3-chloro-2-hydroxypropyl)-4-(acetylamino)benzenesulfonothioate, S-ethyl-4-[(trifluoroacetyl)amino]benzenesulfonothioate, and S-methyl-4-[(3-chloropropanoyl)amino] benzenesulfonothioate. These results highlight the broad therapeutic potential of the studied compounds, extending beyond their antiviral applications.

Using modern bioinformatics platforms (Biovia Discovery Studio and AutoDock Vina), docking studies were conducted to evaluate the affinity of S-esters of 4-acetylamino benzenethiosulfonic acids to biomolecular targets associated with antiviral mechanisms against influenza (H1N1) (target: protein 3a14) and COVID-19 (protease 6lu7). The results showed that among the S-esters of 4-acetylamino benzenethiosulfonic acids, the

best binding level with the active site of the main protease 6lu7 was demonstrated by S-(2-nitrophenyl)-4-(acetamino)benzenesulfonothioate (affinity -7.0 kcal/mol, higher than the described ligand). The best binding level with the active site of protein 3al4, higher than that of the native ligand, was shown by S-(4-nitrophenyl)-4-(acetamino)benzenesulfonothioate (-6.7 kcal/mol). Among the S-R-N-4-halogenacylamino)benzenesulfonothioates, the most promising compound for binding with protein 3al4 was S-(4-nitrophenyl)-4-[(3-chloropropanoyl)amino]benzenesulfonothioate (affinity of -5.6 kcal/mol), and for binding with protease 6lu7, the most promising were S-methyl-4-[(trifluoroacetyl)amino]benzenesulfonothioate and S-(4-nitrophenyl)-4-[(3-chloropropanoyl)amino]benzenesulfonothioate (affinity of -6.3 kcal/mol).

Based on the prediction of drug-like parameters, biological activity, toxicity, and the evaluation of affinity to potential biological targets, promising candidates have been selected for targeted synthesis as potential antiviral agents for the treatment of swine flu (H1N1) and COVID-19. These candidates are S-(4-nitrophenyl)- and S-(2-nitrophenyl)-4-(acetamino)benzenesulfonothioates.

The course of the sulfonylation reaction of 4-nitrobenzenethiol and 2-nitrobenzenethiol with 4-acetamidobenzenesulfonyl chloride under conditions of mechanical stirring and ultrasonic activation has been investigated.

A new method for obtaining aryl S-esters of 4-acetylaminobenzenethiosulfonic acid has been developed. This method involves the reaction of 4-acetamidobenzenesulfonyl chloride with alkali metal thiolates under ultrasonic activation, allowing for the production of the target thiosulfoesters with yields of 68-72 %.

An algorithm for scaling up the laboratory synthesis of S-(4-nitrophenyl)- and S-(2-nitrophenyl)-4-(acetamino)benzenesulfonothioates has been proposed. This algorithm incorporates the concepts of Quality by Design and the PDCA (Plan-Do-Check-Act) methodology to ensure efficient technology transfer, production of pilot samples, and subsequent preclinical and clinical trials.

A technological flowchart for the production of S-(4-nitrophenyl)- and S-(2-nitrophenyl)-4-(acetamino)benzenesulfonothioates has been developed. This flowchart

visually structures and describes each stage of the production process, providing an understanding of the time and raw material requirements at different stages. It consists of five technological stages: DR 1: "Sanitary and Hygienic Preparation of Production", DR 2: "Production Preparation", TP 3: "Thiosulfoester Synthesis", TP 4: "Thiosulfoester Recrystallization", UMV 5: "Packaging, Labeling, and Shipping". At all stages, controlling the necessary process parameters is mandatory to ensure the production of a quality product.

A fundamental technological scheme for the production of S-(4-nitrophenyl)- and S-(2-nitrophenyl)-4-(acetylamino)benzenesulfonothioates has been developed. This scheme visually represents the connections between the equipment involved in the production at each stage of the main technological process.

The research results have been integrated into the scientific research activities of the Lviv Polytechnic National University and the educational processes of the I. Horbachevsky Ternopil National Medical University in the disciplines "Pharmaceutical Management and Marketing" and "Experimental Design in Pharmaceutical Development." Additionally, these results have been incorporated into the curricula at the Lviv Polytechnic National University for the courses "Bioinformatics" and "Scientific Aspects of Biopharmacy".

Keywords: pharmaceutical market of Ukraine, thiosulfonates, esters of thiosulfonic acids, organic synthesis, antibacterial activity, antiviral drugs, virtual screening, fungicidal and bactericidal properties, antimicrobial activity, molecular docking, pharmaceutical market analysis, industrial production, technological scheme, ultrasound, technology transfer.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Статті

1. Копак, Н.А., Василюк, С.В. (2023). Обґрунтування перспективності розроблення вітчизняних протигрибкових препаратів на підставі аналізу їх асортименту на фармацевтичному ринку України. *Сучасна медицина, фармація та психологічне здоров'я*, 2(11), 90-95. (Особистий внесок здобувача – аналіз літературних джерел, узагальнення та обробка одержаних результатів, підготовка статті. Внесок Василюк С.В. – постановка проблеми, планування завдань, формування висновків).

2. Копак, N. A. (2023). Searching of biological activity of S-esters 4-acetylaminobenzenethiosulfoacid using methods of chemoinformatics. *Chemistry, Technology and Application of Substances = Хімія, технологія речовин та їх застосування*, 6(2), 76–86. (Особистий внесок – участь у постановці завдань та проведенні дослідження, обробка результатів дослідження, проведення *in silico* скринінгу, формування висновків, підготовка статті до публікації).

3. Копак N. A, Vasyliuk S. V. (2024). Marketing research of the pharmaceutical market of Ukraine in the segment of antiviral drugs for systemic use. *The Odesa Medical Journal*, 1(186), 87-93. (Особистий внесок – аналіз літературних джерел, узагальнення та обробка одержаних результатів аналізу, проведення обрахунків, узагальнення результатів, оформлення таблиць та графіків, підготовка статті. Внесок Василюк С.В. – участь у постановці завдань та проведенні аналізу, формування висновків).

Тези доповідей

4. Копак Н. А. Аналіз асортименту протигрибкових препаратів для системного застосування. *Актуальні проблеми розвитку галузевої економіки, менеджменту та логістики: Матеріали X Науково-практичної internet-конференції з міжнародною участю, Харків, 10 листопада 2022. – 2022. – С. 258–260.*

5. Копак, N. A., Vasylyuk, S. V. Research of the market of antiviral drugs in Ukraine: marketing aspect. «*Chemical and biopharmaceutical technologies: collection of scientific papers – 2023*»: Збірник праць VI Міжнародної науково-практичної конференції «KyivLvivPharma-2023. Фармацевтична технологія та фармакологія в забезпеченні активного довголіття», Львів, 18-20 листопада 2023 року.- 2023.-С. 221–224.

6. Копак Н. А., Василюк С. В. Обґрунтування необхідності розвитку вітчизняного виробництва антимікробних препаратів на підставі аналізу їх соціально-економічної доступності на фармацевтичному ринку України. «*Пріоритетні напрями розвитку науки, освіти, технологій та інноваційної діяльності в Україні*»: Збірник тез доповідей міжнародної науково-практичної конференції, Полтава, 12 квітня 2024 року. ЦФЕНД, 2024. 71 с. – 2024. – С. 45–46.

7. Копак Н., Василюк С. Пошук ефективних антивірусних субстанцій серед S-естерів 4-ациламінобензентіосульфокислоти з використанням інструментів віртуального скринінгу біологічної активності. *Молодь і поступ біології*: збірник тез доповідей XX Міжнародної наукової конференції студентів і аспірантів (м. Львів, 18-20 квітня 2024 р.). – Львів: Сполом, 2024. – 358 с. – 2024. – С. 326–327.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	18
ВСТУП	19
РОЗДІЛ 1. ПРОБЛЕМА РЕЗИСТЕНТНОСТІ МІКРОБІВ ТА ВІРУСІВ: АНАЛІЗ ПЕРСПЕКТИВ У ПОШУКУ ІННОВАЦІЙНИХ АНТИМІКРОБНИХ ТА АНТИВІРУСНИХ ЗАСОБІВ (аналітичний огляд)	25
1.1. Виклик резистентності: поточний стан та наслідки	25
1.2. Антимікробна активність S-естерів тіосульфокислот та перспективи пошуку серед них потенційних антивірусних субстанцій	38
1.3. Сучасні тенденції застосування <i>in silico</i> методів для пришвидшення створення лікарських засобів	48
РОЗДІЛ 2. ФОРМУЛЮВАННЯ ЗАГАЛЬНОЇ КОНЦЕПЦІЇ ДОСЛІДЖЕННЯ. ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	61
2.1. Концептуальний дизайн дослідження	61
2.2. Об'єкти дослідження: формування бібліотеки S-естерів 4- ациламінобензентіосульфокислот	63
2.3. Методи дослідження	65
2.3.1. Короткі відомості про методи та джерела даних для маркетингових досліджень фармацевтичного ринку України антибактеріальних, протигрибкових та антивірусних препаратів для системного застосування	65
2.3.2. Загальна характеристика використаних <i>in silico</i> методів дослідження біологічної активності	65
2.3.3. Експериментальні відомості щодо лабораторного одержання сполук-лідерів	68
РОЗДІЛ 3. ОБҐРУНТУВАННЯ ПЕРСПЕКТИВНОСТІ РОЗРОБЛЕННЯ ВІТЧИЗНЯНИХ АНТИМІКРОБНИХ ТА АНТИВІРУСНИХ ПРЕПАРАТІВ НА ПІДСТАВІ АНАЛІЗУ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО РИНКУ УКРАЇНИ	71

3.1.	Аналіз вітчизняного фармринку в сегменті антибактеріальних препаратів для системного застосування	71
3.2.	Аналіз вітчизняного фармринку в сегменті протигрибкових препаратів для системного застосування	82
3.3.	Аналіз вітчизняного фармринку в сегменті антивірусних препаратів для системного застосування	89
РОЗДІЛ 4.	IN SILICO СКРИНІНГОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ S-ЕСТЕРІВ 4-АЦИЛАМІНОБЕНЗЕНТІОСУЛЬФОКИСЛОТ	106
4.1	Прогнозований скринінг біологічної активності та токсичності S-естерів 4-ациламінобензентіосульфокислот	106
4.2.	Оптимізація молекул лігандів та мішеней для докінгових досліджень	120
4.3.	Докінгові дослідження S-естерів 4-ациламінобензентіосульфокислот	123
РОЗДІЛ 5.	РОЗРОБЛЕННЯ ОСНОВ ТЕХНОЛОГІЇ ОДЕРЖАННЯ ПЕРСПЕКТИВНИХ АНТИВІРУСНИХ СУБСТАНЦІЙ – S-(4-НІТРОФЕНІЛ) ТА S-(2-НІТРОФЕНІЛ)-4-(АЦЕТИЛАМІНО)БЕНЗЕНСУЛЬФОНОТІОАТІВ	136
5.1	Вибір стратегії синтезу сполук-лідерів S-(4-нітрофеніл) та S-(2-нітрофеніл)-4-(ацетиламіно)бензенсульфонотіоатів	136
5.2	Застосування моделі безперервного поліпшення процесів (циклу PDCA) при масштабуванні технології одержання сполук-лідерів	142
5.3	Науково-експериментальне обґрунтування та масштабування технології одержання S-(4-нітрофеніл) та S-(2-нітрофеніл)-4-(ацетиламіно)бензенсульфонотіоатів	148
ВИСНОВКИ		158
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ		161
ДОДАТКИ		185

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

AMP – антибіотикорезистентність

CDC – центр контролю та профілактики захворювань

MRSA – метицилін-резистентний *Staphylococcus aureus*

MDR-GNB – мультирезистентні грамнегативні бактерії

ВВП – валовий внутрішній продукт

PCV – респіраторно-синцитіального вірусу

ВІТ – відділення інтенсивної терапії

FDA – управління з продовольства і медикаментів США

DDD – визначена добова доза

EARS-Net – європейська мережа зі спостереження за антибіотикорезистентністю

NIAID – національний інститут алергії та інфекційних захворювань

ADMET – А-адсорбція, Д – дистрибуція, М – метаболізм, Е – виведення,
Т – токсичність

CADD – моделювання ліків з використанням комп'ютерних технологій.

QSAR – пошук кількісних співвідношень структура-властивість

QSTR – пошук кількісних співвідношень структура-токсичність

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження

Резистентність мікроорганізмів та вірусів до відомих препаратів становить серйозну загрозу для систем охорони здоров'я у всьому світі, не обмежуючись лише країнами, що розвиваються. Це проблема, яка перетинає національні межі і вимагає координації міжнародних зусиль для ефективного контролю та запобігання поширенню інфекційних захворювань. Інфікування резистентними мікроорганізмами може спричинити тяжкі захворювання, що вимагає тривалої госпіталізації, а також збільшує витрати на охорону здоров'я. Зростання антибіотикорезистентності (АМР) та виникнення нових вірусних хвороб, таких як COVID-19, створюють термінову потребу в розробці нових технологій та засобів лікування.

Дослідження, яке спрямоване на пошук нових лікарських субстанцій, що мають потенціал бути більш ефективними у боротьбі з інфекціями може зробити вагомий внесок у медичну практику.

На сьогодні практично для кожного класу інфекційних захворювань існують репрезентативні приклади сульфуроорганічних діючих агентів, що здатні запобігати, пригнічувати або лікувати один або кілька типів інфекції. За винятком іноді різкого запаху та хімічної нестабільності, більшість сульфуроорганічних сполук володіючи антимікробною активністю виявляють мало побічних ефектів. Враховуючи потреби епохи резистентності до ліків, коли постійно зростає попит на нові антибіотики, сульфуроорганічні сполуки безперечно є важливими об'єктами досліджень.

Серед сульфуроорганічних сполук привертають до себе увагу S-естери 4-ациламінобензентіосульфокислот, оскільки вони характеризуються високим фармакологічним потенціалом щодо бактерій та грибів, а також можливістю доступного синтезу, а це створює перспективи для пошуку серед них інноваційних субстанцій, які поряд з вираженою антивірусною активністю будуть характеризуватися високим індексом антимікробної дії. Дослідження біологічної

активності S-естерів 4-ациламінобензентіосульфокислот може розширити наукове розуміння властивостей тіосульфоестерів, їхньої взаємодії з мікроорганізмами та вірусами, що є важливим для подальшого розвитку області антивірусних та антимікробних препаратів. Крім того, успішні результати дослідження можуть мати значний інтерес для фармацевтичної промисловості.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами та темами

Дисертаційну роботу виконано на кафедрі технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка» як частину фундаментальних досліджень «Синтез, дослідження, технологія та біотехнологія нових фармацевтичних субстанцій, органічних сполук і функціональних матеріалів, яким притаманні біологічна активність та комплекс інших практично цінних властивостей» та в межах науково-дослідної роботи ТБСФБ-18 № 0119U101966 «Дослідження сегментів фармацевтичного ринку: виробництво, контроль якості, дистрибуція, забезпечення населення».

Мета і завдання дослідження

Метою даної роботи було систематичне дослідження біологічної активності S-естерів 4-ациламінобензентіосульфокислот з використанням *in silico* методів для вивчення і оцінки їхнього потенціалу як перспективних антимікробних та антивірусних агентів, виокремлення на основі прогнозованої активності сполук-лідерів та вибір для них оптимальної стратегії синтезу з можливістю масштабування виробництва для подальшого трансферу технологій.

Для досягнення поставленої мети необхідно було виконати наступні завдання:

➤ Провести інформаційний пошук та проаналізувати релевантну наукову літературу щодо поточного стану проблеми резистентності мікробів та вірусів, перспектив пошуку потенційних антивірусних та антимікробних субстанцій серед S-естерів тіосульфокислот і можливостей застосування *in silico* методів для пришвидшення створення лікарських засобів.

➤ Аргументувати вибір досліджуваних сполук та сформувати бібліотеку S-естерів 4-ациламінобензентіосульфокислот для проведення віртуального скринінгу біологічної активності.

➤ Обґрунтувати перспективність розроблення вітчизняних антимікробних та антивірусних препаратів на підставі аналізу фармацевтичного ринку України.

➤ Провести прогнозування лікоподібних параметрів, біологічної активності та токсичності S-естерів 4-ациламінобензентіосульфокислот.

➤ Здійснити докінгові дослідження до біомішеней, які асоційовані з механізмом антивірусної дії щодо грипу (H1N1) і COVID-19.

➤ Виокремити перспективних кандидатів для розробки нових лікарських препаратів, які мають потенціал бути ефективними у боротьбі з інфекційними захворюваннями.

➤ Визначити оптимальну стратегію синтезу для перспективних сполук-лідерів з метою масштабування виробництва.

➤ Розробити концептуальну технологічну блок-схему та принципову технологічну схему одержання сполук-лідерів з врахуванням існуючих підходів Quality by design та PDCA-методології для ефективного трансферу технологій.

Об'єкти дослідження: біологічно активні сульфуровмісні сполуки - S-естери 4-ациламінобензентіосульфокислот.

Предмет дослідження: прогнозування лікоподібних параметрів, біологічної активності та токсичності S-естерів 4-ациламінобензентіосульфо-кислот, оптимізація їх лабораторного синтезу та розроблення алгоритму масштабування технології одержання з врахуванням існуючих підходів Quality by design та PDCA-методології.

Методи дослідження

У дисертаційній роботі використані загальні методи наукового пізнання: порівняльний аналіз, систематизація, узагальнення графічний та статистичний аналіз, фінансово-математичний та структурний аналіз, емпіричний метод.

В *in silico* дослідженнях використовували наступні програмні пакети: ProTox 3.0, Molinspiration, SuperPred, SwissTargetPrediction, Biovia Discovery Studio, AutoDock Vina, ChemOffice+, HyperChem 7.5, ACDLabs.

При синтезі та дослідженні субстанцій використовували загальні методи традиційного органічного синтезу, елементний аналіз, тонкошарову хроматографію (ТШХ), спектральні методи дослідження (ІЧ, ^1H та ^{13}C ЯМР спектроскопія, мас-спектрометрія).

Наукова новизна отриманих результатів

Вперше розроблено загальну методологію та дизайн цілеспрямованого пошуку потенційних антимікробних та антивірусних субстанцій серед S-естерів 4-ациламінобензентіосульфокислот на основі *in silico* методів.

Вперше ґрунтуючись на проведеному прогнозуванні лікоподібних параметрів, біологічної активності, токсичності, а також на оцінці афінності до потенційних біологічних мішеней відібрано перспективні об'єкти для спрямованого синтезу як потенційні антивірусні агенти для лікування свинячого грипу (H1N1) і COVID-19.

Розроблено новий спосіб отримання арилових S-естерів 4-ацетиламінобензентіосульфокислоти взаємодією 4-ацетамідобензенсульфонілхлориду з тіолятами лужних металів за допомогою активації ультразвуком.

В роботі вперше запропоновано алгоритм масштабування лабораторної схеми синтезу S-(4-нітрофеніл) та S-(2-нітрофеніл)-4-(ацетиламіно)бензенсульфонотіоатів з врахуванням концепції Quality by design та PDCA-методології, для ефективного трансферу технологій, виготовлення їх дослідних зразків та проведення подальших доклінічних та клінічних випробувань.

Практичне значення отриманих результатів

Розроблена методологія пошуку потенційних антивірусних субстанцій з використанням *in silico* методів дослідження (скрінінг активності та прогнозування токсичності, молекулярний докінг) S-естерів 4-ациламінобензентіосульфокислот може слугувати теоретичним підґрунтям для цілеспрямованого створення нових антивірусних засобів, а отримані в роботі

прогнозовані значення параметрів біологічної активності досліджуваних сполук можуть бути відправною точкою для пошуку субстанцій з іншими практично корисними властивостями.

Запропоновано субстанції для поглиблених доклінічних досліджень їх ефективності для лікування вірусних інфекцій.

Розроблені в роботі алгоритми вибору стратегії синтезу сполук-лідерів та дослідження з масштабування технології їх одержання є корисними для трансферу промислових технологій синтезу цих активних фармацевтичних інгредієнтів при їх підготовці для доклінічних та клінічних випробувань.

Фрагменти роботи впроваджено в науково-дослідну роботу Національного університету «Львівська політехніка» та навчально-методичні процеси Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського при вивченні дисциплін «Фармацевтичний менеджмент та маркетинг» та «Дизайн експерименту у фармацевтичній розробці» і Національного університету «Львівська політехніка» при вивченні дисциплін «Біоінформатика» та «Наукові аспекти біофармації».

Особистий внесок здобувача

Здобувачем самостійно здійснено літературний пошук і проаналізовано сучасні відомості щодо проблеми резистентності, антимікробних властивостей і антивірусного потенціалу S-естерів тіосульфокислот та сучасних тенденцій застосування *in silico* методів для пришвидшення створення лікарських засобів, а також проведено теоретико-методологічне обґрунтування доцільності пошуку та виробництва вітчизняних антибактеріальних та антивірусних субстанцій на підставі здійснених маркетингових досліджень.

Окрім того, автором особисто проведено всі *in silico* дослідження (скринінг активності та прогнозування токсичності, молекулярний докінг) та інтерпретовано одержані результати; апробовано відомі та розроблено нові препаративні методики одержання сполук-лідерів та інтерпретовано дані фізико-хімічних досліджень. Здобувачем самостійно здійснено дослідження щодо масштабування синтезу

сполук-лідерів.

Формування методології, планування завдань, аналіз результатів дослідження, формулювання наукових узагальнень, основних положень та висновків роботи обговорювались з науковим керівником.

Дослідження спектральних та фізико-хімічних характеристик сполук-лідерів проведено сумісно з співробітниками Інституту органічної хімії НАН України.

Апробація результатів дисертації

Основні положення дисертаційної роботи доповідалися на X Науково-практичній internet-конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми розвитку галузевої економіки, менеджменту та логістики» (Харків, 10 листопада 2022), VI Міжнародній науково-практичній конференції «KyivLvivPharma-2023. Фармацевтична технологія та фармакологія в забезпеченні активного довголіття» (Львів, 18-20 листопада 2023 року), Міжнародній науково-практичній конференції «Пріоритетні напрями розвитку науки, освіти, технологій та інноваційної діяльності в Україні» (Полтава, 12 квітня 2024 р.), XX Міжнародній науковій конференції студентів і аспірантів «Молодь і поступ біології» присвяченій 90-річчю від дня народження професора Ореста Демківа (Львів, 18-20 квітня 2024 року).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 7 наукових праць з них 3 статті у фахових наукових виданнях України та 4 матеріали тез доповідей на вітчизняних та міжнародних науково-практичних конференціях.

Структура і обсяг дисертації. Дисертаційна робота складається зі вступу, п'яти розділів, загальних висновків, списку 212 використаних джерел літератури (з них 22 кирилицею та 190 латиною) та додатків. Обсяг основного тексту роботи становить 160 сторінок і містить 17 таблиць та 40 рисунків.

РОЗДІЛ 1

ПРОБЛЕМА РЕЗИСТЕНТНОСТІ МІКРОБІВ ТА ВІРУСІВ:

АНАЛІЗ ПЕРСПЕКТИВ У ПОШУКУ ІННОВАЦІЙНИХ

АНТИМІКРОБНИХ ТА АНТИВІРУСНИХ ЗАСОБІВ

(аналітичний огляд)

1.1. Виклик резистентності: поточний стан та наслідки

Резистентність до антимікробних препаратів (антибіотикорезистентність, АМР) виникає тоді, коли мікроорганізми, включаючи бактерії, віруси, грибки та паразити, розвивають здатність адаптуватися та пристосовуватися до ліків, які раніше впливали на них [1]. Антибіотикорезистентність є серйозною загрозою для систем охорони здоров'я як у країнах, що розвиваються, так і у цілому світі. Це проблема, яка перетинає національні межі і вимагає координації міжнародних зусиль для її ефективного контролю та запобігання [2]. Зараження антибіотикорезистентними мікроорганізмами призводить до важких захворювань та потреби в тривалій госпіталізації. Це також веде до збільшення витрат на охорону здоров'я, збільшення споживання препаратів другого ряду (резерву) і зменшення ефективності лікування [3]. Наприклад, лише в Європі щорічні витрати пов'язані з антибіотикорезистентністю становлять приблизно дев'ять мільярдів євро [4]. Додатково, згідно з інформацією від Центрів контролю та профілактики захворювань (CDC), антибіотикорезистентність у Сполучених Штатах Америки є причиною 35 тисяч смертей щорічно та призводить до збільшення витрат на охорону здоров'я до 20 мільярдів доларів, і це без урахування щорічних витрат пов'язаних з втратою продуктивності, які становлять орієнтовно 35 мільярдів доларів. Також АМР є причиною захворювань понад 2 мільйонів людей [5].

Стійкість до антибіотиків погіршує функцію імунної системи людини у боротьбі з інфекційними захворюваннями. Крім того, це сприяє виникненню різноманітних ускладнень у вразливих пацієнтів, які проходять хіміотерапію, діаліз, хірургічні втручання та заміну суглобів. Не менш важливо, що стійкість до

антибіотиків має значний вплив на людей із хронічними захворюваннями, такими як діабет, астма та навіть рак різного походження [6].

Якщо тенденції антимікробної резистентності не зміняться то ефективність антибіотиків з часом буде знижуватись і в медичних працівників не буде іншого варіанту як користуватися класами препаратів крайньої необхідності, такими як поліміксини та карбапенеми. Проте варто враховувати, що ці препарати не завжди доступні в країнах, що розвиваються, вони мають високу вартість і можуть мати численні побічні ефекти [7].

Один із найвідоміших прикладів антибіотикорезистентності – це резистентність *Staphylococcus aureus* до метициліну (MRSA), яка щороку призводить до високих рівнів смертності по всьому світу. Крім того, грам-негативні бактерії, які стійкі до кількох лікарських засобів (MDR-GNB), ускладнюють лікування різних інфекцій, зокрема пневмонії [8]. За останніми даними, 4,1 % нових випадків туберкульозу вважаються мультирезистентними. У країнах, таких як Індія, Філіппіни, російська федерація та Південна Африка, де завжди була висока поширеність туберкульозу порівняно з іншими частинами світу, очікується подальше зростання мультирезистентних форм туберкульозу до 2040 року [9, 10].

Різні опитування, проведені по всьому світу, показують, що багато пацієнтів хибно вірять в те, що антибактеріальні препарати допомагають при вірусних захворюваннях по типу грипу чи застуди. У багатьох країнах, особливо в країнах, що розвиваються, де не має можливості належно діагностувати пацієнтів, лікування часто ґрунтується на призначенні антибіотиків, які до того ж, здебільшого низької якості і продаються без рецепта, «з під прилавку» [11]. Наприклад, в Індії, де регуляторна політика щодо призначення ліків не дотримується належним чином, переважають антибіотики, що продаються без рецепту. Ця надмірна доступність спонукає пацієнтів до самостійного лікування захворювань, які не потребують антибіотиків [12]. Проблемою також стає недостатня обізнаність медичних працівників у раціональному використанні антибіотиків, включаючи комбіновані препарати, в той час як спостерігається

широкий доступ до підроблених антимікробних засобів. За даними огляду Келесідіса та Фалагаса, Індія є лідером за виробництвом і використанням низькоякісних і підроблених антимікробних засобів, де до 39 % протестованих засобів виявлені з низькою якістю [13].

Застосування антибіотиків переважно в нетерапевтичних цілях у сільськогосподарських умовах, де вони використовуються на субтерапевтичних рівнях протягом тривалого періоду, вважається основним фактором виникнення резистентності до антибіотиків і поширення антибіотикорезистентних бактерій. Гени резистентності можуть передаватися від тварин до людей. Нераціональне або нерозумне використання антибіотиків у тварин, яких вирощують для виробництва продуктів харчування, призвело до накопичення залишків антибіотиків у продуктах тваринного походження [14]. До прикладу, для стимулювання росту тварин у всьому світі широко застосовується антибіотик колістин, який є важливим препаратом останньої лінії для лікування важких інфекційних захворювань у людей [15].

Загалом, з 2000 по 2018 роки глобальне вживання антибіотиків зросло з 9.8 до 14.3 визначених добових доз (DDD) на 1000 населення. Зокрема в Україні, Казахстані й Боснії та Герцеговині вживання антибіотиків встановлено на рівні 80 %, 80 % та 79 % відповідно. Також відзначено значний приріст вживання антибіотиків у Судані, Індії, В'єтнамі, Малайзії та Камбоджі [16]. Такі показники можна пояснити зростанням валового внутрішнього продукту (ВВП), а також рівня життя в країнах, де рівень доходу низький і середній, що корелює із споживанням антибіотиків [17]. Крім того, підвищення рівня доходу населення в країнах, що розвиваються, призвело до збільшення споживання тваринного білка, що може вимагати додавання більшої кількості антибіотиків до їжі, яку споживають тварини [18]. У 2000 році найвищий рівень споживання антибіотиків було зафіксовано у США, Франції, Іспанії, Новій Зеландії та Гонконгу. Проте у 2015 році чотири країни з найвищим рівнем споживання антибіотиків були країнами з низьким та середнім рівнем доходу, такими як Туніс, Туреччина, Румунія і Алжир [17].

Сучасні можливості пересування людей, тварин, а також доставки товарів суттєво підвищують поширення антибіотикорезистентності у всьому світі. Під впливом стійких патогенів, люди, які подорожують, часто повертаються до своїх країн інфікованими і стають переносниками захворювань та чинниками для початку епідемій [19]. Інфекційні захворювання можуть швидко поширюватися при близькому контакті між людьми внаслідок повітряно-крапельної передачі хвороботворних агентів. Зокрема у замкнутому просторі громадського транспорту (автобуси, тролейбуси та метрополітени) пасажери перебувають у тісному контакті, що сприяє перенесенню вірусів та бактерій. Крім того, часте використання рукостискань також сприяє передачі інфекцій. Наприклад, віруси грипу та респіраторно-синцитіального вірусу можуть залишатися активними на поверхнях рук та ручок дверей ще протягом тривалого часу [20].

Стійкість до антибіотиків може виникати спонтанно через мутації та еволюцію бактерій. Окрім цього, плазміди – невеликі кільцеві фрагменти ДНК у бактерій, можуть отримувати велику різноманітність генів резистентності за допомогою транспозонів та інсерційних послідовностей. Ці плазміди передаються від одних видів бактерій до інших, що сприяє поширенню антибіотикорезистентності у популяції бактерій [21]. Крім цього, обмін генетичними факторами резистентності між бактеріями через горизонтальну передачу генів ще більше прискорює поширення антибіотикорезистентності [22].

Недостатня обізнаність з резистентністю до антибіотиків призводить до збереження тенденцій цієї проблеми, оскільки немає систематизованого збирання статистичних даних та інформації про використання антибіотиків як у медичних установах, так і в тваринництві по всьому світу. Лише 42 країни в даний момент активно збирають інформацію про використання антибіотиків у сільському господарстві [23].

Освіченість населення стосовно правильного використання антибіотиків є ключовою у боротьбі з антибіотикорезистентністю. Ця проблема стає ще більш актуальною в контексті поширення антибіотикорезистентних бактерій.

Освітні програми та інформаційні кампанії зазвичай відіграють важливу роль у підвищенні обізнаності серед населення щодо використання антибіотиків. Наприклад, доступність авторитетної та надійної інформації про те, коли і як використовувати антибіотики, може допомогти уникнути надмірного використання цих препаратів і запобігти розвитку резистентності.

Обізнане населення також може більш вимогливо та з пересторогою ставитися до методів лікування, в яких призначення антибіотиків є недоречним. Такі ініціативи можуть сприяти підвищенню ефективності використання антибіотиків і зменшенню поширення антибіотикорезистентності в глобальному масштабі [24, 25].

Порівняно з нестійкими формами, бактерії, які стійкі до ліків, збільшують ризик виникнення серйозних проблем зі здоров'ям та летальних наслідків. Ці негативні чинники стають більш вираженими зі зростанням тяжкості інфекцій та вразливості організму [26].

На рисунку 1.1 представлено прогнозовані показники смертності внаслідок резистентності до ліків у співвідношення з іншими причинами смерті у світі до 2050 року якщо тенденції до погіршення цього явища не зміняться. Щороку у всьому світі близько 700 тис. осіб втрачають життя при лікуванні стійких до ліків інфекцій.

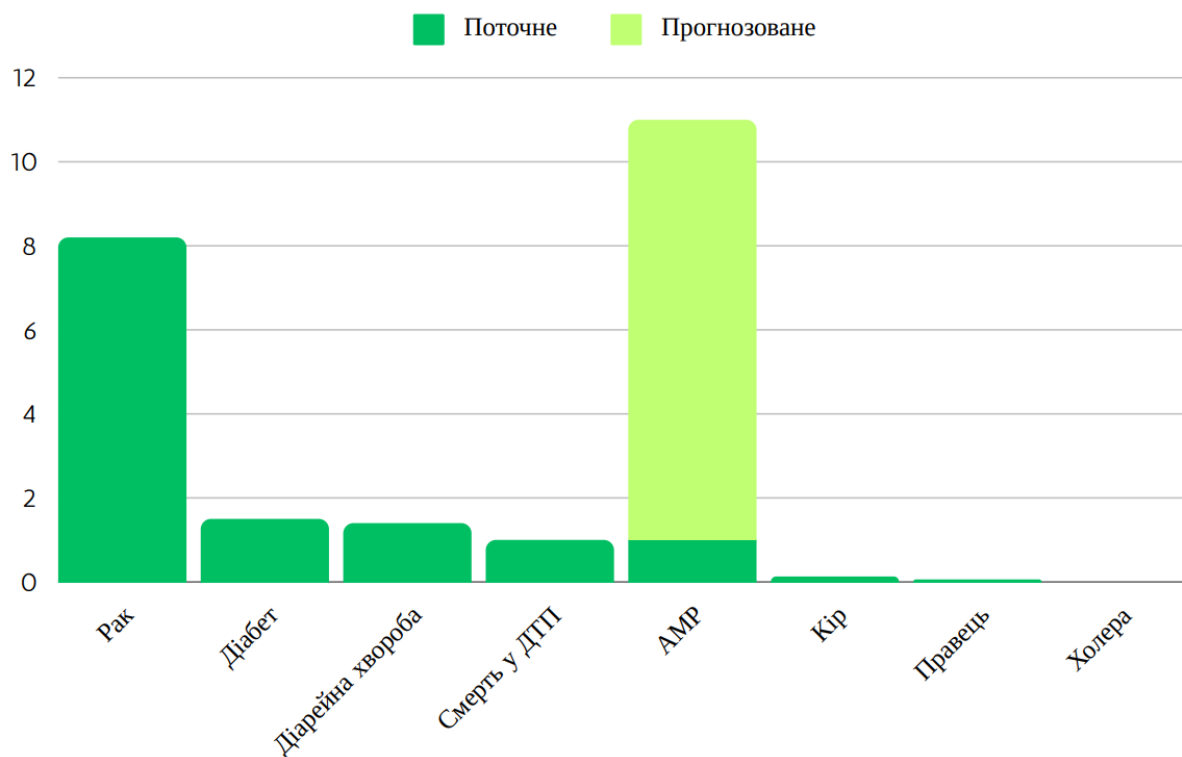


Рис. 1.1. Прогнозовані показники смертності внаслідок резистентності до ліків у співвідношенні з іншими причинами смерті у мільйонах

Бактерії, які стійкі до ліків, не лише підвищують ризик серйозних проблем зі здоров'ям і смертності, але й можуть викликати значні економічні та соціальні втрати. Наприклад, лікування інфекцій, що стали стійкими до ліків, може вимагати використання дорогих антибіотиків або проведення довгих курсів лікування, що збільшує витрати держави на охорону здоров'я та може призвести до збільшення фінансових витрат у пацієнтів [27].

На рисунку 1.2 представлені прогнозовані дані про кількість смертей від АМР до 2050 року у різних частинах світу. Як свідчать дані найвищі показники смертності від АМР прогнозуються для країн Азії та Африки [27].

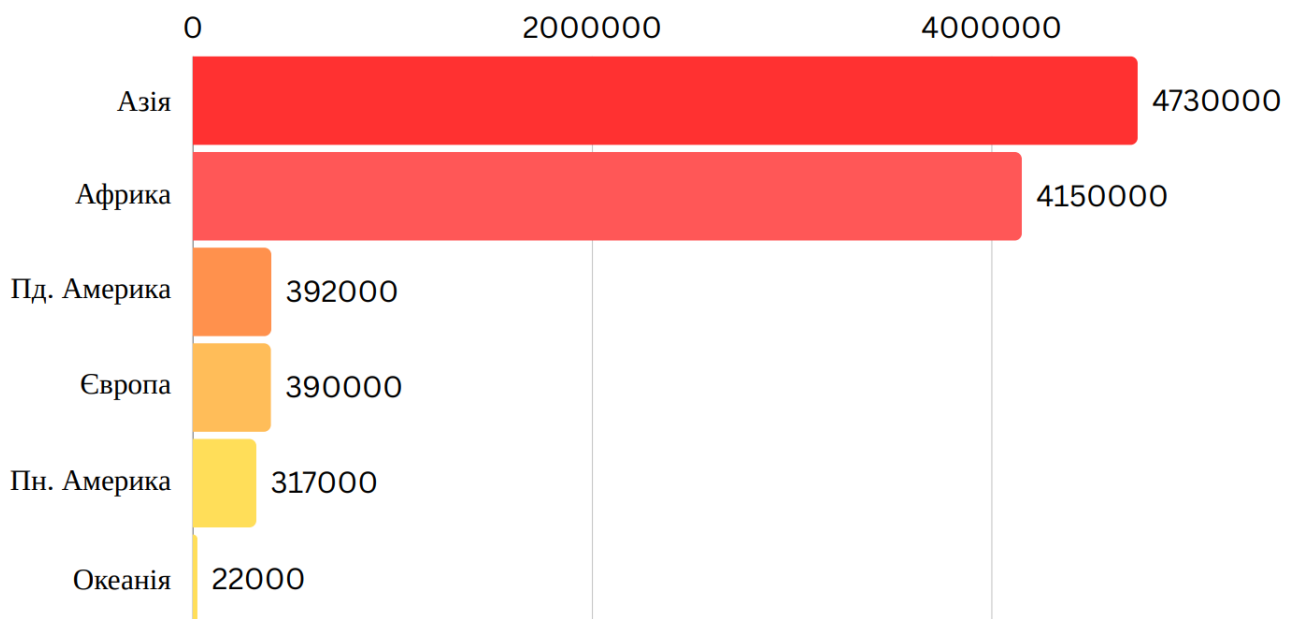


Рис. 1.2. Прогнозовані показники смертності внаслідок резистентності до ліків до 2050 року.

Стійкість до антимікробних препаратів також ставить під загрозу десятиліття глобальної боротьби з деякими інфекційними хворобами, такими як туберкульоз, ВІЛ та малярія. Кількість випадків ВІЛ, при яких збудники хвороби стають нечутливими до ліків, стрімко зростає, особливо в країнах Африки, що розташовані на південь від Сахари. У цих країнах вже до 60 % хворих з ВІЛ стикаються зі стійкістю до препаратів [28]. Згідно з даними про резистентність ВІЛ до ліків, тривалі тенденції стійкості до препаратів для його лікування становлять загрозу для глобальної мети припинити епідемію СНІДу до 2030 року [29]. Протягом останніх 50 років *Plasmodium falciparum*, паразит, що викликає малярію, розвинув стійкість до протималярійних препаратів, особливо в Південно-Східній Азії. Цей розвиток резистентності перешкоджає ефективному контролю над малярією, яка щорічно призводить до приблизно 450 тис. смертей [30].

АМР суттєво підвищує витрати на охорону здоров'я. Згідно даних, що озвучують Центри контролю та профілактики захворювань (CDC), в Сполучених Штатах Америки лише резистентність до антибіотиків може збільшити лікарняні витрати на лікування пацієнтів з будь-якими бактеріальними інфекціями на приблизно 1400 доларів США. Ця додаткова вартість може значно зрости до понад

2 мільярдів доларів щороку. Згідно з різними дослідженнями, прогнозується, що до 2050 року АМР може коштувати від 300 мільярдів доларів до понад 1 трильйона доларів на рік у всьому світі [31].

Лікування пацієнтів із резистентними інфекціями за допомогою комбінації схем може бути неефективним. Це може призвести до того, що порівняно з іншими пацієнтами, їм знадобиться довша госпіталізація, більше відділень інтенсивної терапії (ВІТ) та ізоляційних ліжок, щоб запобігти поширенню інфекції. Крім того, нозокоміальні спалахи резистентних збудників можуть призвести до закриття крила лікарні та скасування планових операцій, що призведе до втрат коштів для лікарні [32].

Крім прямих фінансових наслідків, АМР накладає важкий тягар на систему охорони здоров'я через вторинні наслідки та ускладнення. Ці наслідки виникають, коли процедури, які залежать від використання антибіотиків для зниження ризику інфекції після операції, не можуть бути успішно проведені через поширену резистентність до антимікробних препаратів. Варто наголосити, що антимікробна резистентність може ускладнити проведення трансплантації органів, оскільки це підвищує ризик інфекцій для пацієнтів [33].

Антибіотикорезистентність також має вторинний вплив на лікування раку. За умови наявності резистентності до антимікробних препаратів, хіміотерапія не може бути успішно проведена у пацієнтів з раком. Це стає проблемою, оскільки хіміотерапія призводить до порушень імунної системи та робить пацієнтів з раком вразливими до різних інфекцій. Точно так, поширення антибіотикорезистентності ускладнює ситуацію для лікарів, оскільки вони не можуть ефективно призначати антибіотики пацієнтам з раком [27].

Варто згадати про високу вартість антибіотикорезистентності в усьому світі, яка відрізняється в кожній країні. Останні дослідження Світового банку свідчать про те, що різко зростаюча резистентність до протимікробних препаратів призведе до збільшення рівня бідності і вплине на країни з низьким рівнем доходу порівняно з іншими регіонами світу [34]. У разі високого впливу АМР, до 2050 року стійкі до

ліків інфекції можуть скоротити річний глобальний ВВП на 3,8 % [35]. Мультирезистентний туберкульоз сам по собі може обійтися світові приблизно в 16,7 трильйонів доларів до 2050 року [36].

Розрив між країнами, що розвиваються, і розвиненими країнами через АМР стане більш помітним, що призведе до зростання нерівності. Більшість людей, які опиняться у крайній бідності через АМР, будуть саме з країн із низьким рівнем доходу. Це підкреслює той факт, що найбільше від цього постраждає незаможне населення світу, оскільки ці країни більше залежать від трудових доходів, які будуть знижені через високу поширеність інфекційних захворювань [34].

Глобальна торгівля також відчує наслідки резистентності до антимікробних препаратів, якщо триватимуть довгострокові тенденції до підвищення мікробної стійкості [15]. У звіті Світового банку відображено, що до 2050 року глобальний експорт може зазнати значного скорочення через наслідки резистентності до антимікробних препаратів у трудомістких секторах. Це означає, що наслідки антимікробної стійкості для глобальної економіки можуть бути навіть серйознішими, ніж світова фінансова рецесія, через її тривалий вплив на економіку [34].

АМР суттєво вплине і на продуктивність тваринництва. Подібно до впливу на людину, вплив АМР на тварин проявлятиметься в їх смертності та зростанню захворюваності. Збільшення резистентності до антимікробних препаратів призведе до невдалих лікувань тварин і загострення інфекцій. У кінцевому результаті це призведе до зменшення виробництва та торгівлі худобою, що підвищить ціни на продукти харчування через обмеженість джерел протеїну, таких як молоко, яйця та м'ясо [27, 37]. Недостача білка стане серйозною проблемою, оскільки попит на продукти тваринного походження у всьому світі зростає [18]. Згідно зі звітом Світового банку, АМР має потужний вплив на виробництво тваринницької продукції у країнах з низьким і середнім рівнем доходу [15]. Прогнози показують, що якщо тривалі тенденції відносно АМР не зменшаться, то до 2050 року виробництво тваринницької продукції може зменшитися на 11 % [34].

Також варто порівняти ступінь проблеми в Україні та у сусідніх країнах членах Європейського Союзу. Участь в Європейській мережі зі спостереження за антибіотикорезистентністю (EARS-Net) включає всіх країн-членів Європейського Союзу і дві країни які входять до Європейського економічного регіону (Норвегія, Ісландія). У Європі спостерігається чітко виражена тенденція до зростання поширеності антибіотикорезистентності клінічно значущих бактерій. Ця тенденція свідчить про розповсюдження резистентних штамів бактерій у різних регіонах Європи і може відображати різні чинники, такі як рівень вживання антибіотиків, стандарти гігієни, доступ до медичної допомоги та інші фактори, що впливають на поширення інфекцій та резистентності. Ситуація, що склалася вимагає уваги та систематичного моніторингу для ефективного управління та контролю за антибіотикорезистентністю у всіх регіонах Європи. Дані наведені на рисунку 1.3, взяті з українського дослідження антибіотикорезистентності АУРА та висвітлюють ситуацію з антибіотикорезистентністю в Україні і сусідніх країнах членах ЄС [38].

Колістін єдиний антибіотик, до якого залишилися чутливі неферментуючі бактерії *Pseudomonas spp.* на рівні 93 % та *Acinetobacter spp.* на рівні 99 %. Це означає, що колістін залишається ефективним у боротьбі з цими видами бактерій, які часто виявляють резистентність до інших класів антибіотиків. Для успішного лікування інфекцій, викликаних антибіотикорезистентними бактеріями, які не відповідають на інші антибіотики, важливо мати доступ до колістіну та фосфоміцину на ринку України. Ці антибіотики можуть виявитися критично важливими для лікуванні важких інфекцій, особливо у випадках, коли інші антибіотики є неефективними через високий рівень резистентності бактерій. Таким чином, забезпечення наявності цих препаратів на ринку має велике значення для забезпечення ефективного лікування інфекцій та боротьби з антибіотикорезистентністю.

Ще більш несприятлива ситуація на сьогодні спостерігається при лікуванні вірусних захворювань. Сильний імунітет відіграє критичну роль у боротьбі з вірусними захворюваннями, забезпечуючи організмові ефективний захист від патогенних атак.

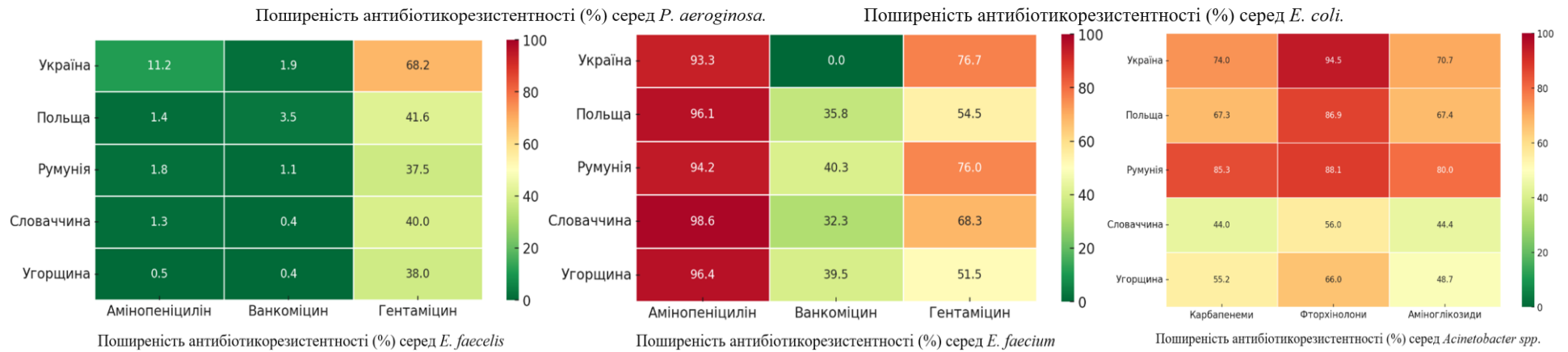
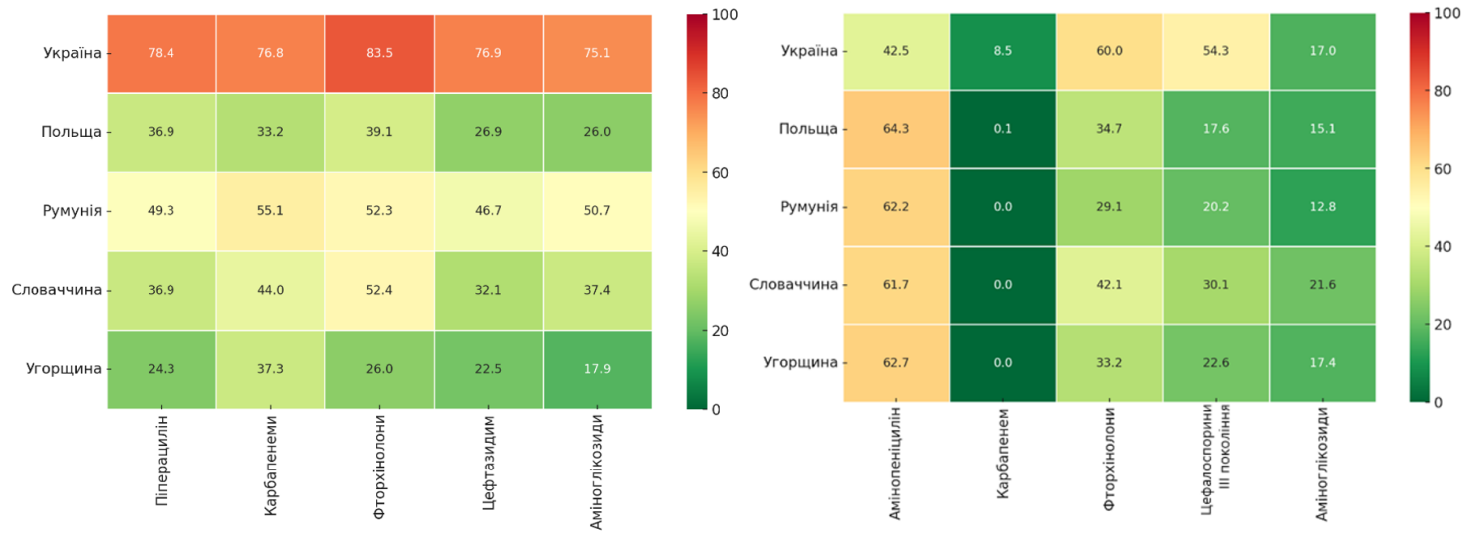


Рис. 1.3. Поширеність антибіотикорезистентності в Україні та сусідніх країнах членах ЄС

Наукові дослідження підтверджують, що люди зі збалансованим та сильним імунітетом мають меншу схильність до захворювань, а також демонструють більш високий рівень захисту від вірусів. Так, проведений Національним інститутом алергії та інфекційних захворювань (NIAID) аналіз ситуації, підтвердив, що пацієнти з оптимальним рівнем імунної відповіді були менш схильні до розвитку серйозних форм грипу та інших вірусних інфекцій. Крім того, імунітет відіграє важливу роль у формуванні індивідуальної відповіді на вакцинацію, що є ключовим аспектом в контролі епідемій і пандемій. Таким чином, підтримка сильного імунітету через здоровий спосіб життя, включаючи раціональне харчування, фізичну активність та вакцинацію, є важливою стратегією у боротьбі з вірусними захворюваннями [41].

Вплив вірусів на бактеріальні інфекції є багатограним, і може як погіршувати, так і зменшувати їх важливість. Фактори, такі як конкретні вірусні та бактеріальні штами, відповідь імунної системи господаря та умови навколишнього середовища, відіграють вирішальну роль у формуванні цих результатів. Наприклад, деякі вірусні інфекції, такі як ті, що викликаються мишачим норовірусом (MNV) чи мишачим гама-герпесвірусом 68 (MHV68), можуть надавати стійкості проти бактеріальних патогенів, зменшуючи тим самим важкість перебігу захворювань. Однак, тривалий вплив вірусних інфекцій, таких як MNV, може загострювати запальні захворювання, такі як коліт, у вразливих пацієнтів, що потенційно підсилює негативну дію бактеріальних інфекцій. Отже, взаємодія між вірусами та бактеріальними інфекціями є складною та залежить від різних контекстуальних чинників [39].

Вірусні захворювання можуть як погіршувати перебіг бактеріальних інфекцій, так і навпаки. Дослідження в цьому напрямку стверджують, що високопатогенні віруси, такі як той, який викликав пандемію грипу, можуть створювати сприятливі умови для розвитку бактеріальних суперінфекцій. Такі суперінфекції в легенях пацієнтів, які вже хворіють на грип, є особливо небезпечними, оскільки вони можуть призводити до серйозних ускладнень і

підвищеної смертності. Спостерігається також і зворотній вплив: бактеріальні інфекції можуть пригнічувати імунну відповідь організму, що робить його більш вразливим до вірусних атак. Ця взаємодія між вірусами та бактеріями відіграє ключову роль у характеристизації та розвитку захворювань, і розуміння її механізмів є важливим для покращення стратегій лікування та профілактики захворювань [40].

Важливо відзначити, що вірусні інфекції часто вважаються провокуючим фактором для початку автоімунних захворювань. Під час інфекційного захворювання відбувається активація сильної координованої імунної відповіді, спрямованої на боротьбу з вірусом та очищення організму від нього. Ця імунна відповідь відіграє ключову роль у подоланні інфекції та запобіганні її повторному виникненню. Однак в деяких випадках ця відповідь може бути надмірною або направлена на власні клітини організму, що може призвести до розвитку автоімунних порушень [42].

Отже, антибіотикорезистентність становить серйозну загрозу для ефективного лікування і запобігання інфекційних захворювань.

Особливо тривожним є той факт, що антибіотикорезистентність може призводити до зниження імунітету та підвищення вразливості до інших супутніх захворювань, включаючи вірусні інфекції. Це відкриває нові виклики у боротьбі з інфекційними захворюваннями та вимагає пошуку нових підходів до лікування.

З огляду на це, важливим кроком у розв'язанні цієї проблеми є пошук та розробка нових медикаментів, які були б ефективними як проти вірусних, так і проти бактеріальних інфекцій одночасно. Це може сприяти подальшому зменшенню поширення антибіотикорезистентності та покращенню результатів лікування інфекційних захворювань.

У світлі проаналізованих відомостей простежується перспективність подальших досліджень у цьому напрямку та розробки нових стратегій боротьби з антибіотикорезистентністю для забезпечення здоров'я та безпеки населення.

1.2. Антимікробна активність S-естерів тіосульфокислот та перспективи пошуку серед них потенційних антивірусних субстанцій

Розроблення терапевтичних засобів, що містять в своїй структурі Сульфур відіграє важливу роль у розвитку фармацевтичної промисловості. Функціональні групи, похідні Сульфуру, входять в структуру багатьох фармацевтичних препаратів і натуральних продуктів. Століттями Сульфур зберігає статус домінуючого гетероатома, інтегрованого в набір близько 360 сульфуровмісних препаратів, які на сьогодні схвалені Управлінням з продовольства і медикаментів США (FDA) (крім Оксигену чи Нітрогену) [43].

Корисні властивості елементарної сірки (S_8) використовуються ще з часів стародавніх єгиптян. Зокрема, її використовували як ефективний пестицид. Навіть легендарний давньогрецький поет Гомер згадує про «сірку, яка відлякує шкідників, з її властивостями божественної та очисної фумігації». У 1802 році Фрсайтом було запропоновано використовувати сірку для боротьби з хворобами рослин, а у 1824 році Робертсон показав, що сірка ефективна при лікуванні борошнистої роси персика [44]. Відтоді елементарну сірку успішно застосовують як фунгіцид для захисту широкого спектру рослин від грибкового ураження, а сучасне обґрунтування її протигрибкових властивостей базується на тому, що спори грибів, поглинаючи сірку, перетворюють її на сірководень, який, в свою чергу, може мати шкідливий вплив на мітохондріальне дихання [44].

Варто також зазначити, що існує ряд досліджень, які показали, що елементарна сірка виробляється багатьма рослинами як компонент активного захисту від певних грибкових і бактеріальних патогенів [45].

Використання інших сульфуроорганічних сполук для контролю виникнення або прогресування інфекційних захворювань у людей і тварин теж сягає корінням у давні часи. Ще стародавні єгиптяни визнали потужний лікувальний вплив природних сіркоорганічних речовин, що містяться в часнику і цибулі-порей. Стародавній єгипетський медичний папірус – Рукопис Еберса датований 1550 р. до н. е. описує терапевтичні засоби на основі часнику і ріпчатої цибулі, які

можуть використовуватися для лікування різноманітних хворіб [46]. Зубчики часнику знайдено в підземному священному храмі Саккара та в могилі Тутанхамона. Згодом ці корисні рослини стали популярними серед греків і римлян. Вони почали використовувати їх як цінні лікувальні засоби, так само, як це робиться і до нині серед багатьох мешканців Середземноморського регіону [47].

Органічні сполуки, що містять атом Сульфуру, охоплюють широкий спектр хімічних структур з різною реакційною здатністю. Велика частина цих сполук проявляють ту чи іншу біологічну активність.

Класифікуючи сульфуроорганічні сполуки за впливом атому Сульфуру на біологічну дію сполуки (рис 1.4) можна простежити, що у деяких випадках біологічний ефект сульфуровмісної субстанції може і не залежати від наявності в структурі цієї біологічно активної молекули одного або навіть декількох атомів Сульфуру. В таких випадках Сульфур виступає як залишок бічного ланцюга або нешкідлива складова молекулярної структури. Прикладами таких сполук можуть слугувати біциклічні бета-лактами, такі як цефалоспорини, пеніциліни та пенеми [48].

В ряді випадків присутність атома Сульфуру в структурі сполуки спричиняє незначний вплив на її біологічну активність і не відіграє центральної ролі у взаємодії молекули з біологічним об'єктом. Наприклад, сульфуровмісні аналоги природних цукрів і нуклеозидів діють як інгібітори глікозидаз і зворотних транскриптаз відповідно, а такі властивості зумовлені конформаційними та стереоелектронними змінами, що пов'язані з заміщенням Оксигену на Сульфур в гетероциклічному кільці [48, 49].

Однак, для багатьох сульфуроорганічних сполук біологічна дія все ж таки безпосередньо пов'язана з наявним в їх структурі Сульфуром. Яскравим прикладом може служити іприт, в якому атом Сульфуру активує сполуку до нуклеофільної атаки витісняючи атом Хлору. Після активації Сульфур стає потужним електрофілом і здатен взаємодіяти з біологічним нуклеофілом [48].

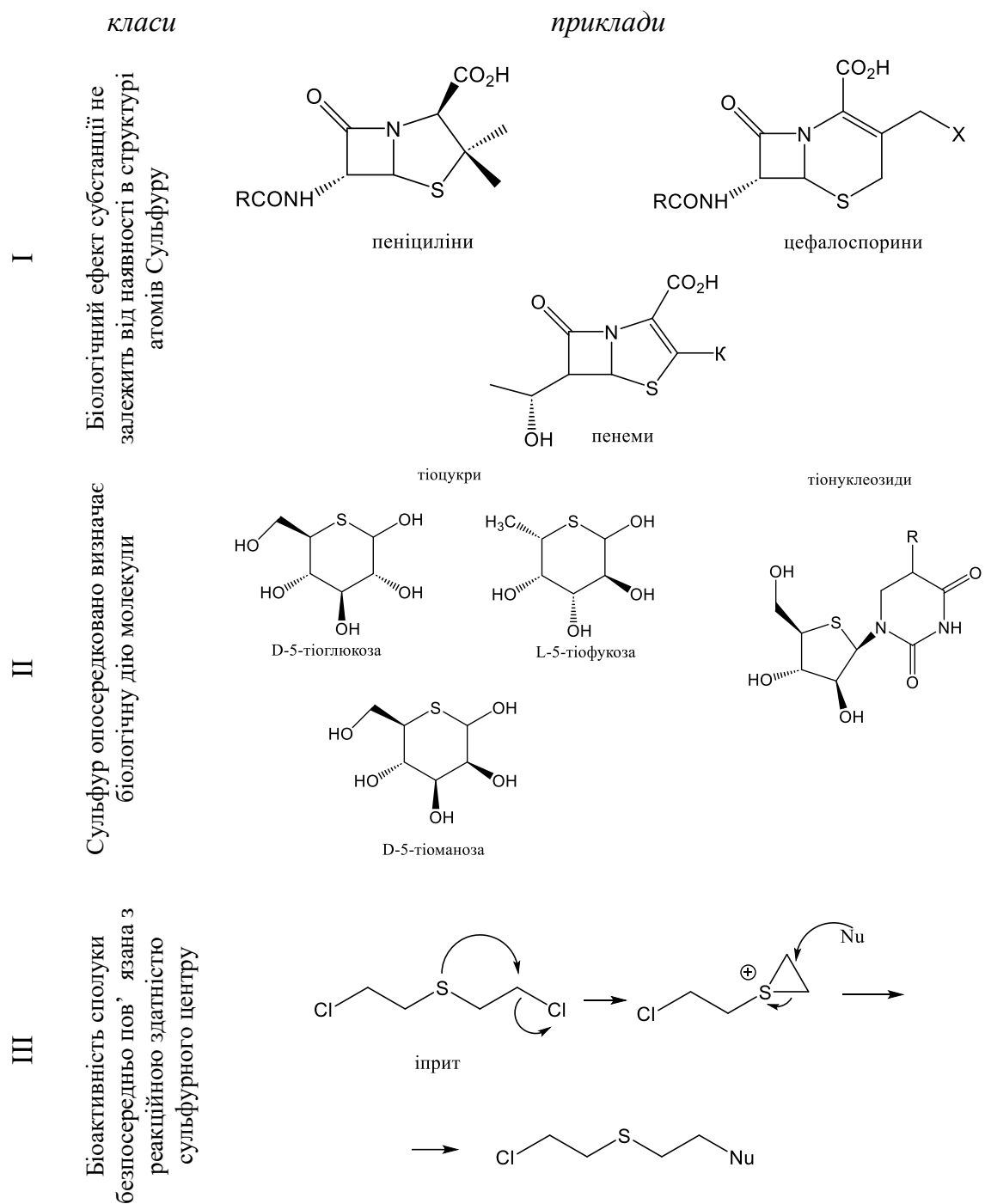


Рис.1.4. Класи біологічно активних сіркоорганічних сполук

Біоактивні сульфуроорганічні сполуки можуть перешкоджати процесам розвитку інфекцій та захворювань людини, відповідно до шляхів, які залежать від типу сульфуровмісної функціональної групи та характеру її реакційної здатності. Наприклад, тіоли є відносно реакційноздатними групами і залежно від природи

електрофіла (E^+), тіолового замісника (R) та середовища, в якому відбувається реакція, можуть діяти як потужні нуклеофіли (рис 1.5 шлях 1) або відновники (рис 1.5 шлях 2) [48].

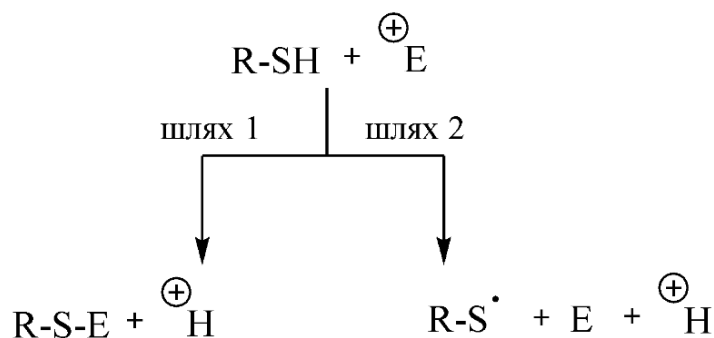


Рис. 1.5. Шляхи взаємодії тіолів з електрофілами

Якщо в сполучі Сульфур представлений дисульфідною функціональною групою, то можливими є два шляхи перебігу взаємодій, які, як правило, конкурують всередині клітини, і обидва можуть призвести до її загибелі. З одного боку, дисульфіди в присутності різних тіофільних нуклеофілів можуть поводитися як електрофільні реагенти (рис. 1.6, шлях 1), а з іншого діяти як електрофільні окислювачі (рис.1.6, шлях 2)

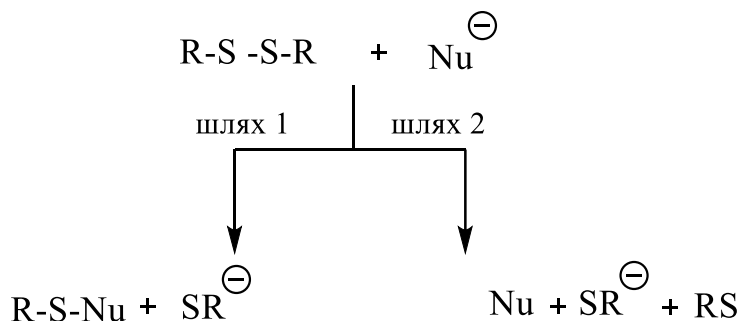


Рис. 1.6. Шляхи взаємодії дисульфідів з нуклеофілами

За шляхом 1 буде відбуватися розщеплення дисульфідного зв'язку, а у другому варіанті всередині клітини через окисно-відновні шляхи буде утворюватися супероксид та перекис водню, тим самим впливаючи на окислювальні умови як в клітині так і навколо неї [48]. Низка інших сульфуроорганічних сполук (сульфенаміди, тіосульфінати, тіосульфонати) діють подібно до тіолів або дисульфідів.

Живі клітини в процесі своєї життєдіяльності виробляють певні захисні механізми проти шкідливого впливу біологічних дезінфікуючих засобів і різного роду окислювачів. Центральним елементом цього природного захисного механізму в клітинах є тіол-дисульфідно-окислювально-відновна рівновага виступаючи потенційно цінною мішенню для сульфуровмісних антимікробних засобів. Природа захищає мікроби від окислювального стресу, підтримуючи високе співвідношення тіол:дисульфід (як правило, 19:1 або вище). Порушення цієї окислювально-відновної системи може змінити багато життєво важливих клітинних активностей, таких як регенерація ферментативних кофакторів і редуктаз, регуляція білкової активності та багато інших процесів, що потребують антиоксиданта [50].

У пошуку ефективних антибактеріальних субстанцій важливим фактором є те, що бактеріальні клітини сильно відрізняються від клітин людини і тварин, чим забезпечують ряд мішеней, специфічних для бактеріальної інфекції. В розробці антибактеріальних препаратів основну увагу здебільшого зосереджують на пошуку сполук, які можуть переривати біосинтез клітинної стінки бактерій, не завдаючи шкоди клітинам людини. Особливо актуальним це є для грам-негативних бактерій, у яких клітинні стінки більш складні, ніж у грампозитивних бактерій, що в деяких випадках може блокувати проникнення полярних антибактеріальних агентів. Можливими мішенями для дії антибактеріальних субстанцій може слугувати і тетрагідрофолат, синтез ДНК, РНК і білка. Крім того, постійно тривають пошуки нових мішеней, які можуть перешкоджати розвитку бактерій неklasичними шляхами.

Чудовою відправною точкою для відкриття нових антибактеріальних агентів можуть слугувати натуральні продукти, зокрема часник, який здавна використовується в народній медицині у лікарських засобах з антибактеріальною, протигрибковою, антивірусною, антиканцерогенною, антиоксидантною, протидіабетичною, ренопротекторною, антиатеросклеротичною та антигіпертензивною дією [51, 52].

На сьогодні відомо, що відповідальними за антибактеріальний ефект сполуками в засобах на основі часнику є низькомолекулярні сульфуроорганічні субстанції [53]. Варто також зазначити, що ще ранні дослідження про протиінфекційну активність часнику приписують саме його летким компонентам, оскільки ретельно висушені препарати на основі цієї корисної рослини були практично неефективними. У 1944 році було визначено, що екстракт з неприємним запахом є основним агентом, відповідальним за широкий спектр антибактеріальних властивостей часнику [48].

Вважають що науково-обґрунтоване дослідження рослин роду *Allium* розпочалося з роботи Луї Пастера, який в 1858 р. виявив антибактеріальні властивості часнику [54]. На сьогодні відомо, що часник ефективний по відношенню до багатьох грампозитивних, грамнегативних і кислотостійких бактерій, таких як *Pseudomonas*, *Staphylococcus aureus*, *Proteus*, *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Klebsiella*, *Bacillus subtilis*, *Micrococcus*, *Mycobacterium*, *Clostridium* і *Helicobacter* та ін. [53].

Серед сполук виділених з часнику найбільш вивченими щодо біологічної активності є аліцин (рис 1.7), який виробляється з небілкової амінокислоти алліїну ферментом алліназою тканинами часнику при пораненні як захист від патогенів і шкідників (при пошкодженні тканин попередньо розділені у вакуолі та цитоплазмі фермент і субстрат змішуються даючи аліцин) [55].

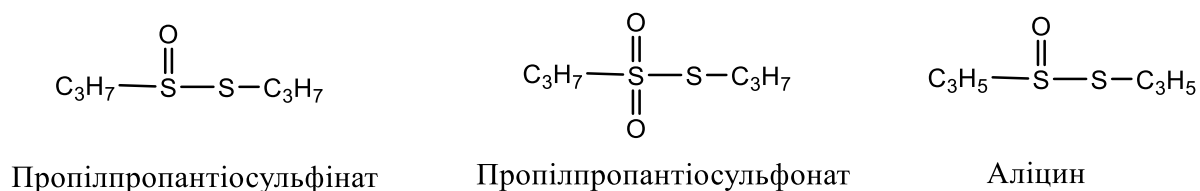


Рис. 1.7. Деякі сульфуровмісні сполуки виділені з часнику

Механізм корисної дії аліцину поки до кінця не вивчений. Його біологічну активність пояснюють або антиоксидантною активністю, або обміном тіолдисульфїду, при цьому переважає думка, що, незважаючи на те, що аліцин має

чудову антиоксидантну активність, його основною функцією є реакція з тіольними білками, особливо з тими, які мають дуже реакційнодатні або неекрановані SH-групи. Вважається, що власне ці властивості відповідають за біологічну активність аліцину, зокрема й за його антимікробну дію [56, 57, 58, 59, 60].

Окрім того, схоже, що клітини ссавців певною мірою захищені від небезпечного впливу аліцину. Наявність глутатіону всередині їх клітин може нейтралізувати активність аліцину при його проникненні в клітини, в той час як вплив аліцину на багато мікробних клітин є критичним, а це є дуже корисною властивістю для боротьби з бактеріальними захворюваннями людини [62].

Спектр біоцидної дії аліцину щодо мікроорганізмів є доволі обширний, включаючи стійкі до антибіотиків штами [63, 64].

Відомо, що аліцин має потужну антибіотикоактивність *in vitro* проти *Escherichia coli*, *Streptococcus pyrogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Proteus mirabilis*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* та *Klebsiella pneumoniae* та протигрибкову дію по відношенню до видів *Candida*, *Cryptococcus*, *Trichophyton*, *Epidermophyton* та *Microsporum* [48].

При цьому антимікробний ефект спостерігається у межах низьких концентрацій, дієвими є мікрограми аліцину [65, 66]. Цікаво, що завдяки своїй летючості (характерний запах часнику забезпечує власне аліцин) антимікробна активність аліцину проявляється й у газовій фазі [65, 67].

Окрім антимікробних властивостей аліцину описаними є його антиоксидантні [68] протипухлинні [56], антипротозойні [66] та противірусні властивості [66, 69].

Досліджуючи вміст аліцину в зубчику часнику можна зробити висновок, про високий антибіотичний потенціал цієї рослини (один зубчик часнику з масою 10 г може виробляти приблизно 5 мг аліцину) [65, 70]. Однак, через швидкий гідроліз аліцину у шлунку [71], а також швидкий перебіг його ймовірних взаємодій з тіольними групами білкових цистеїнів у клітинах [57] належний рівень біодоступності субстанції, що поступає оральним шляхом, а також досягнення її

відповідної терапевтичної концентрації в необхідному місці дії в організмі викликає певні сумніви [72, 73].

Крім того, аліцин нестійкий при кімнатній температурі та швидко розкладається при підвищенні температури, а антимікробна активність втрачається протягом декількох хвилин при нагріванні $> 80\text{ }^{\circ}\text{C}$ [63, 65, 74].

Стабільнішими, ніж аліцин, однак менш описаними в літературі щодо біологічної активності сульфуровмісними сполуками виділеними з рослин *Allium* є пропілпропантіосульфінат та пропілпропантіосульфонат (рис 1.7). Ці дві леткі сполуки подібно аліцину мають підтверджену антимікробну активність [75, 76, 77], при цьому пропілпропантіосульфінат також є лабільною сполукою, яка внаслідок диспропорціонування може перетворюватися на дипропілдисульфід та пропілпропантіосульфонат [77]. Щодо порівняння їх антимікробної дії, то більш сильною протимікробною активністю характеризується пропілпропантіосульфонат [78]. Для нього відомою також є можливість використання у поліпшенні імунної відповіді при різних патологічних процесах в людини шляхом вироблення імуномодулюючого ефекту, що може бути корисним для профілактики та лікування хронічних інфекційних захворювань, імунодефіцитних розладів, раку, системних і запальних захворювань кишечника [79].

Пропілпропантіосульфонат є леткою субстанцією, а це ускладнює його широке практичне застосування і робить перспективним пошук його синтетичних аналогів шляхом модифікації замісників як зі сторони сульфонільного так і сульфідного сульфуру.

Варто зазначити, що такі синтетичні аналоги теж, здебільшого, малотоксичні сполуки з яскраво вираженими антибактеріальними і протигрибковими активностями [80, 81, 82, 83, 84, 85, 86].

Їх здатність окрім антибактеріальних властивостей проявляти ще й протигрибкові є дуже важливою і цінною, оскільки гриби, будучи еукаріотами, складають окрему групу мікроорганізмів. Вони мають мембранозв'язане ядро, більш розгалужений ендоплазматичний ретикулум і мітохондрії. Гриби мають

зовсім іншу клітинну стінку ніж бактерії. Ця клітинна стінка побудована зі складного набору компонентів, включаючи хітин (аміноглюкани), галактозамін, поліуроніди, меланін і різні ліпіди. Грибкові інфекції зазвичай виділяються в дермі або слизових оболонках (поверхневий мікоз). На сьогодні, із зростанням поширеності імунодефіцитних захворювань, таких як ВІЛ-СНІД, розробка методів лікування внутрішніх і системних грибкових інфекцій (глибоких мікозів) викликає серйозне занепокоєння. Вирішенню окресленої проблеми може сприяти використання естерів тіосульфокислот, оскільки серед них зустрічаються сполуки, що проявляють фунгіцидну активність щодо грибів родів *Candida*, *Mucor*, *Fusarium*, *Phragmidium*, *Penicillium*, *Ramularia*, *Aspergillus*, *Cladosporium*, *Phoma*, *Paecilomyces*, *Rhizopus*, *Botrytis*, *Stachybotrys*, *Saccharomyces*, *Alternaria*, *Aureobasidium*, *Myrothecium*, *Chaetomium*, *Epidermophyton*, *Trichophyton*, *Sclerotinia*, *Microsporum*, *Monilia*, *Verticillium*, *Trichoderma*, *Pullularia*, *Trichosporon*, *Cryptococcus* і *Geotrichum* [85].

На сьогодні прогрес у лікуванні вірусних захворювань у порівнянні з лікуванням бактеріальних інфекцій є доволі низьким. Віруси значно відрізняються від усіх інших класів інфекційних агентів. Вони не мають справжньої клітини, а складаються просто з «оболонки» або твердої білкової «оболонки», яка інкапсулює вірусну ДНК або РНК. Звичними шляхами противірусної дії є включення «помилкових» будівельних блоків ДНК, що веде до блокування реплікації, інгібування вірусно-індукованої ДНК-полімерази (це може бути зроблено з деякою вибірковістю по відношенню до ендogenous ферменту), інгібування зворотної транскриптази (вірус-специфічного ферменту), пригнічення синтезу вірусного білка і втручання в процес «розшарування», за допомогою яких віруси вивільняють свій генетичний матеріал [48].

Значна проблема у боротьбі з вірусними інфекціями полягає у тому, що відомі противірусні препарати не знищують віруси, не завжди лікують вірусні захворювання, а швидше пом'якшують основні симптоми і знижують смертність. Ефективне лікування вірусних захворювань часто ускладнене високою

ймовірністю розвитку великої кількості бактеріальних та грибкових інфекцій на тлі ослаблення імунітету під впливом вірусів. Зокрема, відомі випадки, коли у хворих з COVID-19 виявляли мукормікози чи аспергільози або інші бактеріальні чи грибкові інфекції, що в результаті ускладнювало перебіг захворювання [87].

У цьому контексті сульфуроорганічні сполуки можуть слугувати цінними об'єктами для пошуку ефективних антивірусних агентів. Відомим є дослідження яке показує, що цитомегаловірус, член сімейства вірусів герпесу, який може індукувати мононуклеозоподібні симптоми у пацієнтів з ослабленим імунітетом, містить вільні тіолові групи, які мають першорядне значення для інфекційності [88]. Було виявлено, що якщо ці групи блокуються у вигляді дисульфідів, вірус не в змозі інфікувати, в той час як деблокування дисульфїду назад до вільного тіолу повертає повну заразність. Потенційно інші віруси можуть містити подібні тіоли, важливі для їх здатності інфікувати, і в цьому полягає можливість пошуку нових сульфуроорганічних сполук для використання як противірусних агентів.

Більшість хімічних і фармакологічних оглядів щодо фармакологічної дії витяжок з часнику, свідчать про їх значну ефективність в першу чергу як антимікробних засобів. Однак є низка робіт, які повідомляють сполуки виділені з часнику мають противірусну активність [89, 90, 91].

Зокрема, ці субстанції виявляють виражену інгібуючу активність проти вірусу простого герпесу I типу, вірусу простого герпесу II типу, вірусу парагрипу III типу, вірусу коров'ячої віспи, вірусу везикулярного стоматиту та риновірусу людини II типу [91]. Описано також активність сульфуроорганічних сполук виділених з часнику, ймовірно, шляхом пригнічення інтегро-незалежних процесів, по відношенню до вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ) [89].

Основні досягнення науковців з різних країн у сфері вивчення антивірусної активності сульфуроорганічних сполук часнику стосовно вірусів родин *Adenoviridae*, *Arteriviridae*, *Flaviviridae*, *Coronaviridae*, *Flaviviridae*, *Orthomyxoviridae*, *Picornaviridae*, *Herpesviridae*, *Paramyxoviridae*, *Rhabdoviridae*, *Poxvirus* та *Retroviridae* відображені в оглядовій статті Р. Руфа і співавторів [52].

Крім того, відомо, що деяким синтетичним тіосульфонатам притаманна антивірусна активність. Зокрема, щодо вірусу грипу [92] та завдяки наявності тіолопосередкованого поглинання по відношенню до вірусу SARS-CoV-2 [93, 94].

Зазначене вище вказує на перспективність пошуку ефективних антивірусних субстанцій серед S-естерів тіосульфокислот та демонструє їх значний потенціал для вирішення проблеми резистентності мікроорганізмів та вірусів до відомих препаратів.

1.3 Сучасні тенденції застосування *in silico* методів для пришвидшення створення лікарських засобів

Постійно зростаючі витрати на проекти з розробки ліків не призвели до підвищення ефективності створення нових ліків. Навпаки, через конвеєр розробки ліків проходить менше ліків, ніж будь-коли раніше. Спостережуване зниження продуктивності в основному пояснюється надмірною залежністю галузі від високотехнологічних платформ, суворими вимогами до реєстрації та схвалення нових ліків, а також вичерпанням очевидних і легкодосяжних цілей для ліків, що вимагає дослідження більш складних біологічних систем.

Крайні дослідження в цій галузі показують, що очікувані витрати на введення нового препарату на ринок складають близько 2,6 мільярда доларів США, а відсоток відбракованих препаратів, особливо на клінічних етапах їх дослідження, сягає 96 %. Причини цього високого відсіву включають у себе неефективність лікарського засобу, недостатню його всмоктуваність, розподіл, метаболізм та виведення, а також високу токсичність, відому як параметри ADMET (A – адсорбція, D – дистрибуція, M – метаболізм, E – виведення, T – токсичність) [95].

Перспективним напрямком у галузі створення нових високоефективних препаратів є застосування методів віртуального скринінгу, створення комбінаторних бібліотек та комп'ютерне проектування лікарських засобів (CADD). CADD відкрив можливості для розробки нових сполук зі скороченням часу та вартості у порівнянні з традиційними методами розробки ліків. Таким чином

віртуальний скринінг став одним із найперспективніших методів дизайну ліків *in silico* [96]. Підходи *in silico* дають змогу визначити залежність фізико-хімічних характеристик взаємодії лікарських речовин із процесами біологічних систем від параметрів структури їх молекул із біологічними рецепторами, яку потім можна використати для прогнозування активності нових сполук, на основі яких вже можна створювати нові лікарські засоби з економією часу та грошей [97]. Комп'ютерні методи, такі як багаторівневі біомолекулярні симуляції, віртуальний скринінг, дизайн ліків *de novo* а також машинне навчання, яке значно збільшує ефективність та точність у епоху великих масивів даних, відіграють значну роль у напрямі *in silico* досліджень [98]. Отже, використання комп'ютерних методів для досліджень *in silico* значно поліпшує продуктивність процесу пошуку потенційних ліків на етапі виявлення сполук-лідерів та їх структурної оптимізації.

У сфері медичної хімії, спрямований синтез стає головним завданням. Це означає, що лише сполуки з потрібною фармакологічною активністю та відповідними метаболічними властивостями повинні бути синтезовані. Цей підхід дозволяє уникнути зайвих витрат часу та ресурсів на синтез непотрібних або неефективних сполук.

Крім того, спрямований синтез дозволяє зменшити ризик негативних побічних ефектів, оскільки сполуки, які синтезуються, мають бути ретельно вивчені на предмет їх взаємодії з біологічними системами. Це сприяє підвищенню безпеки та ефективності лікарських засобів. Також, спрямований синтез в сьогоденні може бути удосконалений сучасними комп'ютерними методами, такими як віртуальний скринінг та молекулярне моделювання, які дозволяють прогнозувати фармакологічну активність та метаболічні властивості сполук до моменту їх синтезу в лабораторії. Такий підхід допомагає вибрати найбільш перспективні сполуки для подальшого дослідження та розробки [99].

Сполуки, які за результатами комп'ютерного моделювання є найкращими кандидатами на ліки, іноді не можуть дійти до етапу нового лікарського засобу, наприклад, через погану їх якість, розчинність, просторові обмеження для

зв'язування з цільовою молекулою або попередній патентний захист. Навіть якщо нова молекула задовільнить ці умови, вона може не пройти клінічні випробування через проблеми з доставкою до уражених тканин і органів, швидкий розклад та виведення з організму, а також перехресну реактивність. Все це може призвести до взаємодії молекул ліків не лише з цільовою мішенню, але й з іншими білками в організмі, збільшуючи ризик небезпечних побічних ефектів [100].

Завдяки розвитку комп'ютерних технологій з'являється термін *in silico*, що означає проведення експериментів за допомогою комп'ютера. Це поняття походить від кремнію (silicon), який відіграє ключову роль у виробництві комп'ютерної техніки, як напівпровідниковий матеріал [101].

За допомогою комп'ютерних програм, використовуючи методи дослідження *in silico* можна аналізувати, визначати та узагальнювати біологічну та медичну інформацію. Ця інформація застосовується для створення комп'ютерних моделей, які служать основою для прогнозування біологічної активності. Дослідження *in silico* широко застосовуються для виявлення та оптимізації молекул, які мають високу спорідненість до конкретних мішеней, встановлення параметрів їх поглинання, розподілу, метаболізму, виведення та токсичності [102].

CADD став невід'ємним інструментом у сучасному відкритті та розробці лікарських засобів. Варто зазначити, що технології CADD використовувались на різних етапах для виведення на ринок таких лікарських засобів як Аліскірен, Боцепревір, Каптоприл, Дорзоламід, Нолатрексед, Озельтамівір, Рупінтривір, Саквінавір та Занамівір [103].

Термін CADD охоплює широкий спектр обчислювальних методів хімії, які розділяються на дві групи в залежності від об'єкта дослідження. Перші досліджують ліганди, другі – структури білків клітин-мішеней. Взаємодія ліганду з білком клітини мішені аналізується за допомогою двох різних груп методів: орієнтованих на мішень (structure based drug design - SBDD) і орієнтованих на ліганди (ligand based drug design - LBDD). Орієнтовані на мішень методи передбачають пряме моделювання тривимірної структури цільового білка.

Орієнтовані на ліганди методи – це аналіз властивостей групи лігандів та розробка моделей їх взаємодії з мішенню без заздалегідь відомої структури білка-мішені. Вибір конкретного методу досліджень *in silico* залежить від рівня наявної інформації про мішень або ліганд [104].

На першому етапі пошуку відбувається ідентифікація та синтез нових фізіологічно активних сполук, які отримують назву сполук-лідерів. Ці сполуки є структурними прототипами майбутнього лікарського засобу і мають певну активність, на основі якої буде створено лікарський продукт [105].

Найпоширенішим методом пошуку є систематичний скринінг різних речовин на їх потенційну активність. Сучасні системи високопродуктивного скринінгу дозволяють тестувати до 100 тис. сполук на добу за допомогою роботів. Скринінг, під час якого на день тестується до 300 тис. сполук, називається надвисокопродуктивним. Хоча високопродуктивний скринінг є ефективним, він має деякі недоліки, такі як дороговизна та недостатня достовірність даних через помилки в дозуванні малих кількостей речовин і їх швидке випаровування. Зараз існує більш сучасний підхід: спочатку певна частина хімічної бібліотеки проходить скринінг, а потім модель визначає, яку речовину в першу чергу слід тестувати далі. Ферменти (кінази, протеази) і рецептори є найпоширенішими мішенями для скринінгу [106, 107].

Високопродуктивний скринінг спонукав до розвитку нового напрямку в органічному синтезі – створення «комбінаторних бібліотек». Це означає синтезування величезної кількості сполук одним і тим же методом з використанням серії однотипних реагентів, які потім піддаються високопродуктивному скринінгу [108].

Бібліотеки хімічних структур проходять через фільтрацію за різними критеріями. Ця процедура відома як віртуальний скринінг передбачає фільтрацію за допомогою комп'ютерних програм як уже відомих сполук, так і сполук які ще не були синтезовані (віртуальних бібліотек) з метою відбору субстанцій з бажаним біологічним ефектом, сприятливими фармакокінетичними параметрами та

мінімальною токсичністю [109]. При попередньому фільтруванні, молекули відсіюються за фізико-хімічними властивостями (наприклад за правилами Ліпінського, лікоподібності), субструктурними фільтрами (REOS, PAINS, Lilly, Eli) і прогнозом властивостей за критеріями ADMET. Серед найбільш відомих баз даних віртуального скринінгу можна виокремити WOMBAT, яка містить понад 120 тисяч молекул. База даних MDL Drug Data Report, яка містить інформацію, зібрану з наукових журналів, наукової літератури та конгресів про терапевтичні ефекти і біологічну активність про понад 132 тисячі сполук. AurSCOPE – база даних, яка є хімічною бібліотекою з 320 тисяч молекул. MedChem та Target Inhibitor – це бази даних, які зібрали інформацію з 20 тис. наукових публікацій про активності та токсичності понад 2 мільйонів молекул щодо відповідних сімейств білків [107, 110].

Правило «п'яти» або правило Ліпінського – це емпіричне правило, яке дає змогу визначити, чи має хімічна сполука з певною фармакологічною активністю достатню пероральну активність. Правило базується на спостереженні, що більшість пероральних ліків є відносно малими ліпофільними молекулами а також описує молекулярні властивості, які є важливими для фармакокінетики лікарського засобу в організмі людини, включаючи стадії всмоктування, метаболізму, розподілу та виведення [110]. Критерії правила – значення коефіцієнта розподілу речовин у системі октанол/вода $\log P < 5$, молекулярна маса ≤ 500 , кількість акцепторів водневих зв'язків ≤ 10 , кількість донорів водневих зв'язків ≤ 5 .

Зазвичай усі сполуки-лідери задовольняють концепцію «лікоподібності» Ліпінського, проте не всі володіють сприятливими фармакокінетичними властивостями та мають значну токсичність. Встановлено, що лікоподібні сполуки за своїми фізико-хімічними властивостями дещо відрізняються від кінцевих лікарських препаратів. Тому було запропоновано поняття «сполук-лідерів», які є наслідком правила Вебера [111]: $100 < \text{молекулярна маса} < 350$; коефіцієнт розподілу в системі октанол/вода ($C_{\log P}$) 1-3; кількість ароматичних циклів не більше 4; кількість ротаційних зв'язків не більше 10; менша кількість донорів та акцепторів

водневих зв'язків у порівнянні з параметрами «лікоподібності» Ліпінського; співвідношення поляризованої молекулярної поверхні до загальної молекулярної поверхні в межах 0,3-0,5; частина сполуки, яка проникає з шлунково-кишкового тракту шляхом пасивної дифузії < 75 %; кількість хіральних центрів менше 3.

Вищезазначені критерії показують, що сполуки-лідери мають відносно меншу вагу, гідрофобність і загальну складність порівняно з кінцевими лікарськими препаратами. Це може бути пояснено тим, що на етапі розробки лікарського засобу сполука-лідер проходить процес оптимізації, що призводить до збільшення зазначених характеристик молекули.

Критерії Ghose надають кількісне та якісне представлення хімічного простору, який можна використовувати для розробки комбінаторних або медичних хімічних бібліотек для відкриття ліків [112]. Його критерії це – логарифм розподілу октанол-вода ($\log P$) в межах від -0,4 до 5,6; молекулярна маса 160-480; молярна рефракція 40-130; загальна кількість атомів 20-70.

Критерії відбору Мюгге використовують фармакофорний точковий фільтр для відрізнення схожих на ліки та відмінних сполук, що базується на простих структурних правилах: молекулярна маса 200-600; ліпофільність ≤ 5 ; площа полярної поверхні ≤ 150 ; кількість кілець ≤ 7 ; число вуглецю > 4 ; кількість гетероатомів > 1 ; кількість ротаційних зв'язків ≤ 15 ; акцепторів водневих зв'язків ≤ 10 ; донорів водневих зв'язків ≤ 5 .

Щоб відповідати цим критеріям сполука-лідер має отримати від двох до семи фармакофорних точок.

PAINS (pan-assay interference joints) – це сполуки, які в більшості випадків дають хибнопозитивний результат під час перевірки активності. Вони неспецифічно взаємодіють з численними біологічними мішенями замість того, щоб діяти на одну конкретну. Електронні фільтри, створені для виявлення PAINS, можуть обробляти сотні та тисячі сполук за кілька секунд і широко використовуються на сучасному етапі для виявлення PAINS з метою їх виключення з подальшого аналізу [113].

Фільтрація за властивостями ADMET – це процес, в ході якого відбирають препарат який повинен бути ефективним, тобто викликати потрібний біологічний ефект, а також добре адсорбуватися з відповідної лікарської форми, проникати в необхідний орган, виводитися з організму з бажаною швидкістю та через бажані шляхи, метаболізуватися з потрібною швидкістю та в правильному напрямку без утворення шкідливих метаболітів, а також бути безпечним та нетоксичним. Усі ці характеристики визначають ADMET властивості сполуки, прогнозування яких за допомогою комп'ютерних програм та скринінгу небажаних сполук на етапі віртуального скринінгу може призвести до економії коштів не тільки на синтезі, але і на експериментах на тваринах [114].

Методи фільтрації у віртуальному скринінгу можна поділити на два напрямки: перший базується на відомій просторовій структурі біологічної мішені, з якою повинні взаємодіяти досліджувані сполуки (молекулярний докінг), а другий базується на відомій структурі лігандів, яка взаємодіє з певною структурою білка [115].

Молекулярний докінг – один з методів, який дозволяє віртуально відфільтрувати великі групи синтезованих або ще не синтезованих сполук, використовуючи комп'ютерні програми [116]. Цей метод ґрунтується на комп'ютерному моделюванні взаємодії сполуки з біорецептором. Для успішної роботи цього методу необхідно мати попередні знання про будову рецептора. Зміна активації рецепторів часто потрібна при захворюваннях. Процес створення лікарських засобів базується на моделі «ліганд - рецептор», де лігандом виступає низькомолекулярна речовина, а рецептором – високомолекулярна речовина, наприклад фермент. Величезна кількість взаємних розташувань молекул у комплексі з рецептором та їх конформацій моделюється. Для кожного варіанту програма розраховує енергію зв'язку, яка включає енергію гідрофобних, електростатичних, Ван-дер-Ваальсових взаємодій та водневих зв'язків [117].

Основна мета докінгу полягає у виявленні розташування ліганду в комплексі з рецептором, що має мінімальну енергію, і таким чином є найбільш стійким. Кількісним показником зв'язування є енергія Гіббса ΔG , яка представляє собою

різницю між вільними енергіями Гіббса вільного білка та комплексу "таргет-ліганд". Найбільшу точність показують методи гнучкого докінгу, завдяки конформаційній гнучкості ліганда та амінокислотних залишків активного центру рецептора, що дозволяє знайти найбільш енергетично вигідну конформацію. Коли ліганд взаємодіє з білком, він впливає на біохімічні процеси, що можуть викликати різноманітні біологічні реакції, такі як зниження артеріального тиску або снодійний ефект. Структури багатьох рецепторів і ферментів визначені за допомогою рентгеноструктурного аналізу і попередньо відомі. Під час докінгу можна відсіяти великі бібліотеки сполук, відбираючи лише ті, які утворюють стабільні комплекси з рецептором. Для молекулярного докінгу найбільш поширеними є такі програми: AutoDock, FlexX, DOCK, FRED [118].

Взаємодії по типу рецептор-ліганд лежать в основі всіх біологічних процесів, що відбуваються в живих клітинах, наприклад взаємодія гормон-рецептор та антиген-антитіло [119]. Рецептори – це водорозчинні, закріплені на мембрані чи вбудовані в неї складні тривимірні макромолекули. Ліганди ж навпаки – відносно прості речовини різної природи: білки, пептиди, короткі ДНК або РНК, стероїди, частини вірусу, синтезовані сполуки або ліки. Фізіологічні реакції організму – це зміна стану клітинних рецепторів, яка стимульована лігандами. Ліганди та рецептори утворюють взаємопов'язані пари з міцними нековалентними зв'язками, які можуть бути створені за допомогою різних сил: гідрофобних, π -, йонних, електростатичних взаємодій або сил Ван-дер-Ваальса. Як приклад розглянемо взаємодію по типу білок-білок. Вона складається з трьох основних етапів:

- Первинна взаємодія рецептора та ліганду на великій відстані за допомогою електростатичних сил.
- Орієнтація та зміна конформації для забезпечення належного контакту між ними.
- Фізичне поєднання двох молекул.

Після активації сигналу, викликаного зв'язуванням ліганду з його відповідним рецептором, починається послідовність хімічних реакцій. Одна сигнальна

молекула може впливати на кілька сигнальних шляхів через різні рецептори, в той час як один рецептор може передавати різні сигнали в залежності від того які ліганди є його парами. Взаємодії по типу рецептор-ліганд є ключовими для зв'язування клітини з організмом та середовищем. Вони не лише викликають такі динамічні процеси як проліферація чи апоптоз, але також підтримують клітинний гомеостаз та рівновагу у функціонуванні всіх клітинних систем. Інформація, зібрана за допомогою ідентифікації та характеристики взаємодій між рецептором і лігандом, є важливою для подальшого відкриття нових рецепторів, лігандів, розуміння патогенезу та молекулярних механізмів дії ендогенних лігандів і фармацевтичних препаратів.

Методи в основі яких лежать фармакофори на даний час є невід'ємною частиною багатьох робочих процесів комп'ютерного проектування лікарських засобів, які успішно та широко застосовуються у віртуальному скринінгу, *de novo* розробці ліків та оптимізації сполук-лідерів. Моделі фармакофорів можуть бути отримані як на основі рецепторів, так і на основі лігандів. Завдяки своїй простоті та абстрактності фармакофори ідеально підходять для ефективної обробки за допомогою програмного забезпечення [118]. Фармакофор представляє собою абстрактну концепцію, яка не відповідає реальній молекулі чи групі функціональних груп, але вказує на загальні молекулярні властивості груп сполук щодо структури мішені. Його складові містять інформацію про будову, фізико-хімічні і квантово-фармакологічні властивості, які визначають фармакологічну активність речовини, особливості впливу на організм та метаболізм. Для створення фармакофора необхідні тривимірні моделі лігандів, які вже мають попередньо доведену взаємодію з мішенню та розраховані фізико-хімічні властивості цих лігандів. У процесі пошуку один з лігандів стає «шпилькою», яка може бути вибрана наперед або випадково. Потім «шпилька» порівнюється з кожним лігандом по-парно. Кожній парі сполук надається бал, що є сумою відповідних властивостей. На основі цього аналізу відбирається велика кількість пар сполук з високим показником збігу [118]. Далі у множину об'єднуються парні групи. На цьому кроці

потрібно виявити ключові характеристики «шпильок», які співпадають з характеристиками більшості парних груп різних лігандів. Фармакофори – кандидати, які формуються з різних «шпильок», групуються разом, і ті, що набрали найвищі бали, вибираються програмою на виведення. Після ідентифікації фармакофор може виступати як потужний інструмент у віртуальному скринінгу бібліотек сполук, для відбору сполук з оптимальною фармакологічною дією навіть до їх синтезу та тестування *in vitro*. Найбільш відомими програмами для генерації фармакофорів є: LigandScout [120], Pharmit [121], Phase (Schrödinger) [122], Open3DALIGN [123].

Наступний з методів віртуального скринінгу, який відіграє важливу роль у сучасних підходах до прогнозування біологічних властивостей хімічних сполук, – це фільтрація за молекулярною подібністю. Вона здійснюється шляхом перевірки великих баз комбінаторних або віртуальних бібліотек на наявність сполук, що мають схожі молекулярні характеристики. Основою для цього методу є принцип подібності властивостей: якщо хімічні сполуки схожі, то ймовірно, що вони матимуть схожу біологічну дію. Молекулярна подібність вимірюється за допомогою міри, яка обернено залежить від відстані між сполуками у просторі дескрипторів або дорівнює константі мінус відстань у просторі дескриптора. Зазвичай хімічні структури описуються за допомогою структурних ключів або відбитків, які можуть бути фіксованого чи змінного розміру. Ці ключі будуються на основі топологічної (2D) або просторової (3D) інформації про структуру молекул. Найпоширенішою мірою подібності є коефіцієнт Танімото, який повинен перевищувати 0,85 для того, щоб вважати дві структури подібними [124].

Кількісне моделювання структурно-активних взаємозв'язків (QSAR) є добре відомим обчислювальним методом аналізу хімічних даних. Моделі QSAR розробляються шляхом встановлення емпіричних лінійних або нелінійних зв'язків між значеннями хімічних дескрипторів, отриманими з молекулярної структури, та експериментально вимірюваними властивостями або біоактивностями цих молекул. Надалі ці моделі застосовують для прогнозування або розробки нових

хімічних речовин із бажаними властивостями. У хемоінформатиці молекули представляють за допомогою математичних дескрипторів, які кодують структури та властивості молекул. Для встановлення зв'язків між дескрипторами та цільовою властивістю, наприклад біоактивністю молекул, використовують багатовимірні статистичні методи [125].

Вибір дескрипторів є важливим етапом оскільки використання лише кількох дескрипторів покращує точність моделі, знижує ризик перенавчання (*overfitting*), оскільки завдяки видаленню шумних і надлишкових дескрипторів можна уникнути адаптації моделі до випадкових навчальних даних, які можуть погіршити її прогностичну здатність на нових даних. Також використовуючи меншу кількість дескрипторів можна знизити обчислювальну складність моделі, що важливо для великих наборів даних або коли необхідно пришвидшити та зменшити вартість розробки і тестування, що дозволяє здійснювати більше експериментів при менших фінансових затратах [126]. Основні типи дескрипторів що використовуються у QSAR аналізі:

- ✓ Топологічні – базуються на молекулярних графах і представляють зв'язність атомів у молекулах. Використовуються для моделювання біологічних, фізико-хімічних та фармакокінетичних властивостей. Приклади: індекс Вінера, індекс Загеба.
- ✓ Геометричні – розраховуються з 3D координат атомів. Відображають 3D інформацію про розмір, форму та розподіл атомів молекули. Приклади: WHIM, MoRSE, GETAWAY.
- ✓ Термодинамічні – термодинамічні дескриптори застосовують для аналізу взаємозв'язку між структурою речовини та її хімічними властивостями на практиці. Такі параметри, як HF (теплота утворення), molRef (молярна рефрактивність), AlogP та інші, є прикладами цього.
- ✓ Електронні – використовуються для опису електронних аспектів молекули або атомних зв'язків та молекулярних фрагментів. Приклади: дипольний момент, енергії HOMO та LUMO.
- ✓ Конструкційні – це прості та часто використовувані дескриптори, які

відображають хімічну інформацію молекули без урахування зв'язків атомів.

Приклади: кількість атомів і зв'язків, молекулярна вага.

Обчислювальні інструменти отримали широке застосування в наукових колах завдяки їхній здатності визначати молекулярні дескриптори, що є простим методом для огляду структур молекул. Деяке програмне забезпечення для розрахунку дескриптів: ACD/labs, ADMET predictor, CDK, OpenBabel, PADEL.

Важливим етапом у розробці нових лікарських засобів є оптимізація сполуки лідера. Мета оптимізації полягає в підвищенні біологічної активності сполуки таким чином, щоб вона відповідала необхідній активності, селективності, ліпофільності та відсутності токсичності. Це досягається шляхом часткової зміни структури сполуки. Створюються структурні аналоги сполуки і оцінюється їх фізіологічна активність. Основна проблема полягає в тому, що теоретично аналогів є дуже багато, тому потрібно використовувати раціональний підхід, який допоможе передбачити, які саме аналоги слід створювати. Для досягнення цього результату, за допомогою комп'ютерного моделювання, потрібно зіставити невелику кількість аналогів сполуки лідера з відомою активністю. Метою є з'ясувати розташування хімічних груп одна відносно одної, які беруть участь у зв'язуванні з біологічною мішенню, або визначити тип зв'язування сполук лідерів з цією мішенню, щоб відфільтрувати бібліотеку і вибрати лише ті сполуки, які мають необхідний тип зв'язування або певні функціональні групи [127].

Таким чином, створення та випуск на ринок нового лікарського засобу є вкрай складним і тривалим процесом, що потребує значних інвестицій. Ефективнішому проектуванню нових лікарських засобів можуть сприяти сучасні *in silico* інструменти для фармацевтичного моделювання.

Висновки до розділу 1

Опрацьовані відомості щодо проблеми резистентності мікробів та вірусів показав, що вона має глобальний характер і потребує міжнародних зусиль для ефективного контролю та запобігання. Антибіотикорезистентність є серйозною загрозою для громадського здоров'я, оскільки ускладнює лікування інфекційних

захворювань та може призвести до збільшення тривалості хвороби, погіршення прогнозу хвороби та збільшення ризику смерті. Загрозливими факторами, що сприяють стрімкому розвитку резистентності є неконтрольоване безпідставне лікування антибіотиками і застосування антибіотиків у нетерапевтичних цілях. Антибіотикорезистентність веде до зниження імунітету та підвищення вразливості до інших супутніх захворювань, включаючи вірусні інфекції, і навпаки вірусні захворювання можуть стати підґрунтям для розвитку бактеріальних захворювань. Важливим кроком у розв'язанні цієї проблеми є пошук та розробка нових медикаментів, які були б ефективними як проти вірусних, так і проти бактеріальних інфекцій одночасно.

Огляд сучасних досліджень також дозволив виявити високий фармакологічний потенціал сульфуроорганічних сполук щодо вірусів, бактерій та грибів вказує на перспективність пошуку інноваційних антивірусних субстанцій, які водночас з вираженою антивірусною активністю будуть характеризуватися високим індексом антимікробної активності серед естерів тіосульфокислот, що є стійкішими і, водночас, не менш дієвими структурними аналогами природних фітонцидів.

Аналіз релевантної наукової літератури щодо можливостей застосування *in silico* методів для пришвидшення створення лікарських засобів показав що використання зазначених методів дозволяє кількісно оцінити залежність фізико-хімічних характеристик взаємодії субстанцій з процесами біологічних систем. Отримані закономірності можуть бути успішно використані для прогнозування активності нових сполук і для розробки нових ефективних ліків з урахуванням скорочення часу і грошей винахідників.

РОЗДІЛ 2

ФОРМУЛЮВАННЯ ЗАГАЛЬНОЇ КОНЦЕПЦІЇ ДОСЛІДЖЕННЯ. ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1. Концептуальний дизайн дослідження

Масштаби проблеми резистентності мікроорганізмів та вірусів до наявних препаратів, а також несприятлива економічна ситуація в Україні, яка, на сьогодні, під час війни стрімко погіршується з кожним днем, особливо у прифронтових районах, вказують на важливість наявності доступних та ефективних лікарських засобів для населення. З огляду на це, наша робота спрямована на цілеспрямований пошук нових агентів серед S-естерів 4-ациламінобензентіосульфокислот, які можуть виявитися перспективними у боротьбі з інфекційними захворюваннями.

Пошук дослідження та впровадження у виробництво перспективних антимікробних та антивірусних субстанцій це складний процес, що передбачає послідовне виконання низки етапів. Схему покрокової реалізації завдань нашого дослідження щодо пошуку перспективних препаратів серед S-естерів 4-ациламінобензентіосульфокислот представлено на рисунку 2.1.

Звичайно, розв'язання нашої проблематики потребує докладного та всебічного аналізу наукових джерел, який в даному випадку буде фокусуватися на систематичному вивченні доступної літератури щодо поточного стану проблеми резистентності мікробів та вірусів, перспектив пошуку потенційних антивірусних та антимікробних субстанцій серед S-естерів тіосульфокислот і можливостей застосування *in silico* методів для пришвидшення створення лікарських засобів.

Крім того, з метою обґрунтування розробки нових вітчизняних препаратів необхідно провести глибоке дослідження фармацевтичного ринку, що включатиме вивчення пропозиції на ринку антимікробних та антивірусних лікарських засобів в розрізі соціально-економічної доступності для населення України.

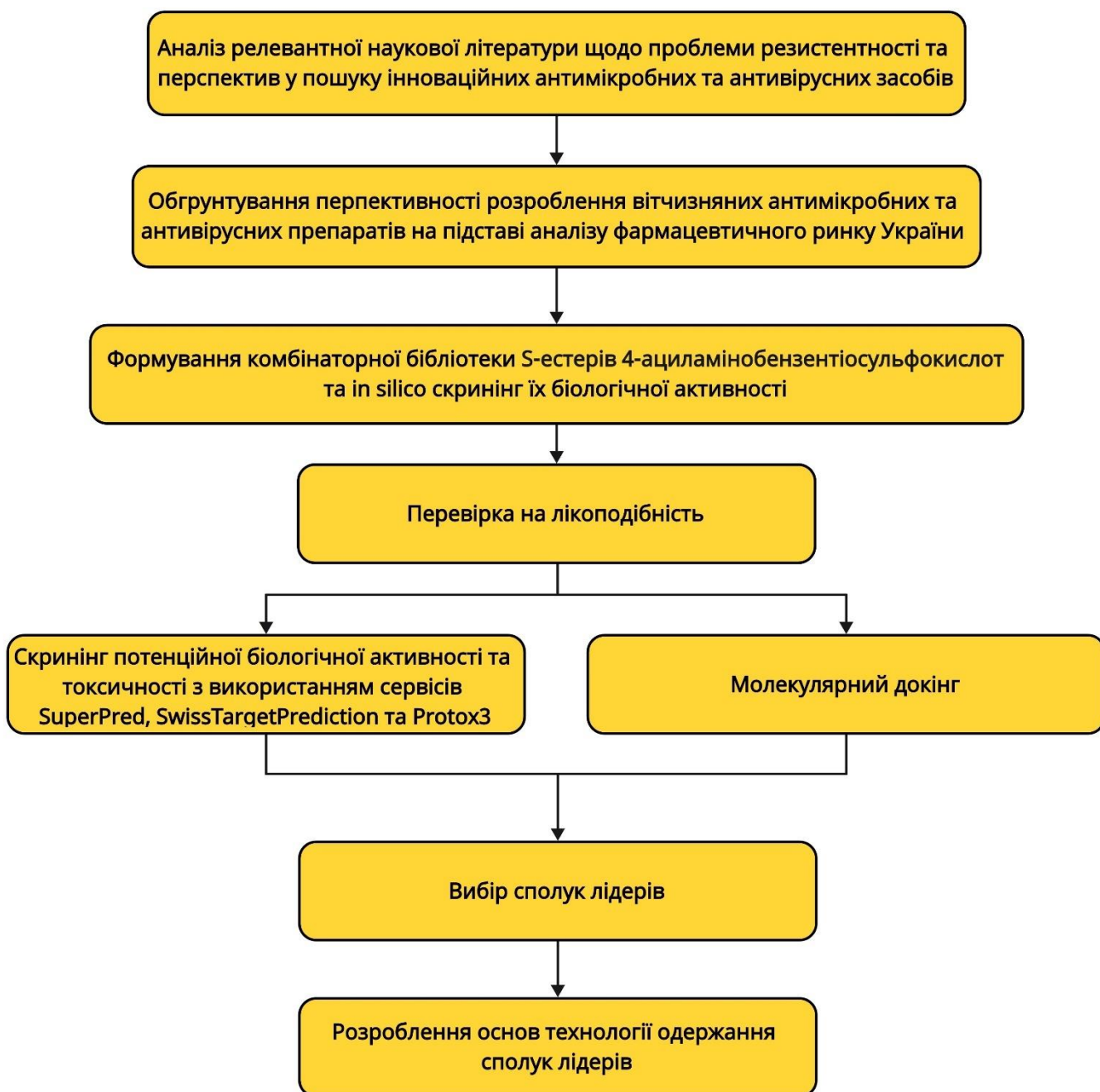


Рисунок 2.1 Дизайн дослідження

Базуючись на аналізі існуючих досліджень та поточних потреб фармацевтичного ринку, необхідно сформувати бібліотеку потенційних антимікробних і антивірусних агентів з S-естерів 4-ациламінобензентіосульфокислот та здійснити прогнозування їх лікоподібних параметрів для подальшого проведення віртуального скринінгу біологічної активності.

Для детальної оцінки біологічної дії і виявлення потенційних антимікробних і антивірусних субстанцій варто здійснити прогнозування біологічної активності та токсичності S-естерів 4-ациламінобензентіосульфокислот, а також докінгові дослідження до біомішеней, які асоційовані з механізмом антивірусної дії із застосуванням сучасних біоінформаційних платформ, таких як Molinspiration, ProTox3, SuperPred, SwissTargetPrediction, Biovia Discovery Studio та AutoDock Vina, оскільки використання цих інструментів дозволяє передбачати можливу біологічну активність на ранній стадії розробки.

Фінальним кроком є визначення оптимальної стратегії синтезу для перспективних сполук-лідерів з метою масштабування виробництва та концептуальної технологічної блок-схеми і принципової технологічної схеми одержання сполук-лідерів з врахуванням існуючих підходів Quality by design та PDCA-методології для ефективного трансферу технологій.

2.2. Об'єкти дослідження: формування бібліотеки S-естерів 4-ациламінобензентіосульфокислот

Попередні дослідження біологічної активності тіосульфоестерів показали, що вони є перспективними кандидатами для пошуку серед них потенційних лікарських субстанцій різного призначення оскільки попри яскраво виражені антимікробні [128] характеристики їм притаманний широкий спектр біологічної активності, зокрема протипаразитарні [129], антитромботичні [130], антиоксидантні [131], протигрибкові [80] та протипухлинні [132] властивості.

Об'єктом нашого дослідження стали S-естери 4-ациламінобензентіосульфокислот представлені на рисунку 2.2.

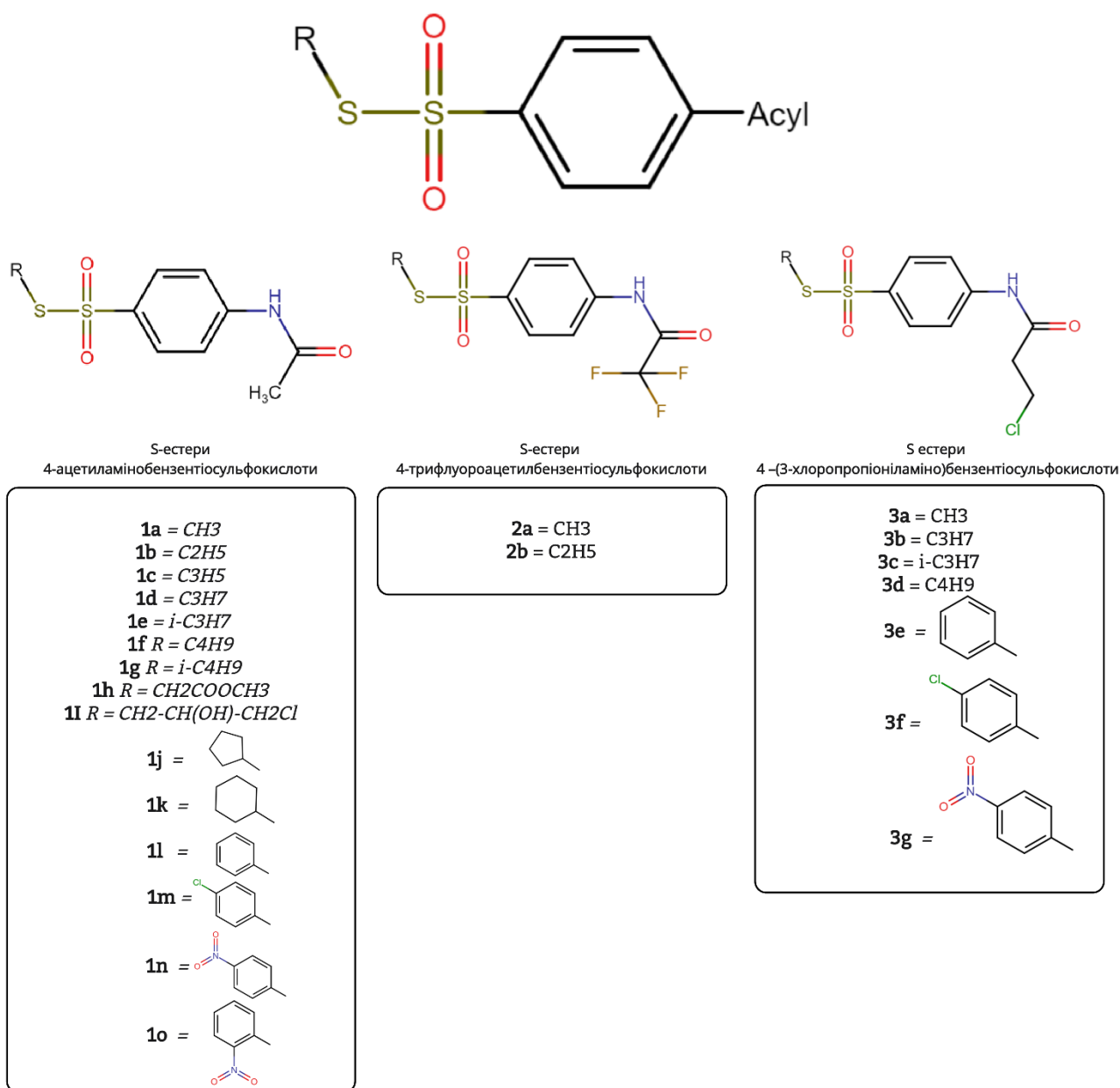


Рис. 2.2. Об'єкти дослідження - S-естери 4-ацетиламінобензентіосульфокислот

Наш вибір припав саме на ці сполуки, через наявність вже відомих даних про їхню антимікробну активність. Зокрема дослідженою є їхня дія по відношенню до *Escherichia coli*, *Streptococcus pyrogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Proteus mirabilis*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* та *Klebsiella pneumoniae* і протигрибкова дія до видів *Candida*, *Cryptococcus*, *Trichophyton*, *Epidermophyton* та *Microsporium* відомо що ціла низка S-естерів сформованої бібліотеки є дієвою в

досить низьких концентраціях. S-естери 4-ацетиламінобензентіосульфокислоти які зображені на рисунку були відібрані через їхні практично корисні антимікробні властивості [128].

2.3. Методи дослідження

2.3.1 Короткі відомості про методи та джерела даних для маркетингових досліджень фармацевтичного ринку України антибактеріальних, протигрибкових та антивірусних препаратів для системного застосування

Аналіз асортименту антибактеріальних препаратів для системного застосування виконано на основі даних Державного реєстру лікарських засобів України [133]. Аналіз цін в регіонах взято з сайту liki.ua [134].

У дисертаційній роботі використано низку загальних методів наукового пізнання: *систематизація, порівняльний аналіз, наукова абстракція та узагальнення* (при аналізі асортименту антибактеріальних, протигрибкових та антивірусних препаратів для системного застосування на основі даних Державного реєстру лікарських засобів України); *графічний та статистичний аналіз* (при виявленні співвідношення та розподілу препаратів на вітчизняних та імпорتنих виробників); *фінансово-математичний та структурний аналіз* (при дослідженні цін на найпопулярніші антибактеріальні, протигрибкові та антивірусні препарати для системного застосування у найбільших аптечних мережах України); *емпіричний метод* (при визначенні антибактеріальних, протигрибкових та антивірусних препаратів для системного застосування які представлені на ринку лише імпортними виробниками, або які не є соціально-доступними для населення).

2.3.2 Загальна характеристика використаних *in silico* методів дослідження біологічної активності

Для розрахунку хіміко-фізичних параметрів сполук, таких як молекулярна вага, гідрофобність ($\log P$) та інші критерії Ліпінського [135], застосовувалась програма Molinspiration [136, 137]. Ці параметри важливі для оцінки

"лікоподібності" субстанцій та їх перспективності в розробці нових лікарських засобів.

У рамках дослідження біологічної активності було здійснено важливий етап аналізу токсичних ефектів обраних S-естерів 4-ациламінобензентіосульфокислот на людський організм. Застосування веб-сервісу ProTox3 дозволило прогнозувати показники токсичності цих сполук. Було визначено значення летальної дози (LD_{50}), класифіковано сполуки за класом токсичності.

У дослідженні для прогнозування біологічної активності S-естерів 4-ациламінобензентіосульфокислот використовувалися різноманітні програмні засоби. Одним із інструментів, що використовували був сервіс SuperPred для прогнозування фармакологічних властивостей молекул на основі їхньої хімічної структури.

Веб-сервіс SuperPred встановлює зв'язок між хімічною подібністю лікоподібних сполук та їхніми молекулярними мішенями, уможливаючи терапевтичний підхід, заснований на принципі подібних властивостей. З моменту свого першого випуску сервіс став свідком значного збільшення кількості відомих взаємодій сполуки та цілі, яка зросла з 7000 до 665 тис. Цей розширений набір даних значно покращує якість прогнозу. Для подальшого покращення цільового прогнозування сервіс представив нові методології. Вони включають врахування тривимірної подібності, появи фрагментів і узгодженості фізико-хімічних властивостей.

Було внесено значні покращення в набір даних, який використовується для прогнозування цілі. З останньою версією SuperPred 3 точність передбачення АТС зросла майже на 5 % і досягла 80,5 % порівняно з попередніми версіями. Використовуючи сполуки запиту з достатньою структурною подібністю, веб-сервер дозволяє передбачати потенційні області медичних показань для нових сполук і сприяє відкриттю нових джерел для відомих цілей [138].

Можливі релевантні показання для прогнозованих цілей можуть бути витягнуті з Therapeutics Target Database (TTD) [139]. Кожна з включених передбачуваних цілей зіставляється з цілями в базі даних TTD, а пов'язані з ними індикації відображаються в окремій таблиці, якщо передбачено, що відповідна ціль

буде активною для цікавої структури. Якщо одній меті призначено декілька індикаторів, кожна індикація відображається в окремому рядку, щоб полегшити пошук у таблиці індикацій, які є спільними для кількох різних прогнозованих цілей.

SwissTargetPrediction – веб сервіс, який дозволяє визначати потенційні біологічні мішені молекул. Програма оцінює ймовірність зв'язування сполук з різними білковими таргетами, базуючись на порівнянні з базою даних відомих інгібіторів та активаторів. Крім того, SwissTargetPrediction надає цінний ресурс для вивчення нових терапевтичних застосувань і покращення профілів безпеки та ефективності потенційних препаратів-кандидатів [140].

Програмне забезпечення Biovia Discovery Studio було використано з метою відображення тривимірної конфігурації сполук та цілей, а також для імітації утворення хімічних зв'язків під час процедури молекулярного докінгу [141].

AutoDock Vina використовували для молекулярного докінгу, який дозволяє автоматизувати процес пошуку оптимального зв'язування між молекулами лігандів і білковими рецепторами. AutoDock Vina, зокрема, забезпечує швидке та точне визначення потенціалу зв'язування через свої алгоритми пошуку та оцінювання енергії зв'язування. Використання файлів PDB для визначення структур білків та місць докінгу лігандів дозволяє визначити наскільки добре молекула може зв'язуватися з конкретними мішенями, а розрахункові формули, такі як $\Delta G_{\text{binding}}$, допомагають кількісно оцінити силу і стабільність взаємодій.

Координати x, y, z були отримані з властивостей прив'язування сфери від Biovia Discovery Studio та записані у файлі конфігурації для програмного забезпечення Autodock Vina. Енергія зв'язування, звичайний водневий зв'язок та інша взаємодія були розраховані та візуалізовані програмним забезпеченням Biovia Discovery Studio [141]. Autodock Vina обчислює функцію оцінювання стикувань за такою формулою:

$$\Delta G_{\text{binding}} = c_1 \Delta G_{\text{ydw}} + c_2 \Delta G_{\text{hbond}} + c_3 \Delta G_{\text{entropy}},$$

де C1, C2 та C3 є коефіцієнтами, отриманими з відповідного терміну ΔG [142].

Використані програми та методики *in silico*, створюють можливість комплексного аналізу біологічної активності молекул, дозволяють глибше зрозуміти механізми дії сполук, що є критично важливим для розробки нових та ефективних лікарських субстанцій.

2.3.3 Експериментальні відомості щодо лабораторного одержання сполук-лідерів

Температури плавлення визначалися у відкритих капілярних трубках і не коригувалися. При визначенні температури плавлення цільових тіосульфоестерів не враховували поправку на виступаючий стовпчик ртуті.

Для проведення реакції використовували ультразвукову баню Daihan WUC-A01H та частоті ультразвуку 40 кГц.

Спектри ^1H ЯМР і ^{13}C ЯМР одержаних тіосульфонатів 1n та 1o записано на спектрометрі Bruker Avance DRX-500 (500 МГц) у $\text{DMSO-}d_6$; хімічні зсуви виражено з використанням як стандарту тетраметилсилану.

Хромато-мас-спектри записано на приладі Agilent 1100/DAD/HSD/VLG 119562.

ІЧ-спектри записано на спектрофотометрі "SPECORD M 80" в таблетках з KBr.

Моніторинг реакцій та індивідуальності синтезованих сполук проводили методом TLC на пластинках "Silufol UV 254".

Загальна процедура одержання S-(4-нітрофеніл) та S-(2-нітрофеніл)-4-(ацетиламіно)бензенсульфонотіоатів

До розчину 5 г (0,0214 моль) 4-ацетамідобензенсульфонілхлориду в 50 мл тетрагідрофурану поступово при температурі 5-10°C додавали розчин тіоляту попередньо приготований з 3,32 г (0,0214 моль) відповідного тіолу, 0,86 г (0,0214 моль) NaOH та 15 мл води. Колбу поміщали в ультразвукову ванну, де суміш реагентів піддавали дії ультразвуку при кімнатній температурі впродовж 1 години. Після цього з реакційної маси у вакуумі відганяли 2/3 об'єму розчинника, суміш розбавляли холодною водою.

Осад цільового продукту фільтрували, промивали водою, сушили і перекристалізували з етанолу.

S-(4-нітрофеніл)-4-(ацетиламіно)бензенсульфонотіоат (1n)

Вихід 72 %. $T_{\text{топл}} = 220\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Дані ІЧ (KBr, cm^{-1}): 1126, 1312 (SO_2), 1566, 1578, 1592, 1608 (Ar-H), 1636 (NH), 1684 (C=O), 3250 (NH).

Дані ^1H ЯМР (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 1.92 (3H, s, CH_3), 7.30–7.90 (8H, m, ArH), 10.20 (1H, s, NH).

Дані ^{13}C ЯМР ($\text{DMSO-}d_6$): δ 23.24, 118.87, 118.87, 123.46, 123.46, 124.23, 124.23, 129.88, 129.88, 133.65, 135.09, 144.01, 145.66, 171.23.

MS (EI) m/z 353.35 [M+1].

Обчислено, %: C, 47.72; H, 3.43; N, 7.95; S, 18.20; $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_5\text{N}_2\text{S}_2$

Знайдено, %: C, 47.86; H, 3.49; N, 7.89; S, 18.28.

S-(2-нітрофеніл)-4-(ацетиламіно)бензенсульфонотіоат (1o)

Вихід 68 %, $T_{\text{топл}} = 145\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Дані ІЧ (KBr, cm^{-1}): 1128, 1318 (SO_2), 1578, 1596, 1600, 1604 (Ar-H), 1628 (NH), 1674 (C=O), 3256 (NH).

Дані ^1H ЯМР (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 1.86 (3H, s, CH_3), 7.28–7.88 (8H, m, ArH), 10.18 (1H, s, NH).

Дані ^{13}C ЯМР ($\text{DMSO-}d_6$): δ 24.63, 118.34, 118.34, 123.46, 123.75, 124.28, 124.28, 128.54, 129.88, 134.57, 135.26, 140.13, 144.39, 170.92.

MS (EI) m/z 353.37 [M+1].

Обчислено, %: C, 47.72; H, 3.43; N, 7.95; S, 18.20; $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_5\text{N}_2\text{S}_2$

Знайдено, %: C, 47.86; H, 3.54; N, 7.89; S, 18.28.

Висновки до розділу 2

Окреслено концептуальний дизайн дослідження присвяченого цілеспрямованому пошуку перспективних антимікробних та антивірусних субстанцій серед S-естерів 4-ациламінобензентіосульфокислот.

Аргументовано вибір досліджуваних сполук та сформовано бібліотеку S-естерів 4-ациламінобензентіосульфокислот для проведення віртуального скринінгу біологічної активності.

Описано застосовані в роботі методи досліджень, що дозволили систематично вивчати поставлені завдання та досягти поставленої мети. Наведено методики проведення експериментів та матеріали й обладнання, спеціально підібрані для вирішення поставлених завдань. Це включало в себе спеціалізовані комп'ютерні програми для обробки даних, та сучасне обладнання для проведення експериментів та їх аналізу.

РОЗДІЛ 3

ОБҐРУНТУВАННЯ ПЕРСПЕКТИВНОСТІ РОЗРОБЛЕННЯ ВІТЧИЗНЯНИХ АНТИМІКРОБНИХ ТА АНТИВІРУСНИХ ПРЕПАРАТІВ НА ПІДСТАВІ АНАЛІЗУ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО РИНКУ УКРАЇНИ

3.1. Аналіз вітчизняного фармринку в сегменті антибактеріальних препаратів для системного застосування

Щороку в усьому світі фіксується приблизно 5 мільйонів летальних випадків, асоційованих з резистентністю до антимікробних засобів (АМР). Країни з низьким та середнім рівнем доходів особливо уразливі до інфекцій, викликаних мікроорганізмами, що стійкі до лікарських препаратів. Антимікробна резистентність розвивається, коли бактерії, віруси, грибки та паразити еволюціонують і адаптуються, внаслідок чого стають імунними до традиційних методів лікування. Всесвітня організація охорони здоров'я ще в 2019 році визнала цю проблему однією з десяти найбільших світових загроз здоров'ю населення. Вчені з усього світу активно працюють над знаходженням способів зменшення шкоди від резистентності до антибіотиків [143].

Розвиток резистентності мікроорганізмів до антимікробних засобів часто пов'язаний із невиправданим використанням антибіотиків у медичній практиці [144]. За даними статистики в Україні, в період з 2013 по 2019 рік відбулись значні зміни у структурі використання антимікробних препаратів, зокрема сталося переорієнтування на антибіотики нових поколінь. У 2019 році найбільше вживання було зафіксовано серед препаратів класу J01F – Макроліди, Лінкозаміди і Стрептограміни, в той час як частка вживання β -лактамних антибіотиків, зокрема пеніцилінів (J01C), впала з 24,71 % до 20,32 % від 2013 до 2019 року, що майже вдвічі менше порівняно з використанням у країнах ЄС/ЄЕЗ, де ця частка складає 42,45 % і 44,72 % відповідно [145].

Зростання споживання макролідів, лінкозамідів, стрептограмінів та хінолонів при одночасному зниженні споживання пеніцилінів порівняно з європейськими країнами вказує на негативну тенденцію, яка може сприяти розвитку АМР.

Також слід звернути увагу на те, що рівні антибіотикорезистентності до окремих збудників в Україні перевищують показники в сусідніх країнах. Наприклад, поширеність резистентності до антибіотиків *K. pneumoniae* в Україні варіюється від 25 до 45 %, у той час як у Польщі цей показник становить лише 8,1 %. Що стосується *E. coli* та її резистентності до цефалоспоринів III покоління, то в Україні цей показник коливається між 54,3 % та 57,4 %, тоді як в Румунії він становить 20,2 % [146].

Збільшення числа поранень в Україні внаслідок військових дій російської федерації призводить до зростання випадків, коли лікування стає складнішим через високу резистентність до антибіотиків, особливо до левофлоксацину та цефтріаксону. Вже існують випадки, коли інфекції у поранених бійців є стійкими до цих препаратів на 75 % і навіть 100 %, що підкреслює тривожну тенденцію до втрати ефективності деяких антибіотиків через їх невиправдане використання [147].

За даними Міністерства фінансів, із початком війни в Україні спостерігається зростання середніх цін на місцеві та імпортовані медичні препарати, що може негативно позначитися на доступності лікування для деяких верств населення [148, 149].

Згідно з класифікацією АТС, антибактеріальні засоби відносяться до групи J01, призначеної для системного застосування. Аналіз Державного реєстру лікарських засобів України показує, що станом на січень 2023 року в цій групі нараховується 1060 торгових назв. Левофлоксацин (J01MA12) є найпоширенішою підгрупою з 109 найменуваннями, що складає приблизно 10,28 % від загальної кількості торгових назв. Підгрупи азитроміцину та цефтріаксону містять 88 (8,3 %) і 79 (7,45 %) торгових назв відповідно. Розподіл всіх підгруп зазначено у таблиці 3.1.

Розподіл антибактеріальних лікарських засобів для системного застосування за підгрупами*

Назва підгрупи ЛЗ	Код АТС	Кількість зареєстрованих ТН ЛЗ	Кількість ТН ЛЗ	
			іноземного виробництва	вітчизняного виробництва
		Абсолютна кількість, од.	Абсолютна кількість, од.	Абсолютна кількість, од.
1	2	3	4	5
Амікацин	J01GB06	14	4	10
Амоксицилін	J01CA04	29	23	6
Амоксицилін та інгібітор β лактамази	J01CR02	53	47	6
Азитроміцин	J01FA10	88	64	24
Цефазолін	J01DB04	9	0	9
Цефіпім	J01DE01	68	56	12
Цефіксим	J01DD08	17	15	2
Цефоперазон та інгібітор β лактамази	J01DD62	20	12	8
Цефотаксим	J01DD01	14	5	9
Цефподоксим	J01DD13	19	19	0
Цефтазидим	J01DD02	42	33	9
Цефтріаксон	J01DD04	79	64	15
Цефтріаксон у комбінації	J01DD54	9	7	2
Цефуроксим	J01DC02	58	40	18
Хлорамфенікол	J01BA01	8	0	8

Продовження табл. 3.1

1	2	3	4	5
Ципрофлоксацин	J01MA02	28	21	7
Кларитроміцин	J01FA09	36	28	8
Кліндаміцин	J01FF01	7	6	1
Колістин	J01XB01	13	13	0
Фосфоміцин	J01XX01	16	9	7
Імпінем та ціластатин	J01DH51	11	9	2
Левовфлоксацин	J01MA12	109	73	36
Лінкоміцин	J01FF02	6	2	4
Лінезолід	J01XX08	27	20	7
Меропенем	J01DH02	48	40	8
Метронідазол	J01XD01	22	11	11
Моксифлоксацин	J01MA14	43	27	16
Офлоксацин	J01MA01	7	3	4
Орнідазол	J01XD03	8	1	7
Піперацилін та інгібітор β лактамази	J01CR05	16	16	0
Сульфаметоксазол та триметоприм	J01EE01	11	6	5
Ванкоміцин	J01XA01	19	13	6
Інші		113	63	50
Разом		1060	747	313

* У таблиці представники груп препаратів, які налічують менше 7 найменувань не вказані окремим рядком, натомість винесені в категорію «інші».

Аналіз фармацевтичного ринку України за країною-виробником антибактеріальних засобів виявив, що значну частину ринку, а саме 32,64 %,

займають лікарські засоби індійського виробництва. Українські фармацевтичні продукти займають друге місце з часткою 30,19 % у загальній кількості зареєстрованих найменувань (Рис 3.1).

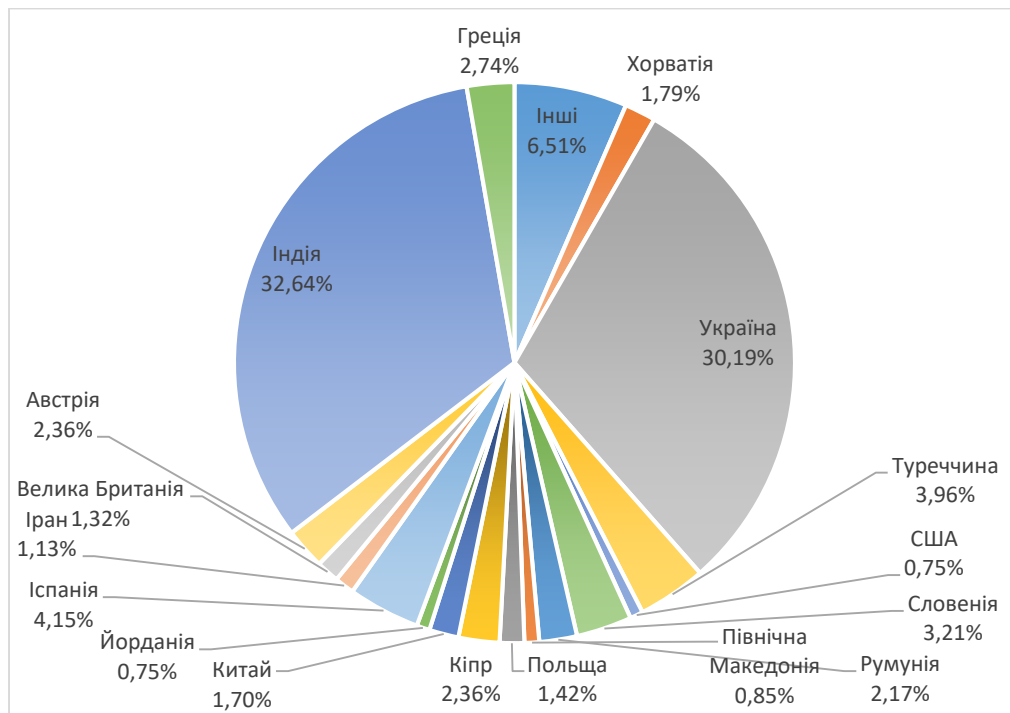


Рис. 3.1. Розподіл антибактеріальних препаратів за країною виробником.

Детальний аналіз українських виробників антибактеріальних засобів для системного застосування показав, що лідером серед місцевих виробників є "Київмедпрепарат", який займає 23 % ринку за кількістю найменувань препаратів (рис. 3.2).

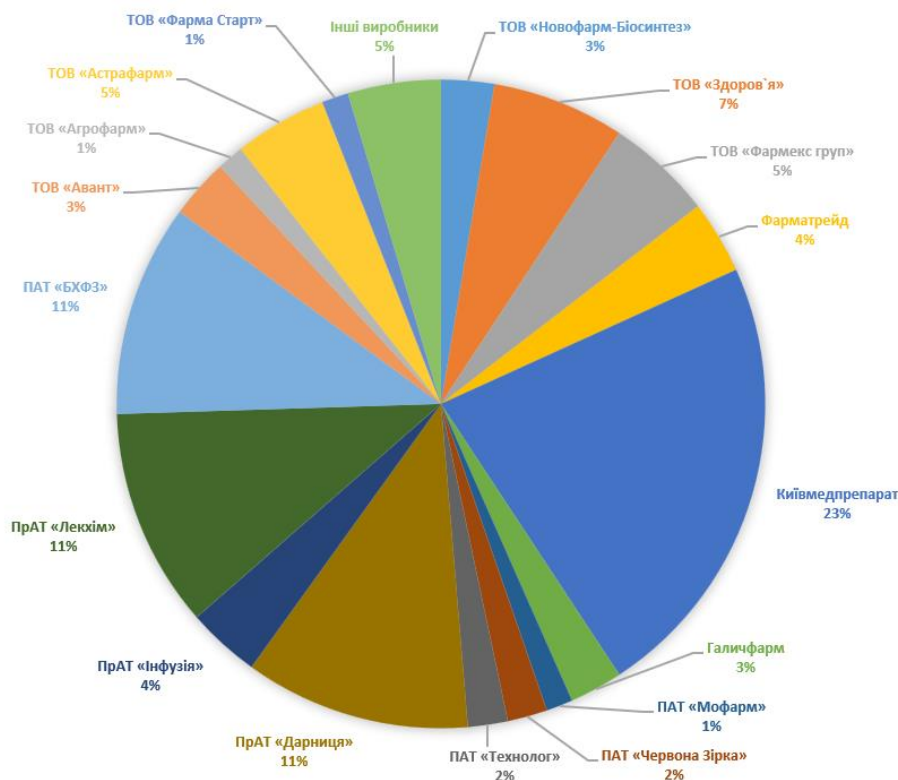


Рис. 3.2 Розподіл найменувань антибактеріальних препаратів, які виробляють вітчизняні заводи

Для оцінки доступності антибактеріальних препаратів в Україні було проведено аналіз цін на такі препарати у крупних аптечних мережах, таких як «Подорожник», «Аптека 9-1-1», та «АНЦ» у різних регіонах країни, включаючи Київ, Львів, Харків, Одеса та Дніпро [150]. Особлива увага в дослідженні була приділена препаратам, які застосовуються для лікування неамбулаторної пневмонії [151] та інфекцій сечовивідних шляхів [152], результати аналізу представлено у таблиці 3.2.

**Показники цін на препарати різних регіонів України у найбільших
аптечних мережах за товарообігом**

Найменування	Київ			Львів			Харків			Одеса			Дніпро			
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Цефуроксим (вітч.)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Цефподоксим (імпорт.)	498.76	424.20	433.00	498.76	459.30	443.08	498.76	422.20	419.26	498.76	439.10	434.76	498.76	430.20	418.12	
Цефподоксим (вітч.)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Амоксицилін + кк (імпорт.)	175.41	176.80	175.57	175.41	185.30	173.17	175.41	168.30	172.84	175.41	178.60	170.95	175.41	191.90	174.65	
Амоксицилін + кк (вітч.)	156.78	134.30	100.26	156.78	126.60	115.22	156.78	115.40	108.33	156.78	129.00	120.06	156.78	132.10	114.23	
Подорожник	Подорожник	Аптека 911	АНЦ	Подорожник	Аптека 911	АНЦ	Подорожник	Аптека 911	АНЦ	Подорожник	Аптека 911	АНЦ	Подорожник	Аптека 911	АНЦ	

Продовження табл.3.2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Левофлоксацин (імпорт.)	183.50	131.00	138.81	183.50	137.00	139.34	183.50	137.30	145.79	183.50	137.00	137.64	183.50	137.20	139.30
Левофлоксацин (вітч.)	193.41	143.80	144.19	193.41	190.70	163.75	193.41	169.70	163.75	193.41	174.50	177.97	193.41	166.60	163.00
Цефіксим (імпорт.)	324.31	281.30	290.35	324.31	321.40	327.76	324.31	274.40	280.00	324.31	294.30	287.94	324.31	281.70	287.49
Цефіксим (вітч.)	292.98	243.15	229.61	292.98	257.45	218.04	292.98	258.50	218.52	292.98	264.15	237.02	292.98	257.45	243.96
Цефуроксим (імпорт.)	349.05	343.50	335.70	349.05	350.10	338.94	349.05	326.80	330.78	349.05	326.20	330.76	349.05	333.20	330.23

Для ілюстрації доступності антибактеріальних препаратів для системного застосування на загально-державному рівні в Україні було представлено середні ціни на ці лікарські засоби, які можна переглянути на рисунку 3.3.

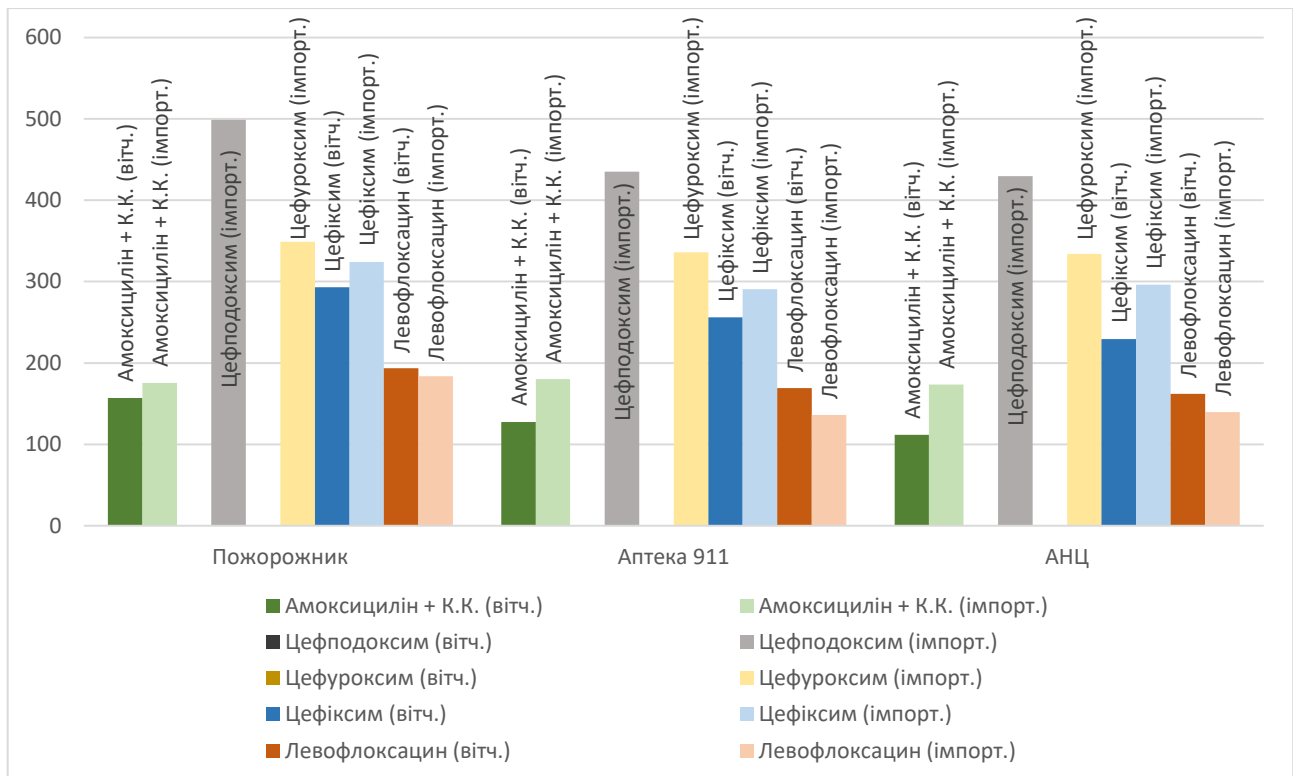


Рис. 3.3. Середні ціни на антибактеріальні препарати по Україні

Важливо зазначити, що на українському ринку існують певні індійські препарати, які вирізняються найнижчими цінами у своїх категоріях, але доступні в обмеженій кількості аптек. Це свідчить про їхню обмежену доступність для широкого кола споживачів. Наприклад, препарат Ремедія, який є найдешевшим засобом серед левофлоксацинів (103,78 грн.), доступний лише в 13 аптеках по всій країні. Ауроксетил, який має найнижчу ціну серед цефуроксимів (306 грн.), можна знайти лише у 2 аптеках в Україні.

Також під час аналізу було виявлено повну відсутність на ринку антибактеріальних препаратів цефподоксиму та цефуроксиму вітчизняного виробництва. Враховуючи, що ціни на місцеві препарати зазвичай нижчі за імпортні, це вказує на потенційну доцільність виробництва цих медикаментів українськими фармацевтичними компаніями.

В контексті аналізу соціально-економічної доступності антибактеріальних препаратів на українському ринку, були визначені та обчислені кілька ключових маркетингових показників, включаючи коефіцієнт ліквідності ціни, C_{liq} , та

коефіцієнт адекватності платоспроможності, $C_{a.s.}$, результати обчислення яких представлені у таблиці 3.3.

Таблиця 3.3

**Маркетингові показники соціально-економічної доступності
антибактеріальних лікарських засобів**

Найменування	Форма випуску	Виробник, країна	C_{liq}	$C_{a.s.}$	Ціна за упаковку, грн **	Ціна за 1 таблетку, грн
Амоксиклав 2х	Таблетки по 500/125 мг №14	Sandoz, Австрія	0,31	0,91	175.57	12,54
Амоксил-К	Таблетки по 500/125 мг №14	Артеріум, Україна	0,56	0,64	100.26	7,16
Цефма	Таблетки по 200 мг №10	Sandoz, Австрія	0,38	2,21	424,20	42,42
Зіннат	Таблетки по 500 мг №10	GSK, Великобританія	0,31	1,72	335.70	33,57
Сорцеф	Таблетки по 400 мг №7	Алкалоїд, Македонія	0,13	1,55	318,7	45,52
Оптицеф *	Таблетки по 400 мг №14	Агрофарм, Україна	0,30	1,24	235,6	33,65
Леваксела	Таблетки по 500 мг №5	КРКА, Словенія	0,50	0,79	143.80	28,76
Флоксіум	Таблетки по 500 мг №10	Артеріум, Україна	0,44	0,80	131.00	26,2

$C_{liq} = \frac{(P_{max} - P_{min})}{P_{min}}$ - коефіцієнт ліквідності ціна ЛЗ;

P_{max} – максимальна ціна ЛЗ на ринку впродовж певного періоду часу, грн;

P_{min} – мінімальна ціна ЛЗ на ринку впродовж певного періоду часу, грн.

$C_{a.s.} = \frac{P_{r.p.}}{w_{a.m.}} \cdot 100\%$ - коефіцієнт адекватності платоспроможності;

$P_{r.p.}$ – середня роздрібна ціна ЛЗ зафіксована за відповідний період часу;

$w_{a.m.}$ – середня заробітна плата зафіксована за відповідний період часу. [153, 154]

* - перерахована ціна за 7 таблеток.

** - ціна обрана з liki.ua [134] як найдешевша доступна пропозиція на ринку України

Для аналізованих антибактеріальних препаратів, таких як амоксицилін у комбінації з клавулоновою кислотою, цефподоксим, цефуроксим, цефіксим та левофлоксацин, вироблених в Україні та за кордоном, було визначено коефіцієнти адекватності платоспроможності ($C_{a.s.}$) та ліквідності цін (C_{liq}). Зокрема, чим вище значення коефіцієнта $C_{a.s.}$, тим менш доступним є препарат для споживачів, оскільки цей показник відображає зворотний зв'язок між соціально-економічною доступністю та платоспроможністю населення.

За результатами дослідження, найбільш доступними антибактеріальними препаратами для амбулаторного лікування виявились наступні продукти українського виробництва: Амоксил-К таблетки 500/125 мг №14 виробника Артеріум ($C_{a.s.} = 0.64$), Оптицеф таблетки 400 мг №14 виробника Агрофарм ($C_{a.s.} = 1.24$) та Флоксіум таблетки 500 мг №10 виробника Артеріум ($C_{a.s.} = 0.8$). Ці ліки є найдешевшими серед вітчизняних виробників.

Водночас, серед імпортованих препаратів спостерігаються нижчі показники соціально-економічної доступності. До прикладу, Амоксиклав 2х таблетки 500/125 мг ($C_{a.s.} = 0.91$), Сорцеф таблетки 400 мг №7 ($C_{a.s.} = 1.55$) та Леваксела таблетки 500 мг №5 виробництва КРКА Словенія ($C_{a.s.} = 0.79$) мають відносно вищі коефіцієнти, що свідчить про меншу доступність для українських споживачів.

Після аналізу внутрішнього ринку антибактеріальних препаратів за допомогою Державного реєстру лікарських засобів, було виявлено, що станом на січень 2023 року в Україні зареєстровано 277 медикаментів цієї групи. Найпоширенішим представником є ацикловір, на основі якого виробляється 26 найменувань, що складає 9.38 % від усіх противірусних препаратів. Однак, серед лікарських засобів немає очевидного лідера, який би займав левову частку ринку.

Також було встановлено, що єдиною підгрупою препаратів, яка містить лікарську форму, зручну для призначення дітям, є J05AX05 – Інозин Пранобекс (8 найменувань). З них 3 найменування представлені українськими виробниками: ТОВ "Екофарм" та ПАТ Фармацевтична компанія "Дарниця".

Було визначено, що антибактеріальні препарати представлені на ринку 18 країнами. Найчисленніші серед них препарати, виробництво яких зосереджене в Індії. Їх кількість становить 122 одиниці, тобто 44.2 % від загальної кількості препаратів, та Україна – 55 одиниць, що складає 19.9 % відповідно.

Результати дослідження з соціально-економічної доступності антибактеріальних медикаментів на українському фармацевтичному ринку можуть бути використані як фактичне обґрунтування потенціалу розробки зазначених препаратів та розширення їх асортименту.

3.2 Аналіз вітчизняного фармринку в сегменті протигрибкових препаратів для системного застосування

За останні роки внаслідок негативних змін у екології, поширення використання синтетичних матеріалів, не завжди обґрунтованого, а іноді і надмірного застосування антибіотиків, цитостатиків та кортикостероїдів спостерігається зростання кількості грибкових інфекцій [155]. Також збільшення випадків мікозів посилюється через зростання частки населення з шкідливими звичками, які послаблюють імунну систему, такі як паління, зловживання алкоголем чи наркотичними речовинами [156]. Основним методом лікування мікозів є застосування медикаментозної терапії. Український фармацевтичний ринок протигрибкових препаратів налічує численні найменування, виробників та лікарські форми, що детально розглянуто у дослідженнях [157, 158]. Зараз на ринку спостерігається тенденція переважання імпорту над експортом медичних виробів та продукції [159]. Військові дії також впливають на логістику, процес виробництва та зберігання медичних засобів [160].

Згідно з АТС-класифікацією (Anatomical Therapeutic Chemical), протигрибкові засоби для системного застосування, позначені як J02, входять до більшої категорії Протимікробних засобів для системного застосування J. Аналіз даних з Державного реєстру лікарських засобів України станом на жовтень 2022 року виявив, що у цій групі нараховується 128 торговельних назв

протигрибкових препаратів [133]. Найчастіше зустрічається підгрупа флуконазолу, яка має код J02AC01, із 78 найменуваннями, що становить 61 % від усіх найменувань в категорії. Вориконазол і ітраконазол відповідно мають 21 (16 %) і 11 (9 %) торговельних назв. Детальний розподіл препаратів по підгрупах наведено в таблиці 3.4.

Таблиця 3.4

Розподіл протигрибкових засобів для системного застосування за підгрупами

Назва підгрупи ЛЗ	Код АТС	Кількість зареєстрованих ТН ЛЗ		Кількість ТН ЛЗ			
				Іноземного в-ва		Вітчизняного в-ва	
		абсолютна кількість, од.	частка у загальній кількості, %	Абсолютна кількість, од.	частка у виробництві, %	абсолютна кількість, од.	частка у загальній кількості, %
Амфоцетин	J02AA01	3	2,34	3	100	0	0
Флуконазол	J02AC01	78	60,93	54	69,23	24	30,76
Ітраконазол	J02AC02	11	8,59	5	45,45	6	54,54
Воріконазол	J02AC03	21	16,40	19	90,47	2	9,52
Позаконазол	J02AC04	9	7,03	3	33,34	6	66,66
Каспофунгін	J02AX04	1	0,78	1	100	0	0
Мікафунгін	J02AX05	6	4,68	2	20	4	80
Анідулафунгін	J02AX06	3	2,34	2	66,66	1	33,34
Всього		128	100	89	65,64	43	34,35

Представлені в таблиці дані надають чітке уявлення про стан вітчизняного фармацевтичного ринку протигрибкових засобів та асортимент лікарських засобів вітчизняного та зарубіжного виробництва. Виявлено, що українські препарати становлять лише третю частину ринку. Лікарські засоби на основі ітраконазолу

(J02AC02) та позаконазолу (J02AC04) стійко домінують на ринку, займаючи 54 % та 2/3 ринку відповідно. Проте, препарати флуконазолу (J02AC01), хоча і представлені 24 торговими назвами, займають лише третину ринку порівняно з імпорнтними препаратами.

Препарати підгруп амфотерицину (J02AA01) та каспофунгіну (J02AX04) не виробляються українськими заводами, що може створити проблеми у випадках логістичних перебоїв через військові дії. Таке співвідношення кількості імпорнтних препаратів до внутрішньо виготовлених може стати критичним, якщо постачання з-за кордону буде перервано, а внутрішнє виробництво не зможе швидко адаптуватися або відновитися.

Також було проаналізовано розподіл препаратів за формою випуску за даними Державного реєстру лікарських засобів України (рис. 3.4). Найбільшу кількість складають капсули (54 найменування, 42 %), за ними йдуть таблетки (31 найменування, 24 %) і інфузійні розчини (28 найменувань, 22 %). Інші форми випуску, такі як ін'єкції, гелі, суспензії та дисперговані таблетки, займають меншу частку. Пероральні форми лікарських засобів, які є найбільш зручними у застосуванні, становлять більше третини від загальної кількості лікарських форм, що вказує на їхню популярність та доступність для пацієнтів.

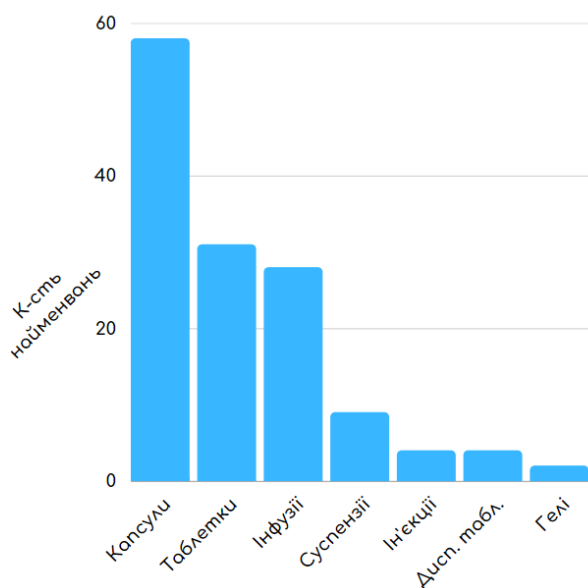


Рис. 3.4. Розподіл протигрибкових ЛЗ відповідно до форми випуску

Щодо країни походження лікарських засобів, то аналіз фармацевтичного ринку протигрибкових засобів показує, що найбільшу частку цього ринку в Україні займають препарати індійського виробництва, які складають 31.1 %, перевищуючи продукцію українських виробників на майже 4 % (рис. 3.5).

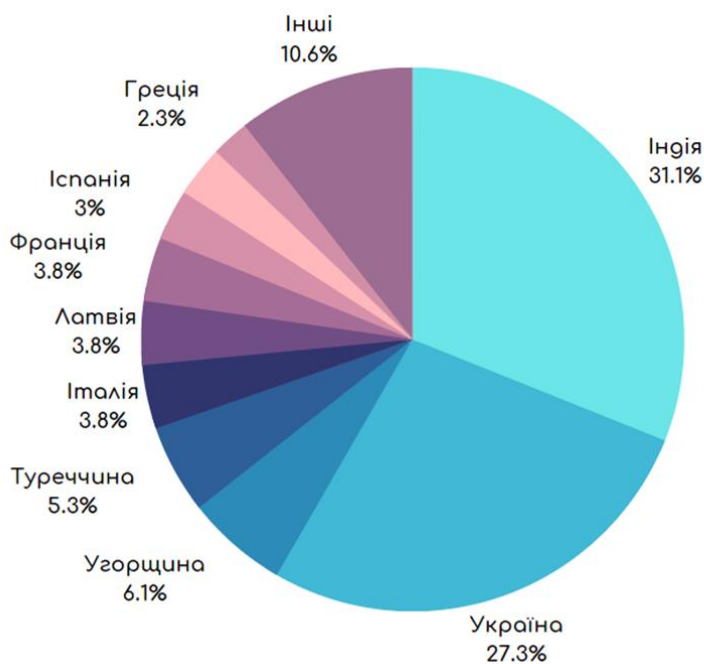


Рис. 3.5 Розподіл протигрибкових препаратів за країною походження

Виробники з Індії пропонують широкий асортимент лікарських засобів, де лідируючі позиції займають такі компанії як Кусум Хелзкер ПВТ ЛТД з 13 асортиментними позиціями, Страйдс Фарма Сайенс Лімітед та ФДС Лімітед із 6 позиціями кожна. Інші індійські компанії, такі як Євролайф Хелзкеар, Гленмарк Фармасьютикалз Лімітед, Доктор Реддіс Лабораторіс Лтд, займають менші асортиментні позиції.

За даними дослідження, всі протигрибкові препарати системного застосування з групи J02 є монопрепаратами, що свідчить про специфічність їхнього використання. Серед них, препарати, призначені для дітей, такі як ФЛЮЗАК-50 ДТ та ФУЦИС ДТ (порошки для приготування оральних суспензій), присутні тільки в підгрупі флуконазолу. Це підкреслює обмеження використання більшості протигрибкових засобів для дітей раннього віку через відсутність відповідних форм випуску в інших підгрупах.

Аналіз наявної ситуації щодо випуску протигрибкових засобів українськими виробниками показав, що лідер за кількістю найменувань на ринку – компанія «Фармак», яка, згідно з даними Proxima Research станом на листопад 2022 року, втримує свої лідерські позиції навіть під час воєнних часів [161]. Це свідчить про стабільність та адаптивність українських фармацевтичних компаній до змінювальних умов ринку.

Таблиця 3.5

Кількість найменувань препаратів, які виробляють вітчизняні заводи

К-сть найменувань у групі J02, од.	К-сть найменувань протигрибкових ЛЗ для системного застосування, що виробляє певний завод виробник, од.												
	Юрія-Фарм	Галичфарм	Київмедпрепарат	Фарма Лайф	Фарма Старт	Фармак	Астрафарм	Фармагред	ПрАТ Інфузія	ПрАТ Технолог	Фармкопанія Здоров'я	Дарниця	Хімфармзавод Червона Зірка
32	2	1	3	1	1	5	3	1	1	3	4	4	3

На наступному етапі наших досліджень було проведено аналіз цін в найбільших аптечних мережах Київської, Львівської та Харківської областей («Бажаємо здоров'я – «Сіріус-95»», «Подорожник», «Аптека 9-1-1» та «АНЦ - ТОВ «Аптека-Магнолія»») на найпопулярніші найменування протигрибкових засобів на ринку (табл.3.6)

Додатково варто зазначити, що вході дослідження вартості препаратів нами було визначено, що представники груп Флуконазолу (J02AC01) з часткою зареєстрованих торгових найменувань у загальній кількості 60,93 %, а також Ітраконазолу (J02AC02) в яких ця частка 8,59 % наявні в аптечних мережах у достатніх кількостях, в той час як препарати групи Вориконазолу (J02AC03), які згідно реєстру лікарських мають 21 зареєстроване торгове найменування та займають 16,4 % ринку наявні лише в декількох аптеках України.

Ціни на найпопулярніші найменування протигрибкових засобів у найбільших аптечних мережах різних регіонів України

Назва лікарського засобу	Київська область			Львівська область			Харківська область		
	Подорожник	АНЦ	Бажаємо здоров'я	Подорожник	АНЦ	Бажаємо здоров'я	Аптека низькі ціни №1	Аптека оптових цін	Аптека 9-1-1
Флуконазол-Тева (№10, капсули тв. по 100 мг)	124,2	113,9	120,9	115,7	127,4	125,7	105,1	120,7	111,3
Ітракон (№15, капсули по 100 мг (5x3))	298,7	267,1	308,9	246,5	271,7	297,9	236,1	259,5	211,1

Досліджуючи соціально-економічну доступність наявних на ринку України протигрибкових препаратів нами було визначено такі маркетингові показники як C_{liq} коефіцієнт адекватності платоспроможності та коефіцієнт ліквідності ціни, $C_{a.s.}$ (табл. 3.7).

Таблиця 3.7

Показники соціально-економічної доступності протигрибкових лікарських препаратів

Найменування ЛЗ	Форма випуску ЛЗ	Виробник	C_{liq}	$C_{a.s.}$
1	2	3	4	5
Флуконазол-КР №10	капсули по 100 мг	ПАТ "Хімфармзавод "Червона зірка"	0.95	0.56

1	2	3	4	5
Флуконазол-Тева №10	капсули тв. по 100 мг	Teva Pharmaceutical Industries Ltd	0.33	1.05
Фуцис №10	таблетки по 100 мг	КУСУМ ХЕЛТХКЕР ПБТ ЛТД	0.38	0.62
Флуконазол-Дарниця №10	капсули по 100 мг	ПрАТ "Фармацевтична фірма "Дарниця"	0.29	0.76
Дифлазон №28	капсули по 100 мг	КРКА	0.06	13.53
Флуконазол №10	капсули по 100 мг	ТОВ "АСТРАФАРМ"	0.46	0.62

$C_{liq} = \frac{(P_{max} - P_{min})}{P_{min}}$ - коефіцієнт ліквідності ціна ЛЗ;

P_{max} – максимальна ціна ЛЗ на ринку впродовж певного періоду часу, грн;

P_{min} – мінімальна ціна ЛЗ на ринку впродовж певного періоду часу, грн.

$C_{a.s.} = \frac{P_{r.p.}}{w_{a.w.}} \cdot 100\%$ - коефіцієнт адекватності платоспроможності;

$P_{r.p.}$ – середня роздрібна ціна ЛЗ зафіксована за відповідний період часу;

$W_{a.w.}$ – середня заробітна плата зафіксована за відповідний період часу. [153, 154]

Обчислені показники дозволили виокремити найдоступніші лікарські засоби для споживачів. Менше доступним для споживачів є препарат, обчислене значення коефіцієнта $C_{a.s.}$ якого є вищим. Щодо показника $C_{a.s.}$, то він вказує на можливість продажу товару за умов низької платоспроможності населення. Виходячи з вище викладеного бачимо, що найдоступнішими є Флуконазол-КР № 10 в капсулах по 400 мг від українського виробника Хімфармзавод "Червона зірка" з $C_{a.s.} = 0.56$, Фуцис № 10 таблетки по 100 мг від індійського виробника Кусум ЛТД з $C_{a.s.} = 0.62$ та Флуконазол № 10 в капсулах по 100 мг від українського виробника Астрафарм з $C_{a.s.} = 0.62$.

Для зарубіжних препаратів спостерігається низький показник соціально-економічної доступності. Так для Флуконазол-Тева №10 в капсулах по 100 мг $C_{a.s.}$ становить 1.05, а для Дифлазону №28 в капсулах по 100 мг показник соціально-

економічної доступності виявився найнижчим серед препаратів флуконазолу і становив 13.53.

З аналізу видно, що вартість вітчизняних препаратів залишається нижчою порівняно з імпортними аналогами, які мають ту саму діючу речовину. Тому, логічним наступним кроком для поліпшення соціально-економічної доступності протигрибкових препаратів для громадян України є розвиток внутрішнього виробництва лікарських засобів цього класу.

Таким чином, проведений аналіз Державного реєстру лікарських засобів України підтвердив, що станом на листопад 2022 року в країні зареєстровано 128 найменувань протигрибкових препаратів. Серед них, флуконазол виділяється як найпоширеніший засіб із 78 найменуваннями, що складають приблизно 61 % усього асортименту цієї групи лікарських засобів.

Особливу увагу слід звернути на те, що підгрупа флуконазолу (J02AC01) включає 2 найменування лікарських форм, які є зручними для призначення дітям, зокрема, це порошки для приготування оральних суспензій. Це свідчить про наявність обмежених опцій у виборі дитячих протигрибкових препаратів на ринку.

Капсули та таблетки залишаються основними формами випуску, займаючи сумарно 66 % частку ринку, що підкреслює перевагу цих форм в клінічній практиці.

Також, ринок протигрибкових препаратів представлений продукцією з 18 країн. Найбільша кількість зареєстрованих препаратів приходить на Індію з 43 найменуваннями, за якою слідує Україна з 32 найменуваннями. Це відображає значний внесок індійських фармацевтичних компаній у постачання протигрибкових засобів на український ринок, а також підтверджує стабільну роль вітчизняних виробників у цьому сегменті.

3.3 Аналіз вітчизняного фармринку в сегменті антивірусних препаратів для системного застосування

Противірусні препарати забезпечують критично важливу роль у боротьбі з вірусними інфекціями, особливо в умовах пандемії COVID-19 та сезонних спалахів

грипу, які значно перевантажують системи охорони здоров'я у всьому світі. За даними, вірус SARS-CoV-2 викликав інфікування понад 12,7 мільйона людей та понад 560 тис. летальних випадків глобально [161]. В Україні COVID-19 та грип стали основними причинами смертей у 2021 році [162].

Противірусні препарати, як засоби безпосередньої дії, відіграють ключову роль у зниженні важкості захворювань та їхнього розповсюдження, дозволяючи медичним працівникам ефективно контролювати і лікувати вірусні інфекції. Важливість цих засобів підкреслюється ще й необхідністю міцних ланцюгів постачання та доступністю препаратів для всіх верств населення, особливо у критичних умовах пандемії [163].

Значна частина досліджень та розробок у фармацевтиці присвячена розробці нових противірусних препаратів, що відповідають на зростаючі виклики вірусних захворювань [164]. У системі класифікації АТС, противірусні засоби відносяться до групи J05, що включає лікарські засоби для боротьби з такими вірусами, як гепатит В і С, ВІЛ/СНІД та грип. Ця система забезпечує стандартизацію та спрощує використання медикаментів відповідно до їх анатомічних, терапевтичних та хімічних характеристик [165].

Таким чином, вивчення і розуміння різних аспектів використання противірусних препаратів має велике значення для глобального здоров'я, особливо в контексті швидкого реагування на пандемічні загрози і забезпечення ефективного лікування захворювань, які можуть мати величезні соціальні та економічні наслідки.

Сучасні соціально-економічні умови, включаючи нестабільність, погіршення матеріального стану та незбалансоване харчування значної частини населення, а також зростання міграції та збільшення чисельності соціально незахищених верств, сприяють розповсюдженню вірусних інфекцій. Ці умови зокрема актуальні для України в умовах війни, що призводить до зниження купівельної спроможності населення та хронічного стресу, ослаблюючи імунну систему та збільшуючи частоту вірусних захворювань, таких як герпес, ВІЛ/СНІД, грип А (H1N1) та

гепатит С [166, 167, 168, 169]. Ці чинники також створюють ризики для стабільності фармацевтичного ринку, що може впливати на доступність лікування [170].

Згідно з класифікацією АТС, противірусні засоби для системного застосування (J05) входять до більш широкої категорії протимікробних засобів для системного застосування (J). На січень 2023 року, у Державному реєстрі лікарських засобів України було зареєстровано 277 торгових назв противірусних препаратів [133]. Найпоширенішою підгрупою є ацикловір (J05AB01) з 26 найменуваннями, що становить 9,38 % від загальної кількості. Інші значущі підгрупи включають інозин пранобекс з 19 найменуваннями (6,86 %) та озельтамівір з 17 найменуваннями (6,13 %). Ці дані вказують на різноманітність доступних противірусних препаратів, що має важливе значення для лікування вірусних інфекцій в умовах, коли імунна система населення може бути ослаблена через зазначені вище фактори.

Забезпечення доступності цих препаратів є критично важливим для підтримання громадського здоров'я та запобігання подальшому розповсюдженню інфекцій. Наразі, з урахуванням військових дій та економічних потрясінь, потрібно звернути особливу увагу на поліпшення логістики і розподілу медикаментів, а також на розвиток внутрішнього виробництва противірусних засобів, щоб зменшити залежність від імпорту та підвищити резистентність системи охорони здоров'я до кризових впливів.

Розподіл протівірусних засобів для системного застосування за підгрупами

Назва підгрупи лікарських засобів	АТС код	Кількість зареєстрованих торгових назв лікарських засобів		Кількість торгових назв лікарських засобів			
		абсолютна кількість, од	частка в загальній сумі, %	Іноземного виробництва		Вітчизняного виробництва	
				абсолютна кількість, од	частка в загальній сумі, %	абсолютна кількість, од	частка в загальній сумі, %
1	2	3	4	5	6	7	8
Ацикловір	J05AB01	26	9,38	18	69,23	8	30,77
Рибавірин	J05AB04	5	1,8	4	80	1	20
Ганцикловір	J05AB06	3	1,08	0	0	3	100
Фамцикловір	J05AB09	11	3,97	10	90,91	1	9,09
Валацикловір	J05AB11	10	3,61	9	90	1	10
Валганцикловір	J05AB14	4	1,44	4	100	0	0
Ремантадин	J05AC02	4	1,44	4	100	0	0
Ритонавір	J05AE03	1	0,36	1	100	0	0
Атазанавір	J05AE08	6	2,16	2	33,33	4	66,67
Дарунавір	J05AE10	8	2,88	7	87,5	1	12,5
Зидовудин	J05AF01	10	3,61	3	30	7	70
Ламівудин	J05AF05	7	2,52	7	100	0	0
Абакавір	J05AF06	4	1,44	4	100	0	0
Тенофовір дизопроксил	J05AF07	6	2,16	5	83,33	1	16,67
Ентекавір	J05AF10	2	0,72	2	100	0	0
Тенофовір алафенамід	J05AF13	2	0,72	1	50	1	50

Продовження таблиці 3.8

1	2	3	4	5	6	7	8
Невірапін	J05AG01	6	2,16	6	100	0	0
Ефавіренц	J05AG03	6	2,16	6	100	0	0
Етравірін	J05AG04	2	0,72	1	50	1	50
Рилпівірін	J05AG05	1	0,36	1	100	0	0
Занамівір	J05AH01	1	0,36	1	100	0	0
Озельтамівір	J05AH02	17	6,13	11	64,70	6	35,30
Ралтегравір	J05AJ01	2	0,72	2	100	0	0
Рибавірін	J05AP01	1	0,36	0	0	1	100
Даклатасвір	J05AP07	3	1,08	2	66,67	1	33,33
Софосбувір	J05AP08	5	1,8	3	60	2	40
Дасабувір	J05AP09	2	0,72	2	100	0	0
Софосбувір/леді пасвір	J05AP51	6	2,16	4	66,67	2	33,33
Омбітасвір/	J05AP53	2	0,72	1	50	1	50
Паритапревір/	J05AP55	4	1,44	4	100	0	0
Ритонавір	J05AP57	3	1,08	3	100	0	0
Софосбувір/ велпатасвір	J05AR	4	1,44	2	50	2	50
Глекапревір/пібр ентасвір	J05AR01	9	3,24	7	77,78	2	22,22
Комбінований препарат	J05AR02	3	1,08	3	100	0	0
Зидовудин/	J05AR03	5	1,8	4	80	1	20
Ламівудин	J05AR05	1	0,36	1	100	0	0
Ламівудин / абакавір	J05AR06	9	3,24	9	100	0	0
Тенофовір дизопроксил/	J05AR08	1	0,36	1	100	0	0
Емтрицитабін	J05AR10	5	1,8	1	20	4	80

Продовження таблиці 3.8

1	2	3	4	5	6	7	8
Ламівудин/ зидовудин/ невірапін	J05AR11	1	0,36	1	100	0	0
Ефавіренц/	J05AR13	2	0,72	0	0	2	100
Емтрицитабін	J05AR18	1	0,36	1	100	0	0
Тенофовіру дизопроксил	J05AR21	1	0,36	1	100	0	0
Рилпівірін/	J05AR23	1	0,36	1	100	0	0
Емтрицитабін/	J05AR27	1	0,36	1	100	0	0
Тенофовіру дизопроксил	J05AX	8	2,88	6	75	2	25
Лопінавір/	J05AX05	19	6,85	12	63,15	7	36,84
Ритонавір	J05AX08	1	0,36	1	100	0	0
Ефавіренц/ ламівудин/ тенофовіру дизопроксил	J05AX12	10	3,61	10	100	0	0
Ламівудин/ абакавір/ долутегравір	J05AX13	4	1,44	4	100	0	0
Емтрицитабін/ тенофовір/ елвітегравір/ кобцистат	J05AX14	1	0,36	1	100	0	0
Долутегравір/	J05AX15	1	0,36	1	100	0	0
Рилпівірін	J05AX16	2	0,72	2	100	0	0
Атазанавір/	J05AX17	4	1,44	2	50	2	50
Ритонавір	J05AX18	2	0,72	2	100	0	0
Ламівудин/ тенофовір/ долутегравір	J05AX25	2	0,72	2	100	0	0
Комбінований препарат	J05AX27	3	1,08	3	100	0	0

1	2	3	4	5	6	7	8
Інозин пранобекс	J05AX65	1	0,36	1	100	0	0
Ралтегравір	J05AX67	2	0,72	2	100	0	0
Долутегравір	J05AX69	1	0,36	1	100	0	0
Загалом		277	100.00	222	80,15	55	19,85

Аналіз українського фармацевтичного ринку протівірусних препаратів, зокрема тих, що використовуються для лікування ВІЛ-інфекцій (група J05AR), виявив, що в Україні зареєстровано 44 торгові найменування 14 лікарських засобів. З цих 14 препаратів, українські виробники представляють лише 5, із загальною кількістю 11 торгових назв, що є лише п'ятою частиною всього ринку. Особливе місце займає зидовудин (J05AF01), який є одним з небагатьох вітчизняних представників, що займає більше половини ринку в своїй підгрупі. Інші препарати, як, наприклад, ацикловір (J05AB01), хоч і займають меншу частку ринку, але представлені 8 торговими назвами.

Також, препарати підгруп фамцикловір (J05AB09) та валацикловір (J05AB11) представлені лише однією назвою, що підкреслює недостатній розвиток цих сегментів. Долутегравір (J05AX12) взагалі не представлений вітчизняними виробниками, що вказує на значні прогалини в асортименті внутрішнього виробництва протівірусних засобів.

Цікавим є факт, що близько 21,3 % протівірусних препаратів на ринку є комбінованими, що включають поєднання трьох діючих речовин у різних співвідношеннях, що сприяло випуску 9 різних препаратів. Така стратегія дозволяє значно розширити асортимент на ринку, однак не завжди призводить до появи нових оригінальних ефективних лікарських засобів.

Серед діючих речовин, які представлені окремо та в комбінаціях, можна виділити ламівудин (J05AF05) і тенофовір дизопроксил (J05AF07), що входять до

складу кількох комбінованих препаратів, забезпечуючи широке покриття різних схем лікування ВІЛ-інфекції.

Враховуючи ці дані, важливо зосередити увагу на розвитку вітчизняного виробництва протівірусних засобів, щоб зменшити залежність від імпорту та підвищити доступність ефективного лікування для українських пацієнтів, особливо в умовах соціально-економічної кризи та війни.

Аналіз лікарських форм протівірусних препаратів (рис.3.6), зареєстрованих в Україні, виявляє домінування таблетованих форм, які займають 72,9 % всього асортименту, з загальною кількістю 202 найменувань. Така популярність таблеток може бути пояснена їхньою зручністю у використанні, зберіганні та дозуванні, що робить їх вибором переваги для більшості пацієнтів та медичних працівників.

В свою чергу, значну частку ринку з 15,5 % асортименту займають капсули, які представлені 35 найменуваннями. Ця форма є популярною через легкість вживання та здатність маскувати смак діючих речовин, що важливо для довготривалого лікування, як у випадку з багатьма хронічними вірусними інфекціями.

Розчини для прийому всередину та інфузійні розчини становлять відповідно 4,3 % та 3,6 % загальної кількості зареєстрованих найменувань, що вказує на їх важливість для більш специфічних клінічних вимог, наприклад, коли потрібне швидке введення препарату або дозування, яке не може бути точно забезпечене таблетками або капсулами.

Інші лікарські форми, такі як сиропи, суспензії, краплі, супозиторії та гранули, є менш поширеними, що може відображати їхнє обмежене використання або спеціалізовані клінічні застосування, наприклад, для лікування дітей або пацієнтів з обмеженнями, що ускладнюють вживання твердих форм.

Пероральні форми ліків, які становлять переважну більшість лікарських форм, забезпечують зручність та ефективність лікування, що є ключовим у забезпеченні високої адгерентності до лікування, особливо при довготривалих режимах терапії, як у випадку з ВІЛ-інфекцією або хронічним гепатитом.

Такий аналіз допомагає зрозуміти поточні тренди використання противірусних препаратів і може слугувати важливим інструментом для планування охорони здоров'я, оптимізації лікувальних протоколів та вдосконалення стратегій доступності ліків.

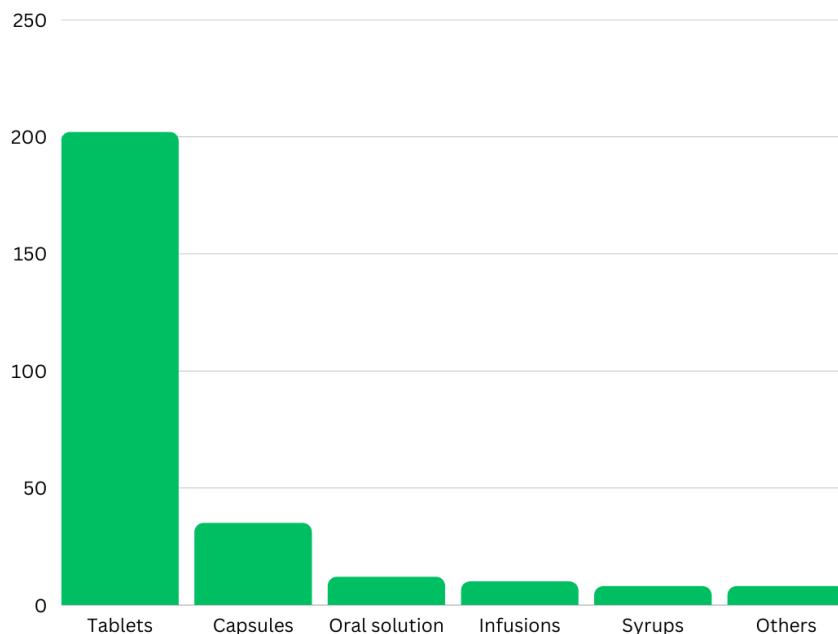


Рис. 3.6 Розподіл противірусних препаратів за формами випуску

Аналіз ринку противірусних препаратів в Україні (рис. 3.7.) демонструє значне домінування продукції індійського походження, яка становить 44,2 % від усіх зареєстрованих найменувань, а це 122 різних продукти. Це зумовлено широким спектром індійських фармацевтичних компаній на українському ринку, що пропонують доступні та ефективні рішення для боротьби з вірусними інфекціями.

У той час як препарати українського виробництва займають меншу частку ринку – 19,9 % з 55 найменуваннями. Це вказує на потенційну потребу в підтримці та розвитку внутрішнього фармацевтичного сектору, щоб забезпечити більшу незалежність та безпеку від зовнішніх постачальників, особливо в кризових ситуаціях.

Серед індійських виробників, найбільшу кількість асортиментних позицій має Hetero Labs Limited з 31 позицією, за ними слідує Mylan Laboratories Limited

та Strides Pharmaceutical Sciences Limited з 18 та 11 позиціями відповідно. Інші виробники, такі як Aurobindo Pharma Limited та Macleods Pharmaceuticals Limited, також відіграють значну роль на ринку з 14 та 11 найменуваннями відповідно.

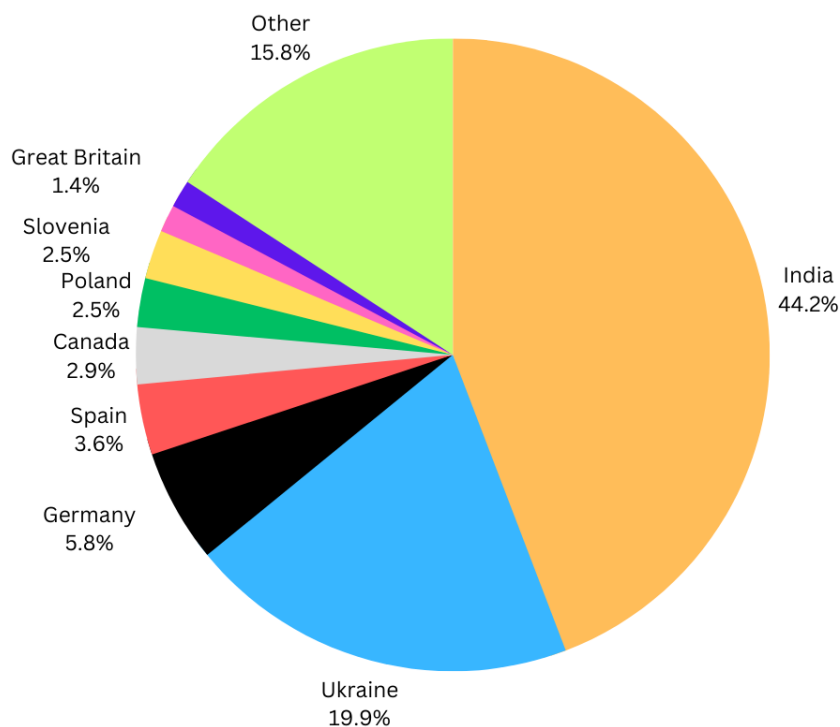


Рис. 3.7 Розподіл протівірусних препаратів за країнами походження

Щодо міжнародних непатентованих назв (МНН), то більшість протівірусних препаратів, а саме 199 найменувань або 71,84 %, представлені як монопрепарати, що свідчить про широке використання окремих діючих речовин для лікування вірусних інфекцій. З іншого боку, 78 найменувань або 28,16 % є комбінованими препаратами, що забезпечують можливість більш комплексної терапії за допомогою поєднання декількох діючих речовин.

Проведений аналіз вказує на необхідність подальших досліджень та розробок в секторі протівірусних засобів, особливо в контексті збільшення виробничих потужностей в Україні для забезпечення вітчизняних потреб у протівірусних ліках.

Аналізуючи розподіл кількості протівірусних препаратів для системного застосування в Україні за виробниками (рис 3.8) бачимо, що фармацевтична компанія "Фармак" займає лідируючі позиції на ринку. Це підтверджується даними Proxima Research станом на листопад 2022 року, де "Фармак" виступає як

найбільший виробник у сегменті протівірусних препаратів, аналогічно попереднім довоєнним рокам [171].

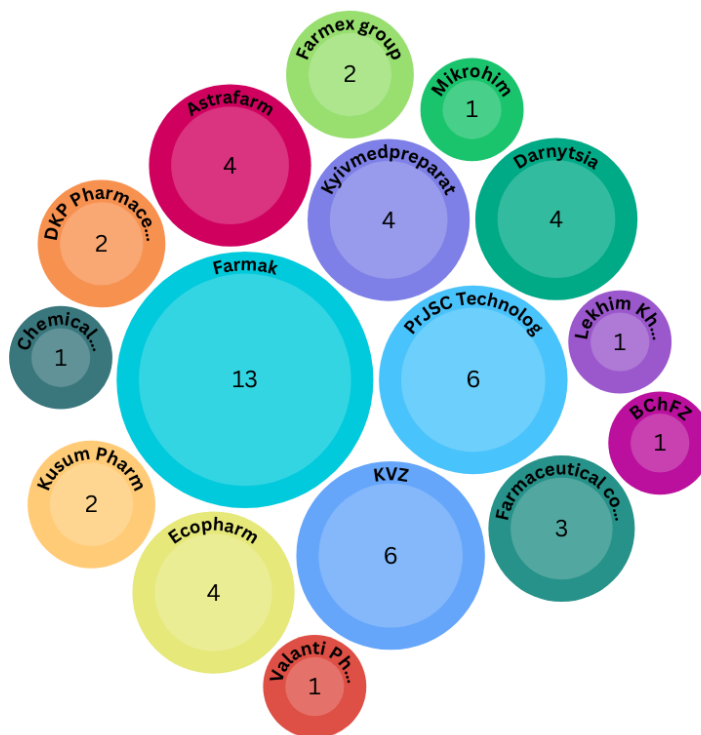


Рис. 3.8 Кількість найменувань протівірусних засобів для системного застосування за заводом виробником

Додатковий аналіз цінової політики на протівірусні препарати в найбільших аптечних мережах показав динаміку та рівень доступності цих препаратів для споживачів (табл. 3.9). Для порівняльного аналізу були обрані аптечні мережі "Подорожник", "Бажаємо здоров'я – Сіріус-95" та ТОВ "АНЦ – Аптека Магнолія", які представлені в різних областях України [134, 172]. Ціни на популярні протівірусні препарати в цих мережах дають змогу оцінити ефективність розподільчих мереж та з'ясувати, наскільки лікарські засоби є доступними для широких верств населення.

Ціни на найпоширеніші найменування антивірусних ЛЗ у найбільших аптечних мережах України

Найменування ЛЗ	Київська область			Львівська область			Харківська область		
	Подорожник	Бажаємо здоровя	АНЦ	Подорожник	Бажаємо здоровя	АНЦ	Подорожник	Бажаємо здоровя	АНЦ
Ациклові-Дарниця No. 20 200 мг таблетки (10x2)	102,65	94,61	75,81	102,65	103,86	91,34	100,78	96,98	79,62
Віростат No. 21 500 мг таблетки (7x3)	851,25	794,70	799,97	851,25	833,69	841,61	900,50	833,79	863,40
Селтавір No. 10 Капсули of 75 мг	460,02	439,55	438,36	459,94	457,02	469,23	451,64	453,95	449,80
Новірін No. 40 500 мг таблетки (10x4)	137,90	143,77	124,92	137,90	145,33	136,12	137,90	144,21	136,01

Аналіз фармацевтичного ринку в Україні показав, що деякі протівірусні препарати широко доступні в аптеках по всій країні. Серед них, Ацикловір-Дарниця, який відповідає за 9,38 % ринку, Інозин Пранобекс під торговою назвою Новірін, що займає 6,85 % ринку, Озельтамівір із торговою назвою Селтавір, який складає 6,13 % ринку, і Фамцикловір під назвою Віростат, який становить 3,97 % ринку, є наявні в достатніх кількостях [134, 172]. Проте, існують складнощі з доступністю деяких інших препаратів, зокрема Зидовудину та Долутегравіру, представлені по 10 торгових назв для кожного, які не є доступними в усіх аптеках країни.

У процесі вивчення соціально-економічної доступності протівірусних препаратів, доступних на ринку України, були використані кілька маркетингових показників. Серед них, коефіцієнт цінової ліквідності (C_{liq}) та коефіцієнт адекватності платоспроможності ($C_{a.s.}$) для препаратів на основі ацикловіру та озельтамівіру. Ці дві активні речовини мають значну частку на ринку, де ацикловір становить 9,38 %, а озельтамівір — 6,13 %. Для аналізу імпортованих препаратів були обрані найбільш бюджетні пропозиції. Крім того, ми здійснили порівняльний аналіз цін на препарати виробництва України, Індії та Європи, оцінюючи вартість однієї таблетки, щоб визначити доступність ліків для споживачів.

Таблиця 3.10

Маркетингові показники соціально-економічної доступності протівірусних препаратів

Назва препарату	Форма випуску препарату	Виробник, країна	C_{liq}	$C_{a.s.}$	Ціна за упаковку (грн.) **	Ціна за таблетку (грн.)
Ацикловір-Дарниця	таблетки по 200 мг №20 (10x2)	Україна	0.71	0.59	70,70	3,53
Ацикловір Лекхім	таблетки по 200 мг №20 (10x2)	Україна	0.93	0.53	49,20	2,46
Ацикловір Стада 200	таблетки по 200 мг №25 (5x5)	Німеччина	0.82	1.15*	131,20*	6,56*
Таміфлю	капсули по 75 мг №10	Швейцарія	1.1	5.07	524,11	52,41
Азельта	капсули по 75 мг №10	Україна	0.72	3.31	390	39
Флукап	капсули по 75 мг №10	Індія	1.67	2.15	188	18,8

$$C_{liq} = \frac{(P_{max} - P_{min})}{P_{min}} - \text{коефіцієнт ліквідності ціни ЛЗ};$$

P_{max} – максимальна ціна ЛЗ на ринку за певний період часу, грн.;

P_{min} – мінімальна ціна ЛЗ на ринку за певний період часу, грн.

$$C_{a.s.} = \frac{P_{r.p.}}{w_{a.w.}} \cdot 100\% - \text{коефіцієнт адекватності платоспроможності};$$

$P_{r.p.}$ – середня роздрібна ціна ліків за відповідний період часу;

$w_{a.w.}$ – середній показник заробітної плати за відповідний період часу. [153, 154]

* - перерахована ціна за 20 табл

** - ціни отримані з сайту liki.ua [134] як найдешевша доступна пропозиція на ринку України

Коефіцієнт адекватності платоспроможності ($C_{a.s.}$) є важливим індикатором соціально-економічної доступності препаратів. Згідно з аналізом, високе значення $C_{a.s.}$ вказує на нижчу доступність ліків для споживачів, оскільки це свідчить про те, що при низькій платоспроможності населення препарати стають менш доступними для придбання. В результаті нашого аналізу, ми виявили, що деякі препарати на основі ацикловіру та озельтамівіру виявились досить доступними враховуючи їхні економічні показники.

Зокрема, Ацикловір-Дарниця таблетки 200 мг №20 від української фірми Дарниця має $C_{a.s.}$ значення 0.59, а Ацикловір-Лекхім таблетки 200 мг №20 від українського виробника Лекхім має значення $C_{a.s.}$ 0.53, що робить ці препарати відносно доступними для споживачів в Україні з групи ацикловіру (J05AB01).

У контрасті з цим, препарати на основі озельтамівіру виявились менш доступними. Капсули Флукап 75 мг №10 виробництва індійської компанії Hetero Labs Limited мають $C_{a.s.}$ значення 2.15, тоді як капсули Азельта 75 мг №10 української компанії Biofarm Ltd мають ще вищий $C_{a.s.}$ коефіцієнт — 3.31, що свідчить про їхню нижчу доступність порівняно з препаратами на основі ацикловіру.

Низький рівень соціально-економічної доступності був виявлений для деяких іноземних препаратів, що займають значні частки на українському ринку. Аналіз показав, що іноземний Ацикловір 200 Stada, таблетки 200 мг № 25, має коефіцієнт адекватності платоспроможності $C_{a.s.}$ 1.15. Це вказує на певні бар'єри для його придбання через відносно високу ціну. Також, Таміфлю капсули по 75 мг № 10 виявились ще менш доступними, з $C_{a.s.}$ значенням 5.07, що є значно вищим і відображає значні труднощі в придбанні цього препарату для широких верств населення.

Таким чином, проведений аналіз свідчить, що вартість вітчизняних препаратів зазвичай нижча порівняно з імпортними, за винятком деяких індійських препаратів. Це відкриває можливості для підвищення соціально-економічної доступності противірусних препаратів для українців через розвиток вітчизняного

виробництва цих медикаментів. Особливо це стає актуальним в умовах воєнного часу, коли традиційні ланцюги постачання можуть бути перервані або ускладнені.

Враховуючи конкурентоспроможні ціни на індійські препарати, розумно встановити співпрацю з індійськими виробниками. Така співпраця може включати закупівлю більш дешевих діючих речовин або навіть спільне виробництво готових фармацевтичних форм, що не лише забезпечить більшу доступність препаратів для українських споживачів, але й сприятиме технологічному розвитку вітчизняної фармацевтичної індустрії.

Такий підхід допоможе Україні зменшити залежність від зовнішніх джерел медикаментів, забезпечити стабільність постачання важливих лікарських засобів навіть у кризові періоди та підвищити загальну безпеку охорони здоров'я національного масштабу.

Висновки до розділу 3

Проведено маркетинговий аналіз протиінфекційних лікарських засобів для системного застосування, які зареєстровані в Україні в сегментах антибактеріальних (група J01), прогрибкових (група J02) та антивірусних (група J05) препаратів. Виявлено найбільші підгрупи препаратів за обсягом зареєстрованих найменувань. У групі антибактеріальних препаратів найпоширеніший представник – Левофлоксацин (J01MA12), 109 найменувань, що становить 10,28 % від загальної кількості зареєстрованих антибактеріальних препаратів. Серед протигрибкових це Флуконазол, 78 найменувань, що становить 61 % від загальної кількості. Серед антивірусних такою лікарською речовиною виявився Ацикловір (J05AB01) з 26-ма найменуваннями та 9,38 % від загальної кількості препаратів.

Досліджено розподіл зареєстрованих антимікробних та противірусних препаратів за країною-виробником. Встановлено, що у групі антибактеріальних засобів (J01) українські препарати складають 30,2 % від загальній кількості зареєстрованих найменувань та посідають друге місце після індійських препаратів (32,7 %). У групі протимікробних засобів (J02) українські препарати складають

27,3 % від загальної кількості зареєстрованих найменувань та посідають друге місце після індійських препаратів (31,1 %). У групі противірусних засобів (J05) українські препарати складають 19,9 % у загальній кількості зареєстрованих найменувань та посідають знову ж таки друге місце після індійських препаратів (44,2 %). Отже виявлено домінування препаратів індійського походження у всіх трьох проаналізованих групах лікарських засобів, що вказує на потребу розширення вітчизняного виробництва та виведення на ринок нових вітчизняних препаратів.

Виокремлено вітчизняні заводи виробники, які за даними Держреєстру ліків виробляють найбільше найменувань. У групі антибактеріальних препаратів (J01) ним виявився Київмедпрепарат з часткою найменувань 23 % від кількості вітчизняних препаратів. У групі протигрибкових препаратів (J02) та противірусних препаратів (J05) – Фармак з часткою найменувань 15,6 % і 23,6 % відповідно.

Проведено аналіз цін на найпоширеніші препарати вітчизняного та імпортного виробництва у своїх групах в найбільших аптечних мережах найбільших обласних центрів України та оцінено їх соціально-економічну доступність для населення України. Серед антибактеріальних препаратів для амбулаторного лікування українського виробництва, найдоступнішими виявились Амоксил-К таблетки 500/125 мг №14 виробника Артеріум із значенням коефіцієнта адекватності платоспроможності $C_{a.s.} = 0.64$ та Флоксіум таблетки 500 мг №10 виробника Артеріум ($C_{a.s.} = 0.8$), а серед імпортних препаратів – Амоксиклав 2x таблетки 500/125 мг ($C_{a.s.} = 0.91$) та Леваксела таблетки 500 мг №5 виробництва КРКА, Словенія ($C_{a.s.} = 0.79$). Найдоступнішими протигрибковими препаратами серед вітчизняних є Флуконазол-КР № 10 в капсулах по 400 мг (Хімфармзавод "Червона зірка") з $C_{a.s.} = 0.56$, а серед іноземних – Фуцис № 10 таблетки по 100 мг від індійського виробника Кусум ЛТД з $C_{a.s.} = 0.62$. Щодо антивірусних препаратів, то найдоступнішим українським препаратом є Ацикловір-Лекхім таблетки 200 мг №20 від (Лекхім) має значення $C_{a.s.} = 0.53$, а іноземним – Ацикловір 200 Stada, таблетки 200 мг № 25 з коефіцієнтом адекватності платоспроможності $C_{a.s.} = 1.15$.

Встановлено, що вартість вітчизняних антимікробних та антивірусних препаратів зазвичай нижча порівняно з імпорнтними, за винятком деяких індійських препаратів та наголошено на важливості вітчизняного виробництва препаратів для зменшення залежності від імпорнтних закупівель особливо в умовах воєнного часу, коли традиційні ланцюги постачання можуть бути перервані у зв'язку з потенційними затримками та блокуванням кордону.

Результати досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Копак, Н.А., Василюк, С.В. (2023). Обґрунтування перспективності розроблення вітчизняних протигрибкових препаратів на підставі аналізу їх асортименту на фармацевтичному ринку України. *Сучасна медицина, фармація та психологічне здоров'я*, 2(11), 90-95.

2. Копак N. A, Vasyliuk S. V. (2024). Marketing research of the pharmaceutical market of Ukraine in the segment of antiviral drugs for systemic use. *The Odesa Medical Journal*, 1(186), 87-93.

3. Копак Н. А. Аналіз асортименту протигрибкових препаратів для системного застосування. *Актуальні проблеми розвитку галузевої економіки, менеджменту та логістики*: Матеріали X Науково-практичної internet-конференції з міжнародною участю, Харків, 10 листопада 2022. – 2022. – С. 258–260.

4. Копак, N. A., Vasylyuk, S. V. Research of the market of antiviral drugs in Ukraine: marketing aspect. «*Chemical and biopharmaceutical technologies: collection of scientific papers – 2023*»: Збірник праць VI Міжнародної науково-практичної конференції «KyivLvivPharma-2023. Фармацевтична технологія та фармакологія в забезпеченні активного довголіття», Львів, 18-20 листопада 2023 року.- 2023.-С. 221–224.

5. Копак Н. А., Василюк С. В. Обґрунтування необхідності розвитку вітчизняного виробництва антимікробних препаратів на підставі аналізу їх соціально-економічної доступності на фармацевтичному ринку України. «*Пріоритетні напрями розвитку науки, освіти, технологій та інноваційної діяльності в Україні*»: Збірник тез доповідей міжнародної науково-практичної конференції, Полтава, 12 квітня 2024 року. ЦФЕНД, 2024. 71 с. – 2024. – С. 45–46.

РОЗДІЛ 4

IN SILICO СКРИНІНГОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ S-ЕСТЕРІВ

4-АЦИЛАМІНОБЕНЗЕНТИОСУЛЬФОКИСЛОТ

4.1 Прогнозований скринінг біологічної активності та токсичності

Процес пошуку субстанцій з прогнозованим фармакологічним ефектом варто розпочати із встановлення їх «лікоподібних» властивостей, що може дозволити відкинути неперспективні субстанції та зосередитись на тих, що мають потенційну ефективність. Це допомагає зберегти час, ресурси і зусилля, зосереджуючи їх на вивченні лише потенційно перспективних лікарських засобів. Такий підхід сприяє більш швидкому прогресу в фармацевтичній науці та покращенню якості медичних продуктів, які потенційно можуть виходити на ринок.

В наших дослідження проведено оцінку параметрів лікоподібності відповідно до вимог які висувають правила Ліпінського (табл. 4.1). Розрахунки проводили за допомогою програмного забезпечення Molinspiration Cheminformatics [136].

Розрахунок $\log P$ визначається за допомогою процесу, який передбачає підсумовування обчислень на основі фрагментів і застосування коригувальних коефіцієнтів. Метод має високу стійкість і здатний обробляти практично всі органічні сполуки, а також більшість металоорганічних речовин. Площа молекулярної полярної поверхні визначається додаванням внесків окремих фрагментів. Враховуються N- та O- центровані полярні частини. Використання значень полярної площі поверхні продемонструвала чудову ефективність в прогнозуванні всмоктування ліків, включаючи всмоктування в кишечнику, біодоступність і проникнення через гематоенцефалічний бар'єр [137]. Молекулярний об'єм визначається шляхом обчислення суми внесків кожного фрагмента в фактичний тривимірний об'єм навчального набору, що складається приблизно з дванадцяти тисяч молекул. Кількість ротаційних зв'язків є основною топологічною величиною, яка кількісно визначає гнучкість молекули. Було

продемонстровано, що це чудовий показник того, якою мірою ліки можуть засвоюватися та використовуватися в організмі через пероральний прийом [182].

Результати розрахунку критеріїв лікоподібності S-естерів 4-ацетиламінобензентіосульфокилоти **1 a-o** та S-естерів 4-N-галогенациламінобензентіосульфокилот **2 a, b** і **3 f-g** подано в таблицях 4.1 та 4.2 відповідно.

Таблиця 4.1

Параметри лікоподібності для оцінки відповідності S-естерів 4-ацетиламінобензентіосульфокилоти вимогам правила Ліпінського

Сполука	Log P	Площа полярної поверхні, Å ²	Кількість неводневих атомів	Молекулярна маса	Кількість акцепторів водневого зв'язку (O та N атоми)	Кількість донорів водневих зв'язків (NH та OH групи)	К-сть ротаційних зв'язків	Молекулярний об'єм, Å ³
1a	0.96	63.24	15	245.32	4	1	3	198.11
1b	1.34	63.24	16	259.35	4	1	4	214.91
1c	1.52	63.24	17	271.36	4	1	4	225.53
1d	1.84	63.24	17	273.38	4	1	5	231.72
1e	1.70	63.24	17	273.38	4	1	4	231.50
1f	2.40	63.24	18	287.41	4	1	6	248.52
1g	2.21	63.24	18	287.41	4	1	5	248.30
1h	0.83	89.55	19	303.36	6	1	6	242.88
1i	0.93	83.47	19	323.82	5	2	6	253.53
1j	2.36	63.24	19	299.42	4	1	4	254.74
1k	2.87	63.24	20	313.44	4	1	4	271.55
1l	2.50	63.24	20	307.40	4	1	4	252.96
1m	3.18	63.24	21	341.84	4	1	4	266.50
1n	2.46	109.06	23	352.39	7	1	5	276.29
1o	2.41	109.06	23	352.39	7	1	5	276.29

Для досліджуваних сполук ми отримали молекулярну масу в діапазоні 245,32– 400,87, ліпофільність в діапазоні 0,83 – 4,01, акцептори водневих зв'язків 4

– 7. Усі сполуки, за виключенням сполуки **1i** мають 1 донор водню. Задовольняючи ці критерії, сполуки, швидше за все, матимуть характеристики, що сприяють пероральній біодоступності та ефективності, а це має вирішальне значення на ранніх стадіях одержання нових ліків [135].

Таблиця 4.2

Параметри лікоподібності для оцінки відповідності S-естерів 4-ацетиламінобензентіосульфокислоти вимогам правила Ліпінського

Сполука	Log P	Площа полярної поверхні, Å ²	Кількість неводневих атомів	Молекулярна маса	Кількість акцепторів водневого зв'язку	Кількість донорів водневих зв'язків (NH та OH групи)	К-сть ротаційних зв'язків	Молекулярний об'єм, Å ³
2a	1,85	63,24	18	299,30	4	1	4	212,85
2b	2.23	63.24	19	313.32	4	1	5	229.65
3a	1.80	63.24	17	293.80	4	1	5	228.69
3b	2.68	63.24	19	321.85	4	1	7	262.29
3c	2.54	63.24	19	321.85	4	1	6	262.08
3d	3.24	63.24	20	335.88	4	1	8	279.10
3e	3.33	63.24	22	355.87	4	1	6	283.54
3f	4.01	63.24	23	390.31	4	1	6	297.07
3g	3.29	109.06	25	400.87	7	1	7	306.87

Дотримання правил Ліпінського є вагомим індикатором потенціалу сполуки як кандидата на лікарський засіб, спрощуючи початковий процес скринінгу та підвищуючи ймовірність успішної розробки ліків. Відповідність наших сполук зазначеним вимогами прогнозує для них більш високу вірогідність хороших властивостей поглинання, розподілу, метаболізму та виведення (ADME), що може сприяти їх придатності як кандидатів для створення лікарських засобів.

Попередня оцінка токсичних властивостей речовини має важливе значення не лише у сфері пошуку лікарських засобів, але й для органів регулювання, таких як Європейське агентство лікарських засобів (EMA), Управління з контролю за

продуктами та лікарськими засобами США (FDA), а також агентства охорони довкілля, наприклад таких як Агентство охорони навколишнього середовища США (EPA) та Європейське агентство довкілля (EEA) [173]. Мета моделей *in silico* для оцінки токсичності полягає у доповненні існуючих методів *in vitro* для прогнозування токсичних ефектів хімічних речовин, що дозволяє скоротити час, потребу у використанні тварин для тестувань та витрати на це.

Токсичність хімічної речовини можна виміряти через такі кінцеві точки, як мутагенність, канцерогенність та багато інших. Вона також може бути оцінена кількісно, наприклад, за значеннями LD₅₀ (смертельна доза), та якісно, наприклад, бінарними показниками (активна чи неактивна) для певних типів клітин і аналізів або показниками, такими як цитотоксичність, імунотоксичність і гепатотоксичність [174].

Для прогнозування потенційних токсичностей, пов'язаних з хімічною структурою, користувач може ввести назву сполуки або вставити рядок SMILES (спрощена система введення молекулярних ліній) речовини. Платформа ProTox3 поділена на п'ять різних класифікаційних етапів: (1) гостра токсичність (модель оральної токсичності з шістьма різними класами токсичності); (2) органотоксичність (одна модель); (3) токсикологічні кінцеві точки (чотири моделі); (4) токсикологічні шляхи (12 моделей) та (5) цільові токсичні точки (15 моделей) [175].

Всі нові моделі прогнозування на платформі ProTox3 базуються на алгоритмах машинного навчання. Для побудови класифікаційних та прогнозних моделей гепатотоксичності, цитотоксичності, мутагенності та канцерогенності використовується алгоритм Random Forest (RF) [176].

У даному дослідженні ми зосередили увагу на оцінці кінцевих точок токсичності прогнозуючи для досліджуваних сполук летальну дозу LD₅₀ та класи токсичності, яких згідно глобальної гармонізованої системи класифікації та маркування хімічних речовин є шість [177]:

- Клас I: смертельно при проковтуванні ($LD_{50} \leq 5$)
- Клас II: смертельно при проковтуванні ($5 < LD_{50} \leq 50$)
- Клас III: токсично при проковтуванні ($50 < LD_{50} \leq 300$)

- Клас IV: шкідливо при проковтуванні ($300 < LD_{50} \leq 2000$)
- Клас V: ймовірно-шкідливо при проковтуванні ($2000 < LD_{50} \leq 5000$)
- Клас VI: не токсично ($LD_{50} > 5000$)

Результати прогнозу представлено на рисунку 4.1.

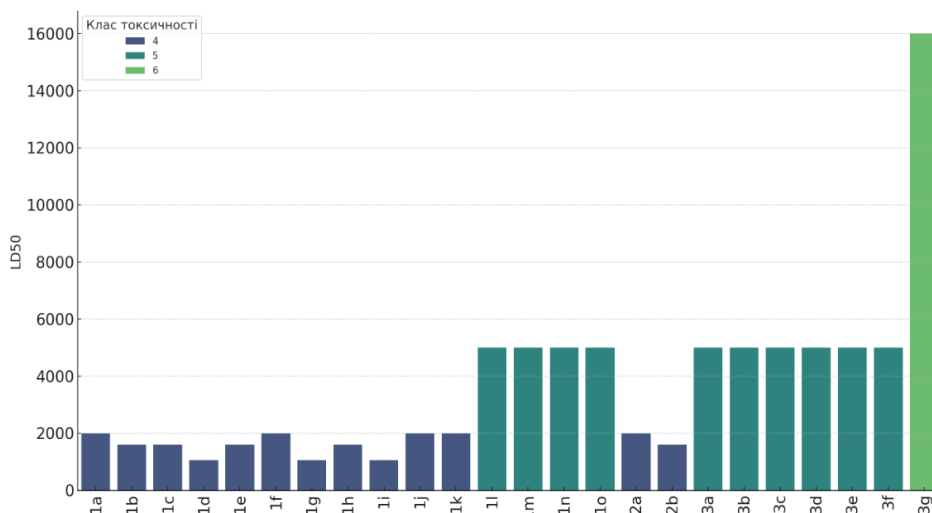


Рис. 4.1 Прогнозовані класи токсичності та значення LD_{50} для S-естерів 4-ацетиламінобензентіосульфокислот

Наведені на рисунку 4.1 дані свідчать, що сполуки **1a-k** з підгрупи S-R-4-ацетиламінобензенсульфонотіоатів та сполуки **2a,b** з підгрупи S-R-4-N-галогенаціламінобензенсульфонотіоатів показали прогнозовані показники LD_{50} в межах 1055-2000 мг/кг та належать до 4-ого класу токсичності. Сполуки **1l-o** з підгрупи S-R-4-ацетиламінобензенсульфонотіоатів та сполуки **3a-f** з підгрупи S-R-4-N-галогенаціламінобензенсульфонотіоатів виявили показники LD_{50} на рівні 5000 мг/кг та належать до 5-ого класу токсичності, а для сполука **3g** прогнозований показник LD_{50} становив 16000 мг/кг, що є значно більше від решти і ця сполука була віднесена до 6-ого класу токсичності – «не токсично».

Таким чином, результати прогнозу токсичності досліджуваних сполук показали, що вони є малотоксичними, або навіть як у випадку з **3g** нетоксичними. Це в свою чергу вказує на перспективність подальшого дослідження цих сполук з метою перетворення їх в подальшому на лікарські субстанції.

Враховуючи перспективність досліджуваних сполук з точки зору відповідності допустимим параметрам лікоподібності та токсичності, подальшим

нашим кроком стало дослідження спектру біологічної дії. Експериментальні дослідження біологічної активності, здебільшого, є тривалими та дорогавартісними. Уникнути такої ситуації може допомогти проведення первинного біологічного скринінгу методами *in silico*, зокрема, використовуючи передбачення біологічної активності за допомогою програм SuperPred та SwissTargetPrediction.

SuperPred – онлайн-інструмент для прогнозування метаболізму та токсичності хімічних речовин. Він використовує різні обчислювальні моделі для прогнозування потенційної активності хімічної сполуки в організмі. Ця програма використовує алгоритми машинного навчання, з використанням великого набору відомої інформації про метаболізм, щоб оцінити ймовірність виникнення різних метаболічних реакцій, таких як окислення, відновлення та гідроліз.

У ході наших досліджень за допомогою веб-сервісу SuperPred проведено скринінг біологічної активності усіх досліджуваних сполук з надією виявити серед них перспективних кандидатів у ліки проти вірусу COVID-19. Для зручності обробки результатів згрупували досліджувані сполуки на дві підгрупи S-R-4-ацетиламінобензенсульфонотіоатів **1a-o** та підгрупу S-R-4-N-галогенациламінобензенсульфонотіоатів **2 a, b** та **3 a-g**. Результати скринінгу сполук **1a-o** представлені у таблиці 4.3.

Таблиця 4.3

Прогнозування біологічної активності сполук **1a-o** з використанням ресурсу SuperPred

Сполука	Назва таргету	Індикатор захворювання	Ймовірність, %	Точність моделі, %
1	2	3	4	5
1a	CDK2/Cyclin A	Lymphoma [ICD-11:2A80-2A86]	89.23	91.38
	PI3-kinase p110-alpha/p85-alpha	Breast cancer [ICD-11: 2C60-2C65]	88.41	94.33
	Sodium channel protein type III alpha subunit	Angina pectoris [ICD-11: BA40]	86.79	96.9
	Adaptor-associated kinase	Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [ICD-11: 1D6Y]	73.96	83.1

1	2	3	4	5
1b	Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	Breast cancer [ICD-11: 2C60-2C65]	91.61	91.24
	PI3-kinase p110-alpha/p85-alpha	Follicular lymphoma [ICD-11: 2A80]	90.65	94.33
	Sodium channel protein type III alpha subunit	Angina pectoris [ICD-11: BA40]	87.86	96.9
	Adenosine A2b receptor	Herpes simplex virus infection [ICD-11: 1F00]	85.26	98.59
1c	CDK2/Cyclin A	Acute lymphoblastic leukemia [ICD-11: 2A85]	88.95	91.38
	PI3-kinase p110-alpha/p85-alpha	Breast cancer [ICD-11: 2C60-2C65]	88.37	94.33
	Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	Acute lymphoblastic leukemia [ICD-11: 2A85]	88.03	91.24
	Adenosine A2b receptor	Herpes simplex virus infection [ICD-11: 1F00]	79.3	98.59
1d	Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	Solid tumor/cancer [ICD-11: 2A00-2F9Z]	92.91	91.24
	PI3-kinase p110-alpha/p85-alpha	Breast cancer [ICD-11: 2C60-2C65]	91.09	94.33
	Adenosine A2b receptor	Solid tumor/cancer [ICD-11: 2A00-2F9Z]	88.72	98.59
	Adenosine A2b receptor	Herpes simplex virus infection [ICD-11: 1F00]	88.72	98.59
1e	PI3-kinase p110-alpha/p85-alpha	Breast cancer [ICD-11: 2C60-2C65]	88.14	94.33
	Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	Acute lymphoblastic leukemia [ICD-11: 2A85]	87.65	91.24
	G-protein coupled receptor 55	Attention deficit hyperactivity disorder [ICD-11: 6A05.Z]	87.41	78.15
	Adaptor-associated kinase	Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [ICD-11: 1D6Y]	79.85	83.1
1f	Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	Breast cancer [ICD-11: 2C60-2C65]	93.85	91.24
	PI3-kinase p110-alpha/p85-alpha	Breast cancer [ICD-11: 2C60-2C65]	91.38	94.33
	Sodium channel protein type III alpha subunit	Angina pectoris [ICD-11: BA40]	90.71	96.9
	Adenosine A2b receptor	Herpes simplex virus infection [ICD-11: 1F00]	87.68	98.59

Продовження таблиці 4.3

1	2	3	4	5
1g	Indoleamine 2,3-dioxygenase	Brain cancer [ICD-11: 2A00]	91.44	96.38
	Sodium channel protein type III alpha subunit	Angina pectoris [ICD-11: BA40]	89.14	96.9
	PI3-kinase p110-alpha/p85-alpha	Breast cancer [ICD-11: 2C60-2C65]	88.99	94.33
	Adenosine A2b receptor	Herpes simplex virus infection [ICD-11: 1F00]	88.36	98.59
1h	PI3-kinase p110-alpha/p85-alpha	Breast cancer [ICD-11: 2C60-2C65]	93.03	94.33
	Adenosine A2b receptor	Herpes simplex virus infection [ICD-11: 1F00]	91.55	98.59
	Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	Breast cancer [ICD-11: 2C60-2C65]	91.23	91.24
	Sodium channel protein type III alpha subunit	Angina pectoris [ICD-11: BA40]	87.4	96.9
1i	Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	Breast cancer [ICD-11: 2C60-2C65]	93.14	91.24
	Sodium channel protein type III alpha subunit	Angina pectoris [ICD-11: BA40]	89.89	96.9
	PI3-kinase p110-alpha/p85-alpha	Breast cancer [ICD-11: 2C60-2C65]	89.67	94.33
	Adaptor-associated kinase	Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [ICD-11: 1D6Y]	77.54	83.1
1j	Indoleamine 2,3-dioxygenase	Brain cancer [ICD-11: 2A00]	96.2	96.38
	PI3-kinase p110-alpha/p85-alpha	Breast cancer [ICD-11: 2C60-2C65]	90.42	94.33
	Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	Breast cancer [ICD-11: 2C60-2C65]	89	91.24
	Adaptor-associated kinase	Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [ICD-11: 1D6Y]	72.59	83.1
1k	Indoleamine 2,3-dioxygenase	Brain cancer [ICD-11: 2A00]	97.22	96.38
	PI3-kinase p110-alpha/p85-alpha	Breast cancer [ICD-11: 2C60-2C65]	90.42	94.33
	Cytochrome P450 3A4	Atopic dermatitis [ICD-11: EA80]	89.78	91.19
	Adaptor-associated kinase	Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [ICD-11: 1D6Y]	73.48	83.1

1	2	3	4	5
1l	Casein kinase II alpha/beta	Cholangiocarcinoma [ICD-11: 2C12.10]	82.67	99.23
	Cyclin-dependent kinase 5/CDK5 activator 1	Obesity [ICD-11: 5B81]	81.73	93.03
	Cytochrome P450 3A4	Atopic dermatitis [ICD-11: EA80]	80.61	91.19
	Adenosine A2b receptor	Herpes simplex virus infection [ICD-11: 1F00]	58.59	98.59
1m	Epoxide hydratase	Hypertension [ICD-11: BA00-BA04]	93.45	94.09
	Sodium channel protein type III alpha subunit	Angina pectoris [ICD-11: BA40]	91.22	96.9
	Cytochrome P450 3A4	Atopic dermatitis [ICD-11: EA80]	87.31	91.19
	Adenosine A2b receptor	Herpes simplex virus infection [ICD-11: 1F00]	72.95	98.59
1n	G-protein coupled receptor 55	Attention deficit hyperactivity disorder	92.85	78.15
	Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	Breast cancer [ICD-11: 2C60-2C65]	92.4	91.24
	Thromboxane A2 receptor	Allergic asthma [ICD-11: CA23.0]	91.67	92.62
	Adenosine A2b receptor	Herpes simplex virus infection [ICD-11: 1F00]	72.09	98.59
1o	Glutathione S-transferase Pi	Solid tumor/cancer [ICD-11: 2A00-2F9Z]	90.01	93.81
	CDK2/Cyclin A	Lymphoma [ICD-11: 2A80-2A86]	89.38	91.38
	Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	Breast cancer [ICD-11: 2C60-2C65]	88.28	91.24
	Adaptor-associated kinase	Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [ICD-11: 1D6Y]	60.78	83.1

Дані проведено скринінгу для сполук **1a-o** свідчать, що з дослідженої бібліотеки S-естерів 4-ацетиламінобензентіосульфокислот найбільш перспективними для пошуку препаратів, ефективних проти вірусу COVID-19, є: «**1e**» - S-(1-метилетил)4-(ацетиламіно)бензенсульфонотіоат з потенційною активністю 79,85 %, «**1i**» - S-(3-хлор-2-гідроксипропіл) 4-(ацетиламіно)бензенсульфонотіоат з активністю 77,54 % а також «**1a**» - S-метил 4-(ацетиламіно)бензенсульфонотіоат з активністю 73,95 %.

Варто зазначити, що в процесі нашого скринінгу були виявлені перспективні сполуки з протипухлинними властивостями. Наприклад, сполуки «1f» - S-бутил 4-(ацетиламіно)бензенсульфонотіоат, «1h» - S - метил-([4-(ацетиламіно) феніл]сульфоніл)сульфаніл)ацетат і «1i» - S-(3-хлор-2-гідроксипропіл) 4-(ацетиламіно)бензенсульфонотіоат показали потенційну активність проти мішеней, відповідальних за рак молочної залози. Сполуки «1k» - S-циклогексил 4-(ацетиламіно)бензенсульфонотіоат, «1j» - S-циклопентил-4-(ацетиламіно)бензенсульфонотіоат і «1g» - S-(2-метилпропіл)4-(ацетиламіно)бензенсульфонотіоат показали потенційну активність проти мішеней, відповідальних за рак мозку.

Результати скринінгу галогеновмісних тіосульфоестерів **2 a, b** та **3 a-g** подано у таблиці 4.4.

Таблиця 4.4

Прогнозування біологічної активності тіосульфоестерів 2 a, b та 3 a-g за допомогою ресурсу SuperPred

Сполука	Назва таргету	Індикатор захворювання	Ймовірність, %	Точність моделі, %
1	2	3	4	5
2a	Sodium channel protein type III alpha subunit	Angina pectoris [ICD-11: BA40]	90.71	96.9
	Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	Acute lymphoblastic leukaemia [ICD-11: 2A85]	86.49	91.24
	Adenosine A2b receptor	Herpes simplex virus infection [ICD-11: 1F00]	63.47	98.59
	Serine/threonine-protein kinase mTOR	Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [ICD-11: 1D6Y]	54.41	92.78
2b	Sodium channel protein type III alpha subunit	Angina pectoris [ICD-11: BA40]	90.66	96.9
	PI3-kinase p110-alpha/p85-alpha	Breast cancer [ICD-11: 2C60-2C65]	89.64	94.33
	Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	Breast cancer [ICD-11: 2C60-2C65]	89.01	91.24
	Epoxyde hydratase	Chronic obstructive pulmonary disease [ICD-11: CA22]	87.14	94.09

1	2	3	4	5
3a	PI3-kinase p110-alpha/p85-alpha	Breast cancer [ICD-11: 2C60-2C65]	87.68	94.33
	Adenosine A2b receptor	Herpes simplex virus infection [ICD-11: 1F00]	81.28	98.59
	CDK2/Cyclin A	Thymic cancer [ICD-11: 2C27]	80.51	91.38
	Serine/threonine-protein kinase mTOR	Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [ICD-11: 1D6Y]	56.31	92.78
3b	Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	Solid tumour/cancer [ICD-11: 2A00-2F9Z]	90.13	91.24
	Adenosine A2b receptor	Herpes simplex virus infection [ICD-11: 1F00]	90.06	98.59
	Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator	HIV-associated diarrhoea [ICD-11: 1A2Z]	58.76	95.71
	Adenosine A3 receptor	Hepatitis C virus infection [ICD-11: 1E51.1]	51.63	95.93
3c	Adenosine A2b receptor	Herpes simplex virus infection [ICD-11: 1F00]	85.67	98.59
	C-X-C chemokine receptor type 4	Human immunodeficiency virus infection [ICD-11: 1C62]	75.08	93.1
	Serine/threonine-protein kinase mTOR	Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [ICD-11: 1D6Y]	62.66	92.78
3d	Adenosine A2b receptor	Herpes simplex virus infection [ICD-11: 1F00]	89.1	98.59
	Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator	HIV-associated diarrhoea [ICD-11: 1A2Z]	62.38	95.71
	DNA topoisomerase I	Human immunodeficiency virus infection [ICD-11: 1C62]	61.53	97
	Serine/threonine-protein kinase mTOR	Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [ICD-11: 1D6Y]	52.64	92.78
3e	Glutathione S-transferase Pi	Solid tumour/cancer [ICD-11: 2A00-2F9Z]	86.41	93.81
	PI3-kinase p110-alpha/p85-alpha	Solid tumour/cancer [ICD-11: 2A00-2F9Z]	71.38	94.33
	Muscarinic acetylcholine receptor M5	Allergic rhinitis [ICD-11: CA08.0]	69.8	94.62

1	2	3	4	5
3f	Adenosine A2b receptor	Herpes simplex virus infection [ICD-11: 1F00]	85.76	98.59
	Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	Solid tumour/cancer [ICD-11: 2A00-2F9Z]	82.73	91.24
	Bromodomain-containing protein 2	Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [ICD-11: 1D6Y]	63.92	86.19
3g	PI3-kinase p110-alpha/p85-alpha	Breast cancer [ICD-11: 2C60-2C65]	89	94.33
	Adenosine A2b receptor	Herpes simplex virus infection [ICD-11: 1F00]	84.11	98.59
	Serine/threonine-protein kinase mTOR	Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [ICD-11: 1D6Y]	60.93	92.78

Результати скринінгу галогеновмісних тіосульфоестерів **2 a, b** та **3 a-g** за допомогою ресурсу SuperPred показали, що серед дослідженої бібліотеки S-R-4-N-галогенациламінобензенсульфонотіоатів сполуками з найвищим потенціалом для відкриття противірусних ліків, націлених на вірус COVID-19 є сполуки «**3f**» з потенційною активністю 63,92 %, «**3c**» з активністю 62,66 % і «**3g**» з активністю 60,93 % ідентифіковані як S-(4-хлорфеніл)-4-[(3-хлорпропаноїл)аміно]бензенсульфонотіоат, S-(1-метилетил)-4-[(3-хлорпропаноїл)аміно]бензенсульфонотіоат і S-(4-нітрофеніл)-4-[(3-хлорпропаноїл)аміно]бензенсульфонотіоат відповідно.

Крім того, було виявлено, що «**3b**» - S-пропіл 4-[(3-хлорпропаноїл)аміно]бензенсульфонотіоат і «**3d**» S-бутил-4-[(3-хлорпропаноїл)аміно]бензенсульфонотіоат виявляють противірусну активність проти вірусу простого герпесу з ймовірністю 90,06 % та 89,1 % відповідно.

Слід зазначити, що під час фази скринінгу було ідентифіковано декілька сполук із потенційними протираковими характеристиками. Сполуки «**2b**» - S-етил 4-[(трифторацетил)аміно]бензенсульфонотіоат і «**3a**» - S-метил 4-[(3-хлорпропаноїл)аміно]бензенсульфонотіоат, показали багатообіцяючу ефективність проти раку молочної залози з ймовірністю 89,64 % і 81,28 % відповідно.

У наших досліджень для віртуального скринінгу біологічної активності було також використано веб-сервіс SwissTargetPrediction, за допомогою якого ми спрогнозували біологічну активність тіосульфоестерів **1a-o**. Результати скринінгу представлено у таблиці 4.5.

Таблиця 4.5

Прогнозування біологічної активності тіосульфоестерів 1a-o за допомогою ресурсу SwissTargetPrediction

Сполука	Назва мішені	Клас мішені	Ймовірність,%
1	2	3	4
1a	Carbonic anhydrase XII	Lyase	4.66
	Carbonic anhydrase IX	Lyase	4.66
	Tyrosine-protein kinase JAK1	Kinase	4
1b	Tyrosine-protein kinase ABL	Kinase	6
	Adenosine A2b receptor	Family A G protein-coupled receptor	6
	Leukocyte common antigen	Enzyme	6
1c	Monoamine oxidase B	Oxidoreductase	4.66
	Tyrosine-protein kinase JAK1	Kinase	4.66
	Tyrosine-protein kinase JAK2	Kinase	4.66
1d	Phosphodiesterase 4B	Phosphodiesterase	4.66
	Epidermal growth factor receptor erbB1	Kinase	4.66
	Tyrosine-protein kinase JAK2	Kinase	4.66
1e	Cyclin-dependent kinase 5/CDK5 activator 1	Kinase	4.66
	Tyrosine-protein kinase ABL	Kinase	4.66
	Tyrosine-protein kinase JAK1	Kinase	4.66
1f	Arachidonate 5-lipoxygenase	Oxidoreductase	5.33
	Adenosine A1 receptor	Family A G protein-coupled receptor	5.33
	Adenosine A2a receptor	Family A G protein-coupled receptor	5.33
1g	Vitamin D receptor	Nuclear receptor	5.33
	Aryl hydrocarbon receptor	Transcription factor	5.33
	Pregnane X receptor	Nuclear receptor	5.33
1h	Metabotropic glutamate receptor 1	Family C G protein-coupled receptor	10.66
	Glutathione S-transferase Pi	Enzyme	10.66
	Adenosine A3 receptor	Family A G protein-coupled receptor	10.66

1	2	3	4
1i	-	-	-
	-	-	-
	-	-	-
1j	Phosphodiesterase 7A	Phosphodiesterase	10.66
	Androgen Receptor	Nuclear receptor	10.66
	Monoamine oxidase B	Oxidoreductase	10.66
1k	Tyrosine-protein kinase JAK2	Kinase	10
	Nicotinamide phosphoribosyl transferase	Enzyme	10
	Protein kinase C gamma	Kinase	10
1l	Monoamine oxidase A	Oxidoreductase	10
	Monoamine oxidase B	Oxidoreductase	10
	Bromodomain-containing protein 4	Reader	10
1m	Monoamine oxidase A	Oxidoreductase	9.33
	Monoamine oxidase B	Oxidoreductase	9.33
	Glycogen synthase kinase-3 beta	Kinase	9.33
1n	Cannabinoid receptor 1	Family A G protein-coupled receptor	10
	Monoamine oxidase A	Oxidoreductase	10
	Monoamine oxidase B	Oxidoreductase	10
1o	Cannabinoid receptor 1	Family A G protein-coupled receptor	10
	Monoamine oxidase A	Oxidoreductase	10
	Monoamine oxidase B	Oxidoreductase	10

У стовпці «ймовірність» таблиці 4.5 вказано ймовірність того, що даний білок буде справжньою мішенню [140]. На жаль, результати скринінгу досліджуваних сполук у SwissTargetPrediction дали несподівано низькі ймовірності зв'язування з цільовими білками. Найкращі результати виявлено у сполук **1h**, **1j**, **1o**, **1k**, **1l**, **1n**.

Наприклад, сполука **1j** показала високу ймовірність зв'язування з наступними мішенями: фосфодіестераза 7A, андрогенний рецептор (AR), моноаміноксидаза B. Інгібітори фосфодіестерази 7A показали ефективність у лікуванні захворювань, таких як розлади центральної нервової системи та астма [179]. AR відіграє значну роль у патогенезі раку молочної залози, впливаючи як на позитивні, так і на негативні клітини раку молочної залози, і націлювання на AR

разом з іншими сигнальними шляхами є перспективним для розробки нових стратегій лікування, включаючи комбінації зі стандартними терапіями догляду [180]. Інгібування моноаміноксидази В показало антидепресивну дію [181].

Як бачимо, результати, отримані програмою SwissTargetPrediction, сильно відрізняються від попередньої програми SuperPred. За її результатами, досліджувані сполуки можна віднести до сполук з низькою активністю, тому було прийнято рішення не проводити скринінг решти сполук з її використанням, однак, попри все, SwissTargetPrediction все ж дозволив виділити деякі потенційні біологічні активності, які не були виявлені сервісом SuperPred.

4.2 Оптимізація молекул лігандів та мішеней для докінгових досліджень

Серед різноманітних методів, що використовуються в хемоінформатиці, молекулярний докінг виділяється як один із найбільш інформативних і надійних. Ця техніка стає все більш важливою, особливо враховуючи останні досягнення в цій галузі. База даних білкових структур, яка є важливим ресурсом для молекулярного докінгу, суттєво зросла. Нещодавно вона перевищила значення у 100 тис. структур, занесених у каталог. Якщо ми врахуємо, що людське тіло потенційно має до 500 тис. таких структур, масштаб і актуальність цієї бази даних стають очевидними. Маючи під рукою це обширне сховище, використання докінгу для визначення ступеня зв'язування ліганду з рецептором стало поступово точнішим і надійнішим.

Молекулярний докінг відіграє фундаментальну роль у взаємодії лікарської сполуки з організмом, він важливий для оцінки того, як ліганд або молекула ліків взаємодіє зі своєю мішенню, рецептором. Точні прогнози цих взаємодій мають вирішальне значення для розробки ефективних ліків.

Однак важливо зазначити, що молекулярний докінг не враховує інші важливі фази життєвого циклу препарату в організмі. Він не враховує такі аспекти, як всмоктування препарату в кров, його метаболізм або перетворення в організмі, його подальше виведення або потенційну токсичність. Незважаючи на те, що ці етапи

не охоплюються, молекулярний докінг залишається незамінним. Причина цього полягає в його вирішальній ролі. Хоча всі вищезазначені процеси є критично важливими частинами шляху ліків в організмі, саме фактичне зв'язування ліганду з рецептором запускає фізіологічну реакцію – кінцеву мету введення препарату. Завдяки точному передбаченню цього зв'язування молекулярний докінг значно сприяє нашому розумінню того, як і чому діє препарат. Тому роль молекулярного докінгу в розробці та тестуванні нових ліків стає все більш важливою у світі медичної хімії [178].

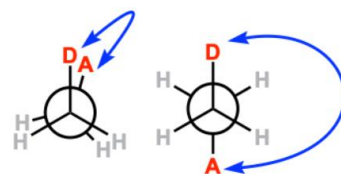
Початковим етапом реалізації докінгових досліджень є оптимізація молекул лігандів та мішеней.



Розтягнення зв'язків

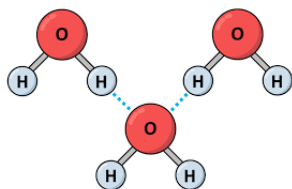


Деформаційні кути

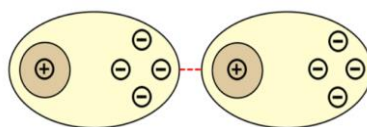


Торсійні кути

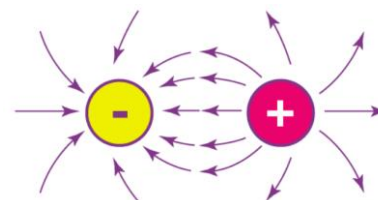
$$\begin{aligned}
 V_{\text{загальне}} = & \sum_{\text{розтягнення зв'язків}} K_b (r - r_0)^2 + \sum_{\text{деформаційних кутів}} K_\theta (r - r_\theta)^2 \\
 & + \sum_{\text{торсійних кутів}} K_\phi [1 + \cos(\eta\phi - \gamma)] \\
 & + \sum_{\text{водневі зв'язки}} \left(\frac{C_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{D_{ij}}{r_{ij}^{10}} \right) \\
 & + \sum_{\text{пари } i,j \text{ ван дер Ваальса}} \left(\frac{A_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{r_{ij}^6} \right) + \sum_{\text{електростатичні пари } i,j} \frac{q_i q_j}{\epsilon r_{ij}}
 \end{aligned}$$



Водневі зв'язки



Сили ван дер Ваальса



Електростатичний потенціал

Рис. 4.2 Загальна формула силового поля молекули

Для досягнення мінімізації енергії в рамках дослідження було застосовано програмне забезпечення ArgusLab. Цей інструмент вибрано з метою забезпечення ефективної оптимізації структур молекул шляхом визначення їхніх енергетично найвигідніших конформацій (рис. 4.2). ArgusLab, завдяки своїм розширеним можливостям у сфері молекулярного моделювання, дозволяє виконувати точні розрахунки валентних взаємодій та геометричних параметрів, що в кінцевому результаті сприяє підвищенню точності та надійності наукових результатів [183].

Молекулярне моделювання та комп'ютерний дизайн лігандів (CADD) – це потужні інструменти у сучасній фармацевтичній промисловості, які дозволяють прискорити процес відкриття нових лікарських засобів. Вони дозволяють вивчати взаємодію між біомолекулами та лігандами у віртуальному середовищі, що зменшує необхідність в проведенні складних експериментів. Зокрема, ці методи дозволяють швидше та ефективніше проаналізувати тисячі сполук на предмет їх потенційної активності в якості лікарських засобів, що робить їх незамінними у відборі потенційних препаратів для подальших клінічних досліджень.

Основна мета в проблемі молекулярного докінгу полягає у визначенні оптимізованої конформації між лігандом (L) та рецептором (R), що призводить до мінімальної енергії зв'язування. Взаємодія між лігандом і рецептором оцінюється за допомогою енергетичної функції, яка розраховується через три компоненти, що відображають ступені свободи:

$$E_{inter} = Q_{bound}^{R-L} + Q_{unbound}^{R-L}$$

(1) трансляція молекули ліганду, що включає значення трьох осей (x, y, z) у просторі декартових координат;

$$Q = W_{vdw} + \sum_{i,j} \left(\frac{A_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{r_{ij}^6} \right) + W_{hbond} \sum_{i,j} E(t) \left(\frac{C_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{D_{ij}}{r_{ij}^{10}} \right) + W_{elec} \sum_{i,j} \frac{q_i q_j}{\varepsilon(r_{ij}) r_{ij}} + W_{sol} \sum_{i,j} (S_i V_j + S_j V_i) e^{(-r_{ij}^2/2\sigma^2)}$$

(2) орієнтація ліганду, моделювання якої виконується за допомогою кватерніона з чотирма змінними, включаючи кут нахилу (θ);

$$RMSD_{ab} = \max(RMSD'_{ab}, RMSD'_{ba}), \text{ with } RMSD'_{ab} = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_i \frac{\min_j}{j} r_{ij}^2}$$

(3) гнучкість, представлена вільним обертанням крутних (дієдральних) кутів ліганду та бічних ланцюгів рецептора. Кожне рішення проблеми для AutoDock та jMetal (інструменти, які ми використовували) кодується вектором з $7 + n$ дійсними змінними, де перші три значення відповідають трансляції ліганду, наступні чотири – орієнтації ліганду та/або макромолекули, а решта n значень – дієдральним кутам кручення ліганду. Крім того, для швидкої оцінки енергетичних конформацій впроваджено методологію, засновану на сітці. Енергетична взаємодія розраховується та призначається кожній точці сітки та оцінюється для отримання енергії певної пози ліганду.

4.3 Докінгові дослідження S-естерів 4-ациламінобензентіосульфокислот

Докінгові дослідження дозволяють визначити молекулярні взаємодії між біомолекулами та спрогнозувати їхню активність, що має велике значення у біохімічних дослідженнях та фармацевтичній промисловості. В даній роботі ми зосередилися на підборі лігандів, які найбільш ефективно взаємодіють з досліджуваним білком, шляхом послідовного перебору потенційних кандидатів з бібліотеки S-естерів 4-ациламінобензентіосульфокислот.

В рамках проведення віртуального скринінгу біологічної активності тіосульфоестерів нами було використано молекулярний докінг для дослідження бібліотеки S-естерів 4-ацетиламінобензентіосульфокислоти як потенційних антивірусних субстанцій по відношенню до вірусів грипу (H1N1) та COVID-19.

Вибір свинячого грипу (H1N1) і COVID-19 як об'єктів для докінг-досліджень мотивований їхнім значним впливом на глобальне здоров'я. Цей вибір підкреслюється гострою потребою зрозуміти молекулярну взаємодію цих вірусів із сполуками, прокладаючи шлях до розробки та відкриття цільових ліків. І свинячий грип (H1N1), і COVID-19 є зоонозними хворобами, здатними швидко поширюватися серед людей і спричиняти глобальні пандемії. Ці віруси

демонструють високий рівень передачі, що робить їх серйозною проблемою для системи охорони здоров'я, потенційно призводячи до широкого поширення інфекцій і серйозних ускладнень. Свинячий грип (H1N1) і COVID-19 можуть призвести до важких респіраторних захворювань, госпіталізацій і, в деяких випадках, до летальних випадків.

Докінгові дослідження з метою пошуку субстанцій дієвих щодо COVID-19 проводили на головній протеазі COVID-19 у комплексі з інгібітором N3 – 6lu7 (рис 4.3). 6lu7 — це специфічна структура основної протеази SARS-CoV-2 (Mpro), яка відіграє вирішальну роль у життєвому циклі вірусу. Таким чином, він став ключовою мішенню для потенційних зусиль щодо розробки ліків проти COVID-19. Ця протеаза необхідна для обробки поліпротеїнів, які транслюються з вірусної РНК.

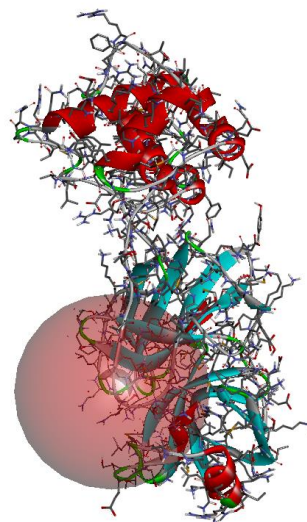
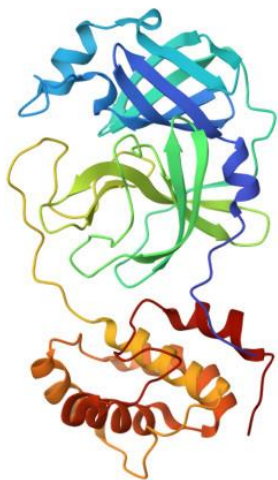


Рис. 4.3 Структура білка 6lu7 отримано з RSCB Protein Data Bank Рис.4.4 Області зв'язування білка 6lu7

Структура білка складається з трьох доменів. Домени I і II обидва складаються з шестиниткових антипаралельних бета-стволів. Каталітична діада Cys-His розташована в щілині між цими двома доменами. Домен III, який складається з п'яти альфа-спіралей, з'єднаний з доменом II петлею. Цей домен відповідає за димеризацію, важливий процес для функції протеази.

Активний центр, де відбувається зв'язування інгібітора, розташований у щілині між доменами I і II і містить каталітичну діаду (His41 і Cys145) (рис.4.4.). Кишеня для зв'язування субстрату є досить неглибокою та доступною для розчинника, і вона віддає перевагу субстратам із невеликим залишком.

У структурі 6lu7 ковалентний інгібітор (N3) знаходиться в активному центрі, що забезпечує ключову взаємодію з протеазою. Інгібітор N3 утворює ковалентний зв'язок з атомом сірки Cys145. Він також утворює водневі зв'язки з каталітичним залишком His41, а також з Gly143, Ser144 і Cys145, що є чудовим прикладом потенційних ключових взаємодій для розробки інгібіторів протеази [181].

Процес приготування білкової мішені проводили за допомогою програми Autodock Tools [187, 188]. Структуру білка було оптимізовано додаванням полярних молекул водню, видаленням молекул води та додаванням зарядів Колмана. Заряди Колмана, названі на честь Пола Колмана, часто додають до атомів у молекулі, щоб врахувати електростатичний потенціал молекули. Це важливо, тому що в біохімічних взаємодіях, наприклад між лікарським засобом і його цільовим рецептором, електростатичний потенціал може значною мірою впливати на ймовірність і силу взаємодії. Встановлення активних зон білкового рецептора, а також візуалізацію кінцевих результатів проводили за допомогою програми BIOVIA Discovery Studio [141].

Підсумовуючі результати докінгових досліджень активності S-R-4-ацетил-амінобензенсульфонотіоатів **1 a-o** щодо до вірусу COVID-19 подано в таблиці 4.6.

Таблиця 4.6

Результати підсумкової функції Gscore (афінності) проведених досліджень S-R-4-ацетиламінобензенсульфонотіоатів проти COVID-19 націлених на 6lu7.

Сполука	Оригінальний ліганд (Інгібітор N3)	1a	1b	1c	1d	1e	1f	1g	1h	1i	1j	1k	1l	1m	1n	1o
Афінність (kcal/mol)	-6.8	-5.4	-5.2	-5.8	-5.6	-5.5	-5.5	-5.2	-5.8	-6.0	-6.0	-6.5	-6.0	-6.3	-6.6	-7.0

Аналізуючи отримані результати (табл 4.6), простежуємо, що серед сполук **1 а-о** сполука «**о**» - S-(2-нітрофеніл)-4-(ацетиламіно)бензенсульфонотіоат – показала найкращий рівень зв'язування з активним центром основної протеази blu7. За афінністю (сила взаємодії між молекулами) це -7,0 ккал/моль, що відповідає високому рівню зв'язування, навіть вищому, ніж у описаного ліганду (інгібітор N3) [181]. Візуалізацію розміщення S-(2-нітрофеніл)-4-(ацетиламіно)бензенсульфонотіоату в активній зоні зв'язування білка blu7 представлено на рисунках 4.5 та 4.6.

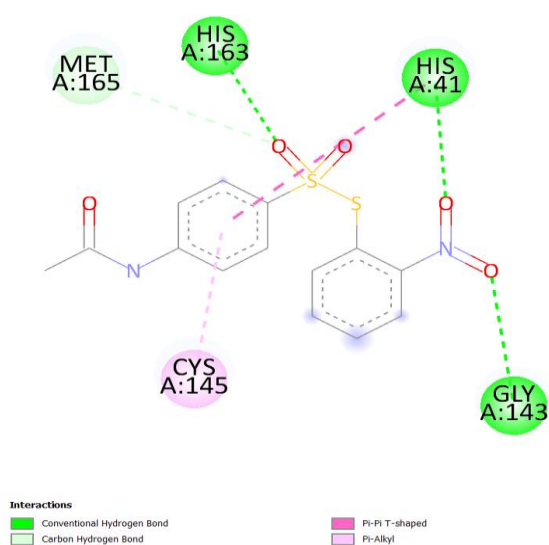


Рис. 4.4 2D візуалізація розміщення S-(2-нітрофеніл)-4-(ацетиламіно)-бензенсульфонотіоату в активній зоні зв'язування білка blu7

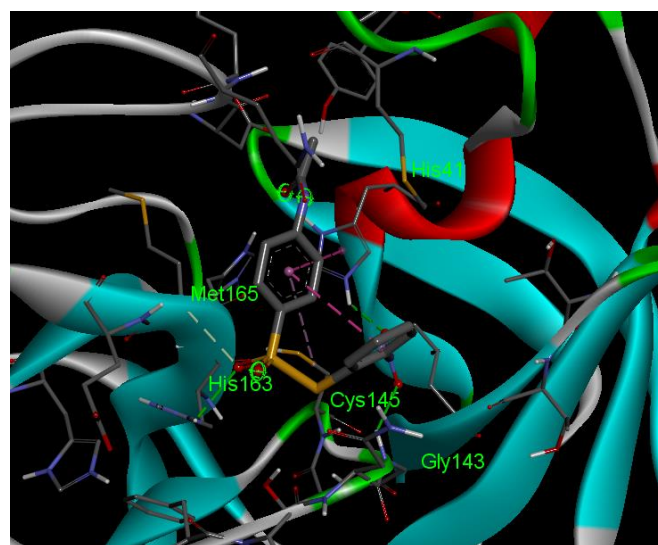


Рис. 4.5 3D візуалізація розміщення S-(2-нітрофеніл)-4-(ацетиламіно)-бензенсульфонотіоату в активній зоні зв'язування білка blu7

Як показано на з рисунках 4.4. та 4.5 нітрофенільний фрагмент утримується в активному центрі звичайними водневими зв'язками GLY A:143, HIS A:41. Сульфогрупа зв'язується з HIS A:163 через звичайний водневий зв'язок і з MET A:165 через вуглецевий водневий зв'язок. Бензеновий фрагмент сполуки **1 о** утримується в активному центрі білка blu7 через T-подібний зв'язок Pi-Pi та Pi-алкільний зв'язок.

Докінг-аналіз дієвості тіосульфоестерів **1 а-о** щодо вірусу грипу проводили з

гемаглютиніном (ГА) вірусу грипу А свинячого походження (H1N1)-2009 (рис. 4.6, 4.7) і лігандом NAG (2-ацетамідо-2-дезоксид-β-D-глюкопіраноза) [191].



Рис 4.6. Структура білка 3al4
отримано з RCSB Protein Data

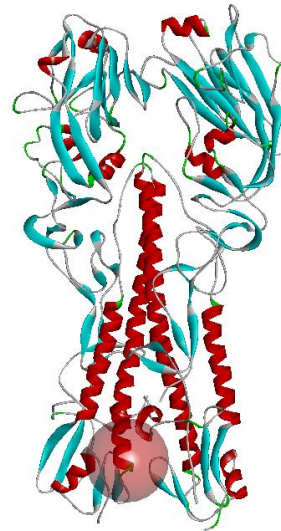


Рис. 4.7. Области зв'язування білка
3al4

Bank

Як і всі віруси з оболонкою, проникнення вірусів грипу включає кілька етапів інфікування клітини-господаря. Важливу роль у цьому процесі відіграє білок гемаглютинін (ГА) — тримерний глікопротеїн, який присутній у кількох копіях у мембранній оболонці вірусу грипу. ГА містить злитий пептид, сайт зв'язування рецептора, метастабільний структурний мотив і трансмембранний домен. Першим кроком проникнення вірусу грипу є розпізнавання рецепторної молекули клітини-хазяїна, кінцевої α -сіалової кислоти, за допомогою ГА. Це багатовалентне приєднання множинними копіями тримерного ГА викликає ендцитоз вірусу грипу, який міститься в ендосомі. Вірус, захоплений ендосомами, рухається односпрямованим шляхом до ядра. У цьому місці внутрішній рН ендосоми стає кислим, що викликає різку конформаційну зміну ГА для вставки злитого пептиду в мембрану хазяїна, індукції зіставлення двох мембран і формування пори злиття, що дозволяє звільнити сегменти геному вірусу грипу. ГА відіграє ключову роль у всьому шляху входу. Інгібітори проникнення вірусу є потенційно ефективними протівірусними препаратами вірусів грипу [189].

Підсумовуючі результати докінгових досліджень активності S-R-4-ацетил-амінобензенсульфонотіоатів **1 a-o** щодо свинячого грипу (H1N1) подано в таблиці 4.7.

Таблиця 4.7

Результати підсумкової функції Gscore (афінності) проведених досліджень S-R-4-ацетиламінобензенсульфонотіоатів проти свинячого грипу (H1N1) націлених на 3a14

Сполука	Оригінальний ліганд (NAG)	1a	1b	1c	1d	1e	1f	1g	1h	1i	1j	1k	1l	1m	1n	1o
Афінність (kcal/mol)	-5.1	-5.0	-5.0	-5.1	-6.6	-7.0	-4.8	-4.9	-5.1	-5.0	-5.5	-5.5	-5.2	-5.4	-6.7	-6.4

Отримані результати (табл 4.7) свідчать, що серед сполук **1 a-o** найкращий рівень зв'язування з активним центром білка 3a14 проявила сполука «**n**» - S-(4-нітрофеніл)-4-(ацетиламіно)бензенсульфонотіоат, що є вищим ніж для нативного ліганду: -5,1 ккал/моль.

Таким чином, проведені докінгові дослідження S-R-4-ацетил-амінобензенсульфонотіоатів **1 a-o** дозволили виокремити серед них сполуки-лідери – S-(4-нітрофеніл)- та S-(2-нітрофеніл)-4-(ацетиламіно)бензенсульфонотіоати, перспективні для проведення подальших експериментальних досліджень щодо можливості їх використання як ефективних препаратів для лікування свинячого грипу (H1N1) і COVID-19.

Наявність галогену може значно змінювати фізико-хімічні властивості сполук, що відкриває широкі можливості для створення нових лікарських засобів та біологічно активних речовин.

У дослідженні молекулярного докінгу галогеновмісних тіосульфоестерів **2 a, b** та **3 a-g**, взаємодії ліганд-білок досліджували аналогічно з білками 6lu7 [190] і 3a14 [191], використовуючи функцію оцінки та конформаційний пошук швидкої оптимізації градієнта. Згодом підготовлені молекули ліганду піддавали моделюванню докінгу за допомогою програмного забезпечення AutoDock Vina. Вибрані параметри стикування включали кубічний сайт зв'язування з розмірами 30

$\times 30 \times 30$ Å. Для білка 3AL4 центр зв'язування був зосереджений у координатах (center_x = -74,693952, center_y = -79,661667, center_z = -11,728837), тоді як для білка 6LU7 він був зосереджений у координатах (center_x = -10,729204, center_y = 12,417653, center_z = 68,816122). Процес підготовки білкової мішені включав додавання полярних атомів водню, видалення молекул води та включення зарядів Колмана для оптимізації білкових структур для точної оцінки молекулярного докінгу, як детально описано в методології [192]. Полярні атоми водню зазвичай беруть участь у водневих зв'язках, що призводить до диполь-дипольних та інших слабких міжмолекулярних взаємодій. Навпаки, неполярні водні беруть участь у Ван-дер-Ваальсових взаємодіях, які мають відносно обмежений вплив. Важливість цього явища полягає в його зв'язку з біологічними взаємодіями, а саме тими, що включають ліки та його цільовий рецептор. У таких взаємодіях електростатичний потенціал відіграє вирішальну роль у визначенні ймовірності та інтенсивності контакту [193]. Для створення зон активного зв'язування білкового рецептора та візуалізації кінцевих результатів використовували програму BIOVIA Discovery Studio [141].

Докінг-аналіз проводили на первинній протеазі COVID-19 у поєднанні з інгібітором N3 [190] і гемаглютиніном (ГА) вірусу свинячого грипу типу А (H1N1)-2009 з лігандом NAG (2-ацетамідо-2-дезоксид- бета-D-глюкопіраноза) [191]. blu7 являє собою чітку конформацію основної протеази (M_{pro}) вірусу SARS-CoV-2, яка має важливе значення в життєвому циклі вірусу, оскільки протеаза відіграє вирішальну роль у ферментативному розщепленні поліпротеїнів, синтезованих із вірусної РНК. Гемаглютинін (ГА) пов'язаний з повітряно-крапельним шляхом передачі вірусів грипу А [194].

Підсумовуючі результати докінгових досліджень активності S-R-N-4-галогенациламінобензенсульфонотіоатів **2 a**, **b** та **3 a-g** щодо до свинячого грипу (H1N1) подано в таблиці 4.7.

Результати підсумкової функції Gscore (афінності) докінгових досліджень сполук 2 а, b та 3 а-g проти свинячого грипу (H1N1) мішень 3a14.

Сполука	NAG ліганд	2a	2b	3a	3b	3c	3d	3e	3f	3g
Афінність (kcal/mol)	-5.1	-5.2	-5.3	-4.9	-5.1	-5.1	-5.1	-5.3	-5.4	-5.6

Результати скринінгу біологічної активності тіосульфоестерів **2a-2b** і **3a-3g** за допомогою молекулярного докінгу свідчать про перспективність їх як антивірусних субстанцій проти мішені вірусу свинячого грипу (H1N1). Найбільш перспективним виявилась сполука «**3g**» - S-(4-нітрофеніл)-4-[(3-хлорпропаноіл)-аміно]бензенсульфотіоат. Значення афінності для цієї сполуки було на рівні - 5,6 ккал/моль, що є вищим ніж для нативного ліганду: -5,1 ккал/моль (табл. 4.7).

2D та 3D візуалізації взаємодії нативного ліганду з цільовим білком 3a14 та взаємодії сполуки **3g** з цільовим білком 3a14 представлено на рисунках 4.8 та 4.9 відповідно.

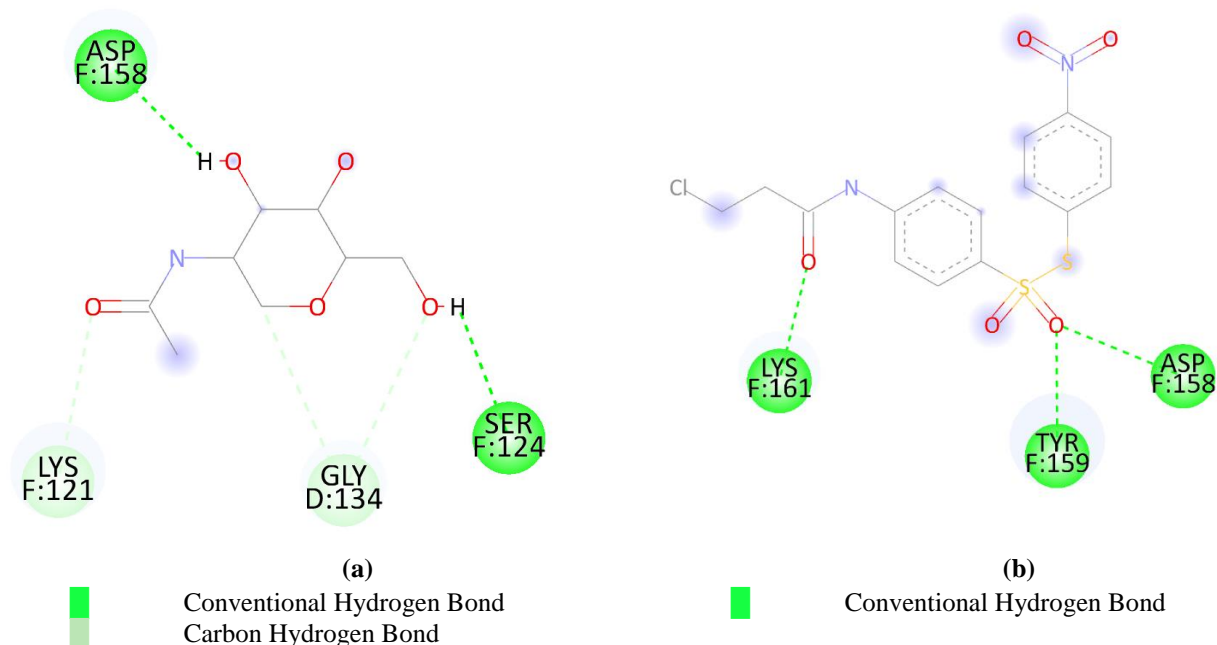


Рис. 4.8 2D візуалізація (a) взаємодії нативного ліганду з цільовим білком 3a14; (b) взаємодія 3g з цільовим білком 3a14.

Сульфогрупа встановила зв'язок з ASP F:158 і TYR F:159 через звичайні водневі зв'язки. LYS F:161 також утримує 3-хлорпропіонільний фрагмент через звичайні водневі зв'язки рис. 4.8, 4.9.

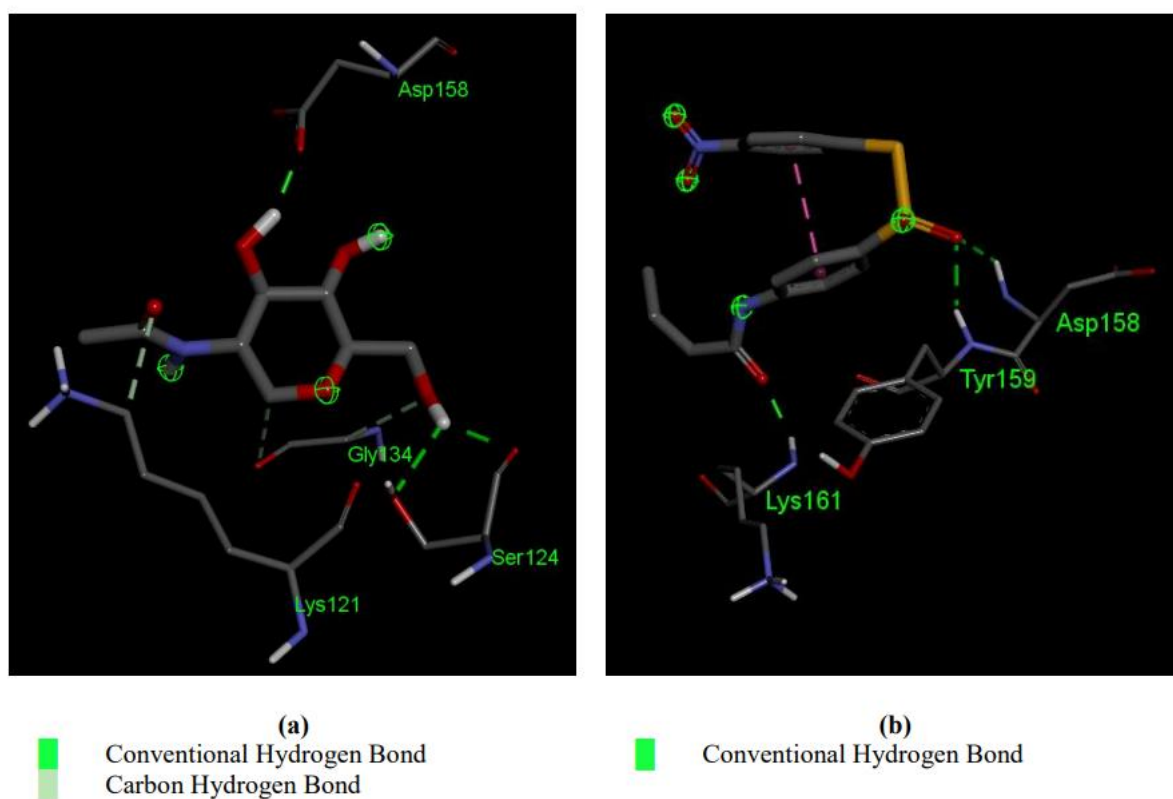


Рис. 4.9 3D візуалізація (a) взаємодії нативного ліганду з цільовим білком 3a14; (b) взаємодія 3g з цільовим білком 3a14.

Підсумовуючі результати докінгових досліджень активності S-R-N-4-галогенациламінобензенсульфонотіоатів **2 a, b** та **3 a-g** проти COVID-19 націлених на біл7 подано в таблиці 4.9.

Таблиця 4.9

Результати підсумкової функції Gscore (афінності) докінгових досліджень сполук 2 a, b та 3 a-g проти COVID-19 націлених на біл7

Сполука	Інгібітор N3	2a	2b	3a	3b	3c	3d	3e	3f	3g
Афінність (kcal/mol)	-5.9	-6.3	-6.2	-5.3	-5.7	-5.4	-5.7	-5.6	-6.0	-6.3

Результати скринінгу біологічної активності тіосульфоефірів **2 a, b** та **3 a-g** за

допомогою молекулярного докінгу свідчать про їх перспективність як потенційних антивірусних препаратів проти COVID-19. Зокрема, в цьому плані досліджень привернули до себе увагу сполука **2a** - S-метил-4-[трифлюороацетил)аміно]-бензенсульфонотіоат, а також **3g**. Значення афінності для них було спрогнозовано на рівні -6,3 ккал/моль, що було вище, ніж для нативного ліганду: -5,9 ккал/моль (табл. 4.9).

2D та 3D візуалізації взаємодії нативного ліганду з цільовим білком blu7 представлено на рисунку 4.10, а 2D та 3D візуалізації та взаємодії тіосульфоестерів **2a** та **3g** з цільовим білком blu7 представлено на рисунках 4.11 та 4.12 відповідно.

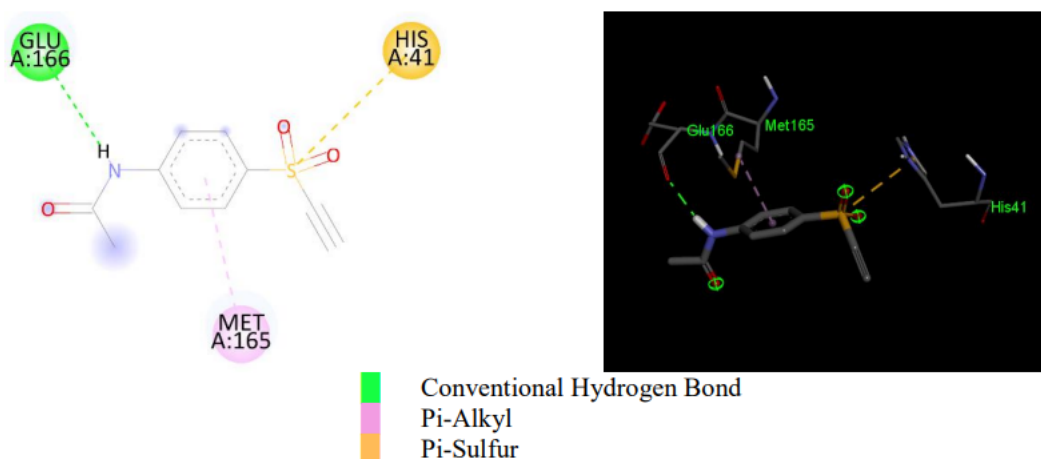


Рис. 4.10 2D та 3D візуалізації взаємодії нативного ліганду з цільовим білком blu7.

Нітрофенільний фрагмент «**3g**» утримується в активному центрі звичайними водневими зв'язками, зв'язками Pi-Sigma з THR A:25. Нітрофенільний фрагмент також утримується в активному центрі зв'язками Pi-Sulfur з MET A:49. Сульфогрупа зв'язується з SER A:144, CYS A:145 і з HIS A:41 через звичайні водневі зв'язки. CYS A:145 також утримує бензольний фрагмент через алкільний зв'язок. 3-хлорпропанамідний фрагмент тіосульфоестеру утримується в активному центрі білка blu7 за допомогою донорно-донорного зв'язку з GLU A:166. Пропільний фрагмент утримується Pi-алкільним зв'язком з MET A:165 (рис. 4.11 b).

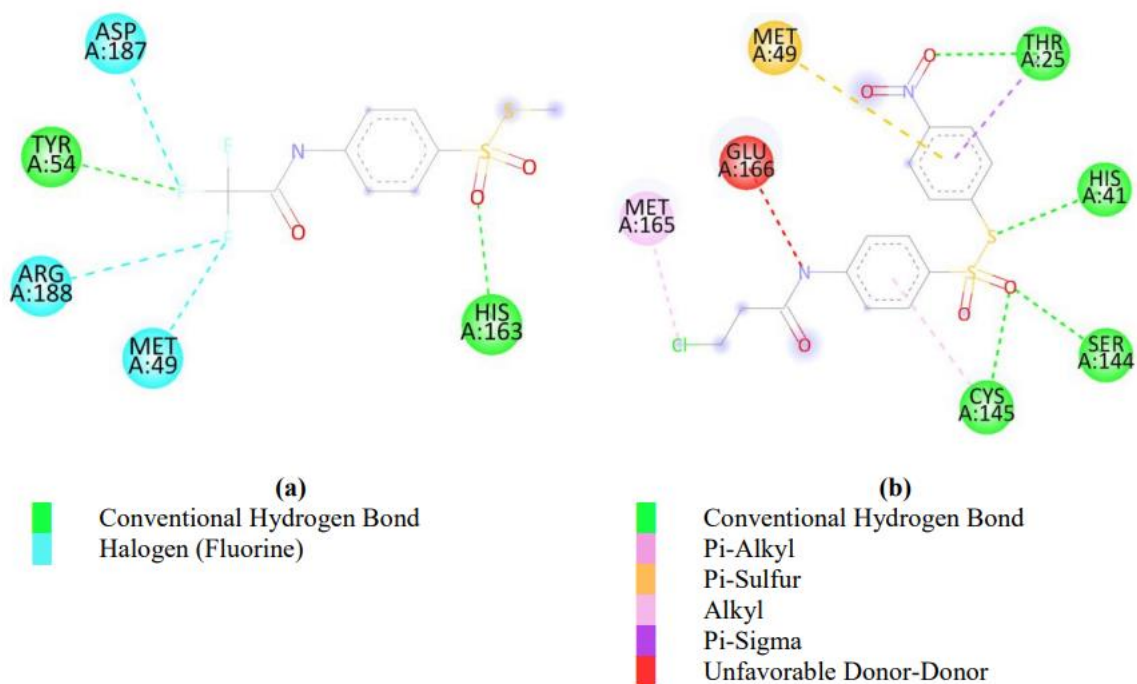


Рисунок 4.11 2D візуалізація (а) взаємодії **2a** з цільовим білком 6lu7; (б) взаємодія **3g** з цільовим білком 6lu7.

Сульфогрупа «**2a**» утримується в активному центрі звичайними водневими зв'язками з HIS A:163. Група фтору встановила зв'язок із TYR A:54 через звичайні водневі зв'язки. Вона також має зв'язки фтору з ASP A:187, ARG A:188 і MET A:49 (рис. 4.11 а). Сульфогрупа утримується в активному центрі через зв'язок Pi-Sulfur з HIS A:41. 4-амінобензол-1-тіоловий фрагмент утримується Pi-алкільними зв'язками з MET A:165. Також оригінальний ліганд утримується звичайним водневим зв'язком з GLU A:166.

задовольняють критерії лікоподібності та швидше за все, матимуть характеристики, що будуть сприяти їх пероральній біодоступності та ефективності.

Спрогнозовано, що об'єкти досліджень малотоксичні або навіть як у випадку з S-(4-нітрофеніл)-4-[(3-хлорпропаноїл)-аміно]бензен-сульфонотіоатом **3g** – нетоксичні.

Виявлено, що деякі сполуки, такі наприклад як **1f** - S-бутил 4-(ацетиламіно)бензенсульфонотіоат, **1h** - S - метил-([4-(ацетиламіно)феніл]сульфоніл)сульфаніл)ацетат, **1** - S-(3-хлор-2-гідроксипропіл) 4-(ацетиламіно)бензен-сульфонотіоат, **2b** - S-етил 4-[(трифлуорацетил)аміно]бензенсульфонотіоат і **3a** - S-метил 4-[(3-хлорпропаноїл)аміно]бензенсульфонотіоат, продемонстрували значну антиракову активність, зокрема проти мішеней раку грудей, з ймовірністю активності в межах 81-93 %. Ці результати підкреслюють широкий терапевтичний потенціал досліджуваних сполук, що виходить за межі їхніх противірусних застосувань.

Грунтуючись на проведеному прогнозуванні лікоподібних параметрів, біологічної активності, токсичності, а також на оцінці афінності до потенційних біологічних мішеней відібрано перспективні об'єкти для спрямованого синтезу як потенційні антивірусні агенти для лікування свинячого грипу (H1N1) і COVID-19, а саме S-(4-нітрофеніл)- та S-(2-нітрофеніл)-4-(ацетиламіно)бензенсульфонотіоати.

Результати досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Копак, N. A. (2023). Searching of biological activity of S-esters 4-acetylamino-benzenethiosulfoacid using methods of chemoinformatics. *Chemistry, Technology and Application of Substances*, 6(2), 76–86.

2. Копак Н., Василюк С. Пошук ефективних антивірусних субстанцій серед S-естерів 4-ацетиламінобензентіосульфокислоти з використанням інструментів віртуального скринінгу біологічної активності. *Молодь і поступ біології: збірник тез доповідей XX Міжнародної наукової конференції студентів і аспірантів* (м. Львів, 18-20 квітня 2024 р.). – Львів: Сполом, 2024. – 358 с. – 2024. – С. 326–327.

РОЗДІЛ 5

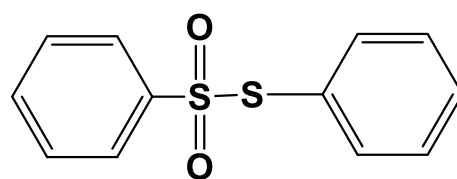
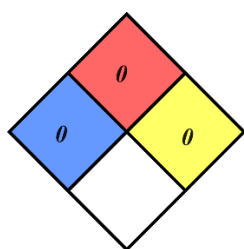
РОЗРОБЛЕННЯ ОСНОВ ТЕХНОЛОГІЇ ОДЕРЖАННЯ ПЕРСПЕКТИВНИХ АНТИВІРУСНИХ СУБСТАНЦІЙ S-(4-НІТРОФЕНІЛ) ТА S-(2-НІТРОФЕНІЛ)-4-(АЦЕТИЛАМІНО)БЕНЗЕНСУЛЬФОНОТІОАТІВ

5.1 Вибір стратегії синтезу сполук-лідерів S-(4-нітрофеніл) та S-(2-нітрофеніл)-4-(ацетиламіно)бензенсульфонотіоатів

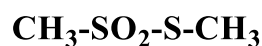
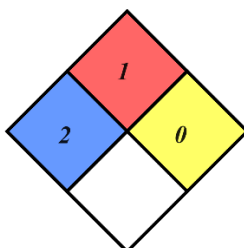
Загалом, сульфуроорганічні сполуки широко поширені в природі та виявляють різноманітні види біологічної активності. Перспективними представниками цього класу речовин є тіосульфонати ($R_1-SO_2-S-R_2$) або як їх ще називають сульфонотіоати чи S-естери тіосульфокислот. Вони привернули до себе значну увагу завдяки яскраво вираженій антимікробній дії разом із різними застосуваннями у фармацевтиці, матеріалознавстві та сільському господарстві [195].

Тіосульфонати є особливим класом дисульфідів, де один з атомів Сульфуру зв'язаний з двома атомами Оксигену. Зазвичай це рідкі або тверді речовини, з якими легко працювати, і які, як правило, демонструють низьку або помірну токсичність [186]. На рисунку 5.1 зображено Маркування S-фенілбензен- та S-метилметантіосульфонату згідно стандарту *NFPA 704*.

Маркування згідно з *NFPA 704*



S-фенілбензентіосульфонат



S-метилметантіосульфонат

Рис 5.1. Маркування S-фенілбензен- та S-метилметантіосульфонату згідно стандарту *NFPA 704* [186]

Попри свою цінність як біологічно активні сполуки тіосульфоестери є цікавими і перспективними реагентами. Завдяки тому, що один атом Сульфуру в тіосульфоестерах має ступінь окислення II (-SR₂), а другий VI (R₁SO₂-) вони можуть реагувати як з нуклеофілами, так і з електрофілами. Внаслідок поляризації зв'язку S-S естери тіосульфоокислот є реакційноздатніші ніж дисульфіди (R₁-S-S-R₂), але стабільніші у порівнянні з дуже реакційноздатними сульфенілгалогенідами (R₁-S-X). Залежно від умов реакції тіосульфоестери реагують як сульфенілюючі або як сульфенілюючий реагенти. Під час термолізу або фотолізу в них може гомолітично розриватися зв'язок S-S, тим самим утворюючи сульфенільні та сульфенільні радикали. Будучи синтетично дуже потужними і стійкими реагентами тіосульфонати використовуються в багатьох органічних перетвореннях як цінні синтетичні будівельні блоки [196].

Варто також зазначити, що легко доступними у продажу досі залишаються лише найпростіші та нефункціоналізовані тіосульфонати, такі як S-метилметантіосульфонат чи S-фенілбензентіосульфонат, а тіосульфоестери, що мають більш складну будову у більшості випадків отримують шляхом лабораторної підготовки з використанням різноманітних синтетичних стратегій (рис 5.2) [186].

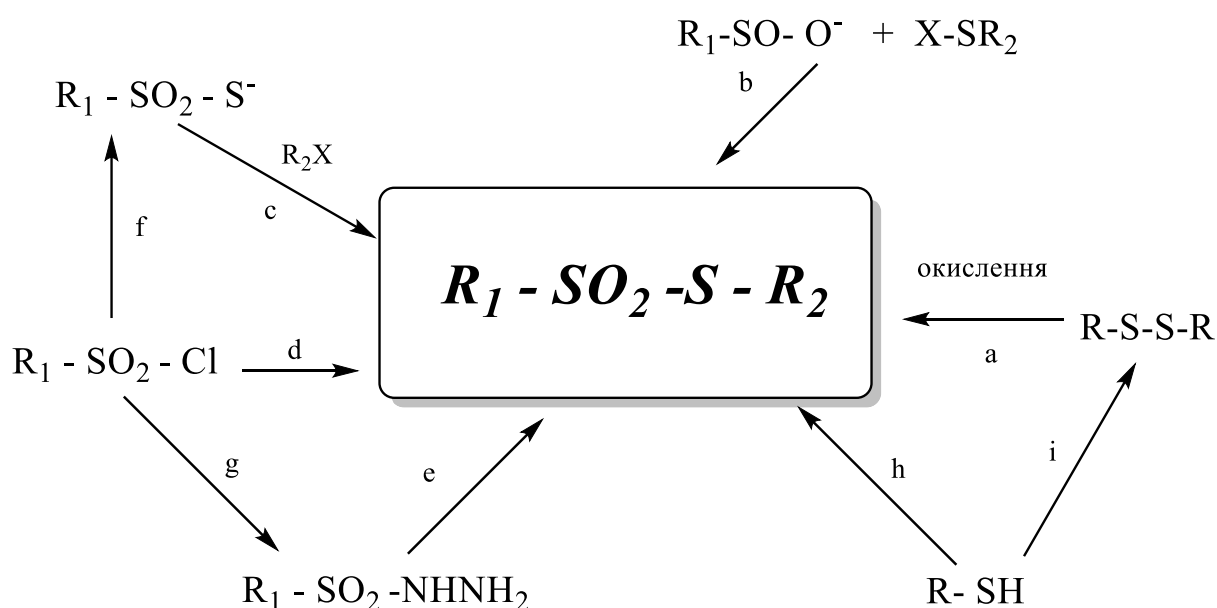


Рис. 5.2. Стратегії синтезу тіосульфоестерів

Наприклад, симетричні тіосульфонати найчастіше отримують шляхом прямого окислення симетричних дисульфідів (рис 5.2 шлях а) [197, 198]. У порівнянні з цією стратегією, відновлення сульфенілхлоридів є менш вивченим (рис 5.2 шлях d), [199] хоча використовує легкодоступні вихідні матеріали і відносно м'яких умов реакції.

Також для отримання тіосульфоестерів часто використовують сульфенілювання солей сульфінової кислоти (рис 5.2 шлях 1b) [200]. Іншим поширеним підходом одержання сульфенотіоатів є реакція натрієвих/калієвих солей тіосульфоокислот з алкілгалогенідами (рис 5.2 шлях c) [128]. Відомо про використання розкладання сульфенілгідрозидів для отримання тіосульфонатів (схема 1e) [201].

Доволі зручним способом одержання тіосульфоестерів з комерційно доступних чи легких у приготуванні субстратів виявилось їх одержання за допомогою окислення тіолів (рис 5.2 шлях h) [202].

Згадані підходи до одержання тіосульфоестерів дозволяють отримати цінні продукти, однак їм притаманна і ціла низка недоліків. Наприклад, пряме окислення асиметричних дисульфідів з утворенням відповідних тіосульфоестерів виявилось невдалим через низьку селективність по відношенню до потенційних продуктів [203].

Деякі із згаданих вище методів потребують стехіометричного використання окислювачів або відновників, інші передбачають використання токсичних, нестабільних сульфенілюючих агентів або каталізаторів на основі перехідних металів, що є дуже проблематичним і не вигідним як точки зору екології, так і з економічної точки зору [196].

Одне із наших завдань полягало у виборі стратегії синтезу сполук-лідерів, якими виявились S-(4-нітрофеніл)- та S-(2-нітрофеніл)-4-(ацетиламіно)бензенсульфенотіоатів, що є несиметричними тіосульфоестерами.

Описаним в літературі способом одержання цих перспективних сполук є взаємодія відповідних сульфенілхлоридів з натрієвою сіллю 4-

(ацетиламіно)бензенсульфінової кислоти [128]. Цей спосіб дозволяє отримувати цільові тіосульфоестери, проте з посередніми виходами в межах 48-53 %.

До його недоліків можна також віднести використання високонебезпечних розчинників, таких як чотирихлористий вуглець та необхідність ведення процесу при тривалому кип'ятінні. Окрім того, вихідні сполуки – сульфенілхлориди (RSCl) хоч і є дуже потужними сульфенілюючими агентами, однак не дуже зручні для застосування. Їх, як правило, готують взаємодією відповідних дисульфідів з сульфурилхлоридом або з газоподібним хлором за низьких температур (< 0 °C). Альтернативний шлях одержання сульфенілхлоридів передбачає обробку тіолів N-хлорсукцинімідом [204]. Будучи надзвичайно реакційноздатними вони часто є нестабільними сполуками, тому вимагають особливого поводження або приготування *in situ*.

Привабливішою вихідною сировиною для одержання цільових тіосульфоестерів можуть бути сульфенілхлориди, які є недорогими і легкодоступними. Вже понад століття вони використовуються в органічному синтезі, матеріалознавстві та медичній хімії [205]. Хороша стабільність і комерційна доступність як сульфенілхлоридів так і тіолів робить сульфенілування цікавим методом для отримання симетричних і асиметричних тіосульфонатів вже впродовж кількох десятиліть [206].

Мах'є та його колеги [207], використовуючи зазначений підхід та ретельно моніторивши умови перебігу реакції (наприклад, в більшості випадків вирішальним фактором утворення тіосульфоестерів був надлишок тіолів), отримали різні тіосульфонати, однак їх виходи були помірними.

Синтез тіосульфонатів за допомогою реакції сульфенілхлоридів і тіолів важко контролювати через швидку нуклеофільну атаку тіолу на сульфенільну частину утвореного тіосульфонату, і як наслідок у більшості випадків одержують дисульфіді [186]. Для кращих виходів тіосульфоестерів використовують органічні основи, такі як піридин. Однак, присутність його як базового каталізатора вже не є бажаною в органічному синтезі через токсичність [206].

У зв'язку з цим, кілька груп науковців проводили скринінг на можливість використання у цій реакції інших основ, таких як триетиламін. Використання альтернативних основ вело до менш токсичної процедури, проте утворенню дисульфїду не вдалося запобігти [206]. Крім того, в описаних реакціях сульфонїлхлоридів і тіолів як розчинники використовували діетиловий ефір або небезпечний дихлорметан, що не робить цю стратегію сприятливою для синтезу цільових тіосульфонатів.

Проте, це можна покращити ґрутуючись на відомостях про використання згаданої стратегії для синтезу гетероциклічних тіосульфоестерів. Зокрема в роботі [208] повідомляється, що гетероциклічні S-естери 4-фталїдометилбензентіосульфоїкислоти (рис. 5.3) можна одержати сульфонїлюванням тіолів (2-меркаптобензотіазол, 2-меркаптобензімідазол) 4-фталїдометилбензенсульфохлоридом. При цьому, у згаданих дослідженнях показано, що при проведенні сульфонїлювання в різних розчинниках (етилацетат, ацетон, дихлоретан) за кімнатної температури з використанням як каталізатора триетиламіну і при еквімолярному співвідношенні реагентів тіосульфоестери можна було одержати, але з низькими виходами (15-20 %).

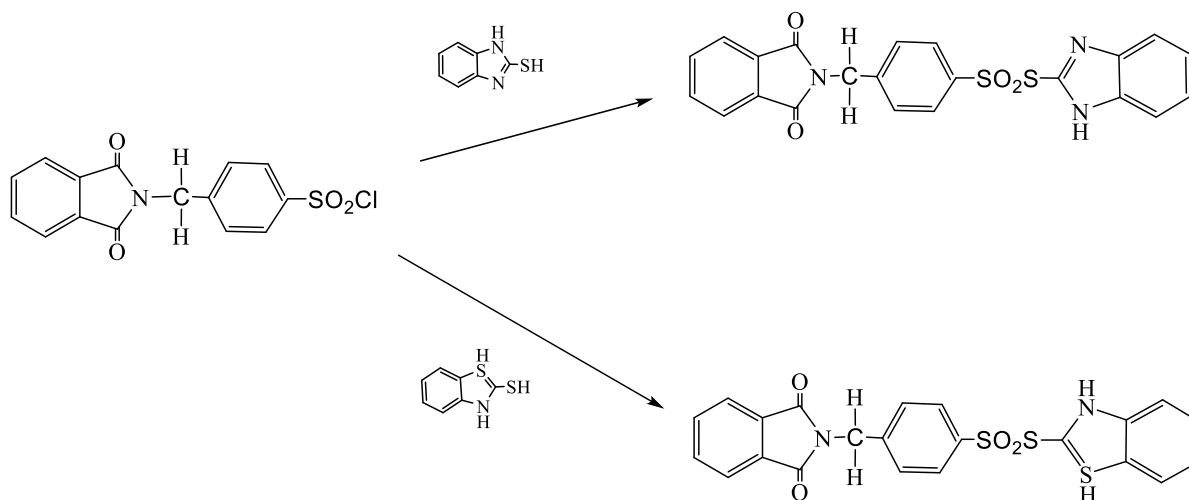


Рис. 5.3. Гетероциклічні S-естери 4-фталїдометилбензентіосульфоїкислоти

Однак, використання попередньо одержаних натрій тіолятів 2-меркаптобензімідазолу та 2-меркаптобензотіазолу у вигляді тіолятів дозволив

отримати цільові тіосульфоестери вже з кращими виходами ~ 60 % проводячи взаємодію в ацетоноводному середовищі при кімнатній температурі [208].

Грунтуючись на цих відомостях нами досліджено можливість адаптувати останній спосіб до синтезу сполук-лідерів S-(4-нітрофеніл)- та S-(2-нітрофеніл)-4-(ацетиламіно)бензенсульфонотіоатів (рис 5.4.).

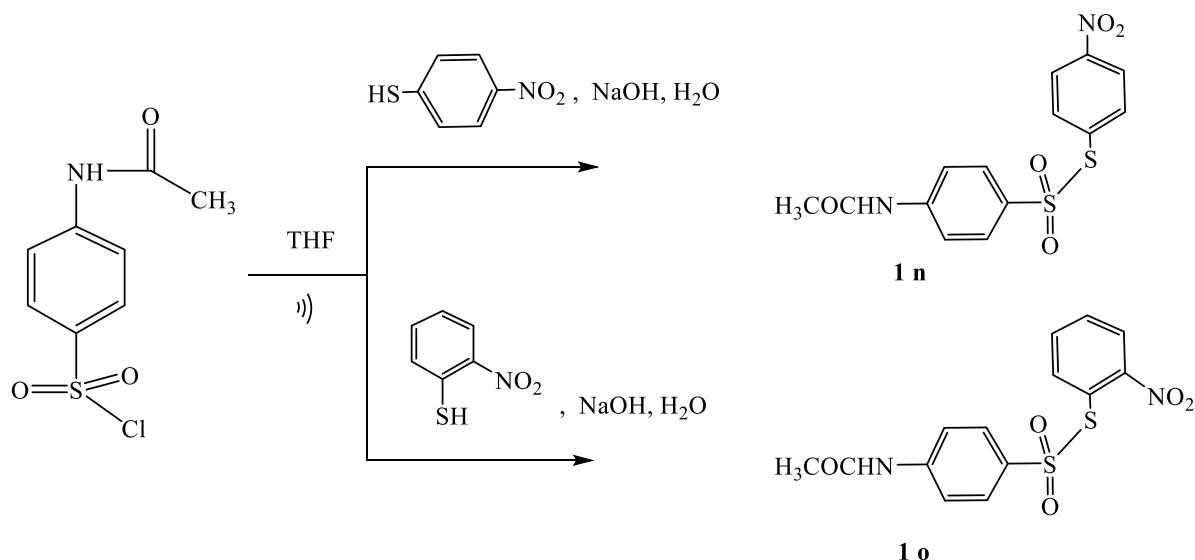


Рис 5.4 Схема одержання S-(4-нітрофеніл)- (**1n**) та S-(2-нітрофеніл)-4-(ацетиламіно)бензенсульфонотіоатів (**1o**)

Для проведення взаємодії як розчинник, було обрано тетрагідрофуран (THF), оскільки ацетон включений до затвердженого Кабінетом Міністрів України переліку наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів [209], зокрема у Список № 2 під назвою «Прекурсори, стосовно яких встановлюються заходи контролю», то в подальшому при масштабування лабораторної схеми одержання та трансферу технології в умови промислового виробництва його використання потребуватиме додаткових затрат на організацію виробництва з речовинами, що потребують строгого контролю.

Цільові S-(4-нітрофеніл)- та S-(2-нітрофеніл)-4-(ацетиламіно)бензенсульфонотіоати з виходами 40-50 % були одержані при поступовому додаванні водних розчинів натрій тіолятів, попередньо приготованих з 4-нітробензентіолу та 2-нітробензентіолу відповідно за температури 5÷10°C, до розчину 4-ацетиламінобензенсульфохлориду в

тетрагідрофурані з подальшою витримкою реакційної суміші при кімнатній температурі та постійному перемішуванні впродовж 3 год.

Для покращення виходів та скорочення тривалості процесу нами проведено зазначену взаємодію за умов активації реакції дією ультразвуку. Було виконано ряд дослідів, в яких варіювали тривалість експозиції ультразвуку та виявлено, що дія ультразвуку ефективно впливає на збільшення конверсії реакції та на скорочення часу її проведення.

Зокрема, активація взаємодії дією ультразвуку на реакційну масу впродовж однієї години дала змогу отримати S-(4-нітрофеніл)- та S-(2-нітрофеніл)-4-(ацетиламіно)бензенсульфонотіоати з виходами відповідно 72 % та 68 %.

5.2 Застосування моделі безперервного поліпшення процесів (циклу PDCA) при масштабуванні технології одержання сполук-лідерів

Невід'ємною частиною сучасної системи забезпечення якості фармацевтичної продукції є впровадження на етапах створення та промислового виробництва лікарських субстанцій концепції Quality by design (QbD, "Якість шляхом розробки" [210]. Зазначена концепція ґрунтується на оцінці та контролі можливих ризиків розглядаючи кожен технологічний крок процесу як їх потенційне джерело, а її мета полягає в поглибленому розумінні змінних (рецептурних чи технологічних), розумінні їхнього впливу та взаємозв'язку для отримання АФІ з бажаними стабільними характеристиками [210, 211].

Фактично QbD є системним підходом до розробки нових АФІ, що розпочинається із заздалегідь визначених цілей і зосереджується на розумінні продукту й процесу, а також на контролі процесів. Ключове твердження QbD полягає в тому, що якість варто контролювати не простим тестуванням продукту, а радше вбудовуванням якості у виробничий процес.

Одержання лікарських субстанцій із застосуванням концепції Quality by design може принести виробникам цілу низку переваг. Зокрема, беручи до уваги те, що основним напрямком QbD є постійне вдосконалення, виробник отримує глибше

розуміння свого продукту впродовж його життєвого циклу, що полегшує виявлення проблемних питань. Визначивши аспекти, які потребують вдосконалення, можна адаптувати використовувані методи для створення безпечнішого продукту та ефективнішого виробничого процесу. Таким чином, підхід QbD дозволяє постійно налаштовувати операції, в тому числі й при масштабуванні технологій від лабораторних до комерційного виробництва.

Окрім того, використання QbD допомагає виробникам досягати більшої узгодженості від партії до партії, що в свою чергу сприятиме зростанню довіри як зі сторони споживачів так і з боку регуляторних органів. Зростання довіри регуляторів може сприяти зменшенню інтенсивності їхнього нагляду, до того ж, надійні внутрішні процеси управління якістю через проактивне управління змінами та ризиками і ефективні плани коригувальних дій додають впевненості проходженні регулятивних перевірок.

Підхід QbD вбудовує якість у виробничий процес, зменшуючи потребу в контролі. Через це розробники мають гарне уявлення про якість ще до тестування, а це може заощадити компанії час і гроші.

Одержання активних фармацевтичних інгредієнтів в рамках концепції "Якість шляхом розробки" передбачає встановлення цільового профілю якості продукту (QTRP), критичних показників якості (CQA), критичних параметрів матеріалів (CMA) та критичних параметрів процесу (CPP).

Обов'язковим елементом QbD є розроблення і впровадження стратегії контролю (Control Strategy), безперервного постійного вдосконалення (Continual improvement) та загального управління якістю (TQM).

Щодо самого поняття «якість», то відомими є різні його визначення, від традиційних до стратегічних. Американське товариство якості (ASQ) і Американський національний інститут стандартів (ANSI) трактують якість як сукупність особливостей і характеристик продукту або послуги, які впливають на їх здатність задовольняти певні потреби споживача. Е. Демінг, родоначальник концепції TQM, тлумачив якість як стратегію, спрямовану на потреби клієнта. Це

визначення отримало найпотужніше міжнародне визнання. Інший авторитетний вчений у сфері якості Д. М. Джуран, визначив якість як відповідність вимогам [212]. Таким чином, якість можна розглядати як перевагу досконалості або відповідність вимогам, тобто відсутність дефектів.

Основоположним стандартом в системі управління якістю є стандарт ISO 9001. Ним керуються всі виробники лікарських засобів, які мають на меті виготовляти стабільно якісні на думку споживача продукти.

Зазначений стандарт передбачає, що ключовим принципом системи управління якістю є процесний підхід, завдяки якому забезпечується планування окремих процесів та безперервний контроль за ними і їхньою взаємодією, в результаті чого постійне вдосконалення реалізується на основі об'єктивних даних.

Важливим елементом процесного підходу слугує цикл Демінга, також відомий як цикл PDCA, що є моделлю постійного вдосконалення, яка широко використовується в різних галузях промисловості. Він складається з чотирьох ітераційних кроків: планування, виконання, перевірка та дія, і, в силу своєї універсальності, може бути застосований при масштабуванні лабораторних технологій одержання АФІ.

Процеси масштабування лабораторних технологій є складними та багатостадійними і виходять з визначеного ще на етапі розробки та спрямованого на задоволення потреб споживача цільового профілю якості продукту. Для забезпечення стабільності якості цей профіль при масштабуванні повинен бути врахованим на кожному виробничому етапі з врахуванням встановленого простору проектних рішень.

Варто зазначити, процес масштабування пов'язаний з цілою низкою ризиків починаючи з неможливості одержання відтворюваних результатів внаслідок існування певних невизначеностей параметрів перебігу хімічних процесів і до втрати чутливості та точності методу або неможливості строгого виконанням операцій згідно методик через збільшення об'ємів тощо.

В ході досліджень нами з використанням PDCA-методології запропоновано систематизований підхід до розроблення та реалізації процесу виробництва сполук-лідерів – S-(4-нітрофеніл) та S-(2-нітрофеніл)-4-(ацетиламіно)бензенсульфонотіоатів шляхом масштабування лабораторної технології їх одержання (рис 5.5).

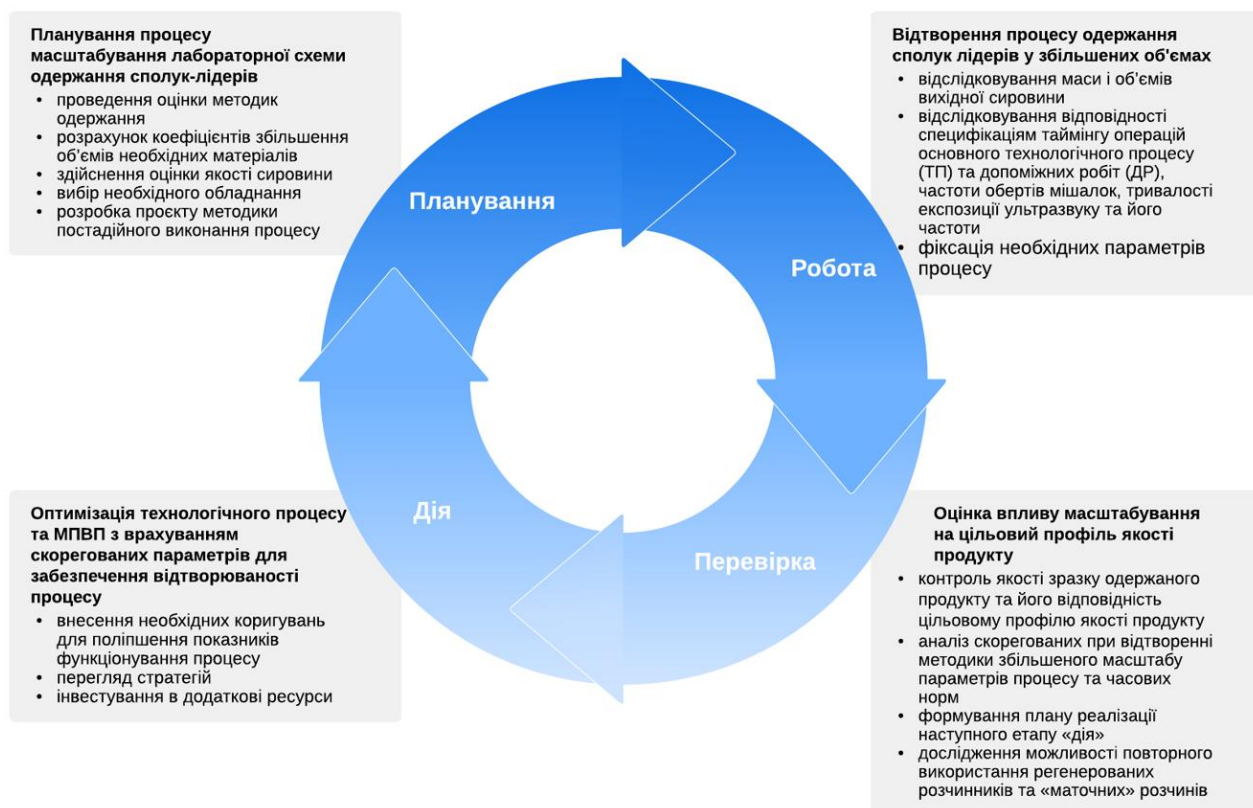


Рис. 5.5 Застосування моделі безперервного поліпшення процесів (циклу Демінга) при масштабуванні технології одержання S-(4-нітрофеніл) та S-(2-нітрофеніл)-4-(ацетиламіно)бензенсульфонотіоатів

Першим кроком циклу Демінга є «планування». Це передбачає встановлення цілей, визначення потенційних ризиків і загроз, а також розробку стратегій пом'якшення цих ризиків. У контексті одержання лікарських субстанцій планування має вирішальне значення для виявлення критичних процесів, визначення цільових часових показників та пріоритетності ресурсів, а також прогнозування потенційних наслідків збоїв. Виходячи з цього, на етапі планування процесу масштабування лабораторної схеми одержання S-(4-нітрофеніл) та S-(2-

нітрофеніл)-4-(ацетиламіно)бензенсульфонотіоатів необхідно провести оцінку методик одержання, розрахувати коефіцієнти збільшення об'ємів необхідних матеріалів, сировини та проміжних продуктів, здійснити оцінку якості сировини, залежно від технічних характеристик обрати необхідне обладнання, яке зможе забезпечити стабільність перебігу процесу, а також для коректного виконання, контролю та документування перебігу процесу розробити проєкт методики поетапного виконання процесу (МПВП).

Другим кроком циклу Демінга є «робота». Він передбачає виконання планів та реалізацію стратегій і заходів, визначених на етапі планування. На даному етапі важливим є забезпечення наявності усіх необхідних ресурсів, ефективне виконання планів та створення груп реагування на надзвичайні ситуації. Щодо етапу виконання процесу (Do) при одержанні S-(4-нітрофеніл) та S-(2-нітрофеніл)-4-(ацетиламіно)бензенсульфонотіоатів, то цей крок передбачає відслідковування маси і об'ємів вихідної сировини та її відповідності специфікаціям, таймінгу операцій основного технологічного процесу (ТП) та допоміжних робіт (ДР), частоти обертів мішалок, тривалості експозиції ультразвуку та його частоти, а також фіксації де необхідно параметрів процесу (температури, тиску) щоб мати можливість в подальшому здійснити певні корегування при адаптації МПВП до збільшеного об'єму.

Третій крок циклу Демінга — «перевірка». Ця фаза зосереджена на оцінці ефективності реалізованих планів і визначенні областей для покращення. Регулярний моніторинг і оцінка мають вирішальне значення для виявлення прогалин або слабких місць у планах і вжиття коригувальних дій у разі необхідності. Даний етап може включати проведення імітації потенційних збоїв і перевірку ефективності механізмів реагування. При масштабуванні одержання S-(4-нітрофеніл) та S-(2-нітрофеніл)-4-(ацетиламіно)бензенсульфонотіоатів на цьому етапі контролюють якість зразку одержаного продукту та його відповідність цільовому профілю якості продукту, аналізують скореговані при відтворенні методики збільшеного масштабу параметри процесу та часові норми. Окрім того,

етап аналізу процесу (Check), беручи до уваги необхідність включення у виробничу документацію наступних етапів впровадження скорегованих параметрів технологічного процесу, передбачає формування плану реалізації наступного етапу «дія» (Act). Також на цьому етапі можна планувати і досліджувати можливість повторного використання регенерованих розчинників та «маточних» розчинів, що в свою чергу дозволить зменшити обсяги відходів, позитивно вплинути на екологічну безпеку проєктованого процесу, підвищити комерційну привабливість продукції та сприятиме формуванню позитивного іміджу компанії-виробника як екологічно залученої організації.

Останнім кроком циклу Демінга є «дія» і він передбачає внесення необхідних коригувань для поліпшення показників функціонування процесу на основі результатів попереднього кроку. Це може включати перегляд стратегій, інвестування в додаткові ресурси. Етап дії гарантує, що будуть засвоєні висновки з попередніх збоїв та інтегровані в майбутнє планування масштабування процесу одержання продукту на виробничу дільницю. Все це вказує на циклічність і безперервність можливості використання PDCA-методології для реалізації проєктів промислового одержання на цільових тіосульфоестерів.

Таким чином застосування циклу Демінга при масштабуванні технології одержання S-(4-нітрофеніл) та S-(2-нітрофеніл)-4-(ацетиламіно)бензенсульфоно-тіоатів дозволяє:

- здійснювати покроковий контроль моніторинг процесу;
- оперативно виявляти першопричини невідповідності при одержанні непередбачуваних результатів;
- в межах вивченого простору проєктних рішень вчасно коригувати параметри, які знаходяться в діапазоні можливих коливань, потребують адаптації і зміна яких не спричинить негативний вплив на прогнозований цільовий профіль якості продукту;
- мінімізувати можливі майбутні відхилення при серійному виробництві тіосульфоестерів завдяки накопиченню статистичних даних та поглибленню розуміння процесу синтезу вказаних субстанцій.

5.3 Науково-експериментальне обґрунтування та масштабування технології одержання S-(4-нітрофеніл) та S-(2-нітрофеніл)-4-(ацетиламіно)бензенсульфонотіоатів

Масштабування лабораторної методики одержання сполук-лідерів S-(4-нітрофеніл) та S-(2-нітрофеніл)-4-(ацетиламіно)бензенсульфонотіоатів є важливим кроком у трансфері технологій та виготовленні дослідних зразків для проведення подальших експериментальних доклінічних та клінічних випробувань цих субстанцій.

Для структурованого огляду всього виробничого процесу одержання сполук-лідерів, наочного представлення кожного етапу виробництва, розуміння вимог до часу і сировини кожного технологічного етапу, а також ефективного планування робочих процесів на різних етапах нами розроблена технологічна блок-схема проекту виробництва (рис. 5.6 та 5.7), яка складається з наступних п'яти технологічних стадій:

- ДР 1: «Санітарно-гігієнічна підготовка виробництва»
- ДР 2: «Підготовка виробництва»
- ТП 3: «Одержання тіосульфоестеру»
- ТП 4: «Перекристалізація тіосульфоестеру»
- УМВ 5: «Пакування, маркування та відвантаження»

Обов'язковою складовою на всіх етапах є контроль необхідних параметрів процесу, що забезпечує випуск якісного продукту.

Традиційно технологічний процес починається з обов'язкового етапу **ДР 1: «Санітарно-гігієнічної підготовки виробництва»**, який, особливо при виготовленні фармацевтичних субстанцій, відіграє важливу роль у забезпеченні якості продукції, а також в утриманні виробничого середовища на відповідному гігієнічному рівні.

Перед початком виробничого процесу проводять ретельне очищення виробничих приміщень, обладнання та інструментів для видалення будь-яких забруднень та мікроорганізмів. Після очищення виконують процедуру дезінфекції, що має на меті знищення патогенних мікроорганізмів із поверхонь, обладнання та робочого середовища. На даному етапі здійснюють перевірку якості води, яка використовується у виробництві, контроль рівня чистоти повітря у виробничих

приміщеннях та моніторинг готовності до виробництва включаючи готовність здійсненого персоналу та його забезпечення засобами персональної гігієни (захисний одяг та взуття, маски та рукавиці тощо). Усе з переліченого виконують у відповідності до стандартних затверджених операційних процедур.

ДР 2: «Підготовка виробництва»

Цей етап є критичним для забезпечення якості і передбачає відповідність всіх процесів до встановлених стандартів. На цьому етапі виконують наступні операції:

ДР 2.1: Готовність устаткування до експлуатації – перевіряють готовність устаткування, при цьому контролюють чистоту обладнання, температуру та кількість холодоагента (холодна вода 1-5°C).

ДР 2.2: Відвантажування та відмірювання – готують вихідну сировину, проміжні продукти та матеріали, проводять ідентифікацію та реєстрацію сировини, а саме 4-ацетиламінобензенсульфохлориду, відповідного тіолу (2-нітобензентіол / 4-нітобензентіол), натрій гідроксиду та ТНФ. Перед використанням отриману сировину перевіряють на відповідність якості та санітарним вимогам. Далі сировину дозують та розтаровують відповідно до рецептури та технологічних процесів: 4-ацетиламінобензенсульфохлорид зважують на вагах, тетрагідрофуран відмірюють в мірнику М-1 та передають їх на технологічну стадію ТП 3, натрій гідроксид та відповідний тіол зважують на вагах і скеровують на допоміжну операцію ДР 2.3.

ДР 2.3: «Приготування тіоляту» – у реактор-змішувач ЗМ-1, в який попередньо через лічильник подають воду засипають натрій гідроксид з ДР 2.2, контролюють повноту розчинення та завантажують тіол з ДР 2.2 контролюючи швидкість змішування та повноту розчинення.

ТП 3: «Одержання тіосульфоестеру». Етап включає п'ять операцій.

ТП 3.1: «Синтез тіосульфоестеру»

В ультразвуковий реактор Р-1 з механічним перемішуванням за допомогою якірної мішалки з ДР 2.2 подають тетрагідрофуран і завантажують 4-ацетиламінобензенсульфохлорид. Після розчинення сульфохлориду (швидкість обертів мішалки ~60 об/хв.) охолоджують розчин подачею в сорочку холодної води

(температура розчину 5°C) Далі завантажують розчин тіоляту з ДР 2.3 контролюючи швидкість його додавання (температура суміші не перевищує 10°C). Після завершенні змішування реагентів реакційну масу піддають дії ультразвуку, при цьому контролюють тривалість експозиції ультразвуку (1 год) та його частоту (40 кГц). Далі реакційну масу передають на операцію ТП 3.2.

ТП 3.2: «Відгонка розчинника»

Відгонку тетрагідрофурану (відганяють ~ 2/3 його об'єму) проводять в реакторі Р-2 нагріваючи суміш подачею в оболонку реактора пари (температура ~ 40-45°C, діапазон вакууму 35-50 мбар та швидкість обертання мішалки 60 об/хв). Відігнаний розчинник збирають через холодильник Х-1 у збірнику Зб-1 звідки його скерують на регенерацію. Одержаний концентрат передають на операцію ТП 3.3.

ТП 3.3: «Одержання тіосульфоестеру»

Суміш в реакторі Р-2 охолоджують (температура ~18-20°C) і розбавляють холодною водою для повного осадження цільового тіосульфоестеру. Одержану суспензію передають на операцію ТП 3.4.

ТП 3.4: «Фільтрування та промивка»

Цільовий тіосульфоестер фільтрують на друк-фільтрі ДФ-1 і на фільтрувальній перегородці промивають його холодною водою, облік якої ведеться за допомогою лічильника. Фільтрат і промивні води збирають у збірнику Зб-2 звідки їх скеровують на утилізацію, а тіосульфоестер передають на операцію ТП 3.5.

ТП 3.5: «Сушіння»

Тіосульфоестер з ТП 3.4 поступає на сушіння в сушарку СШ-1 (діапазон температури 90-100°C, час ~ 2 год). Сухий тіосульфоестер передають на стадію ТП 4.

ТП 4: «Перекристалізація тіосульфоестеру»

На цьому етапі проводять одну допоміжну та п'ять операцій основного технологічного процесу:

ДР 4.1: «Відмірювання етанолу» – перед використанням етанолу його перевіряють на відповідність якостям та технологічним вимогам. Далі дозують за допомогою мірника М-2 та передають його на операцію ТП 4.1

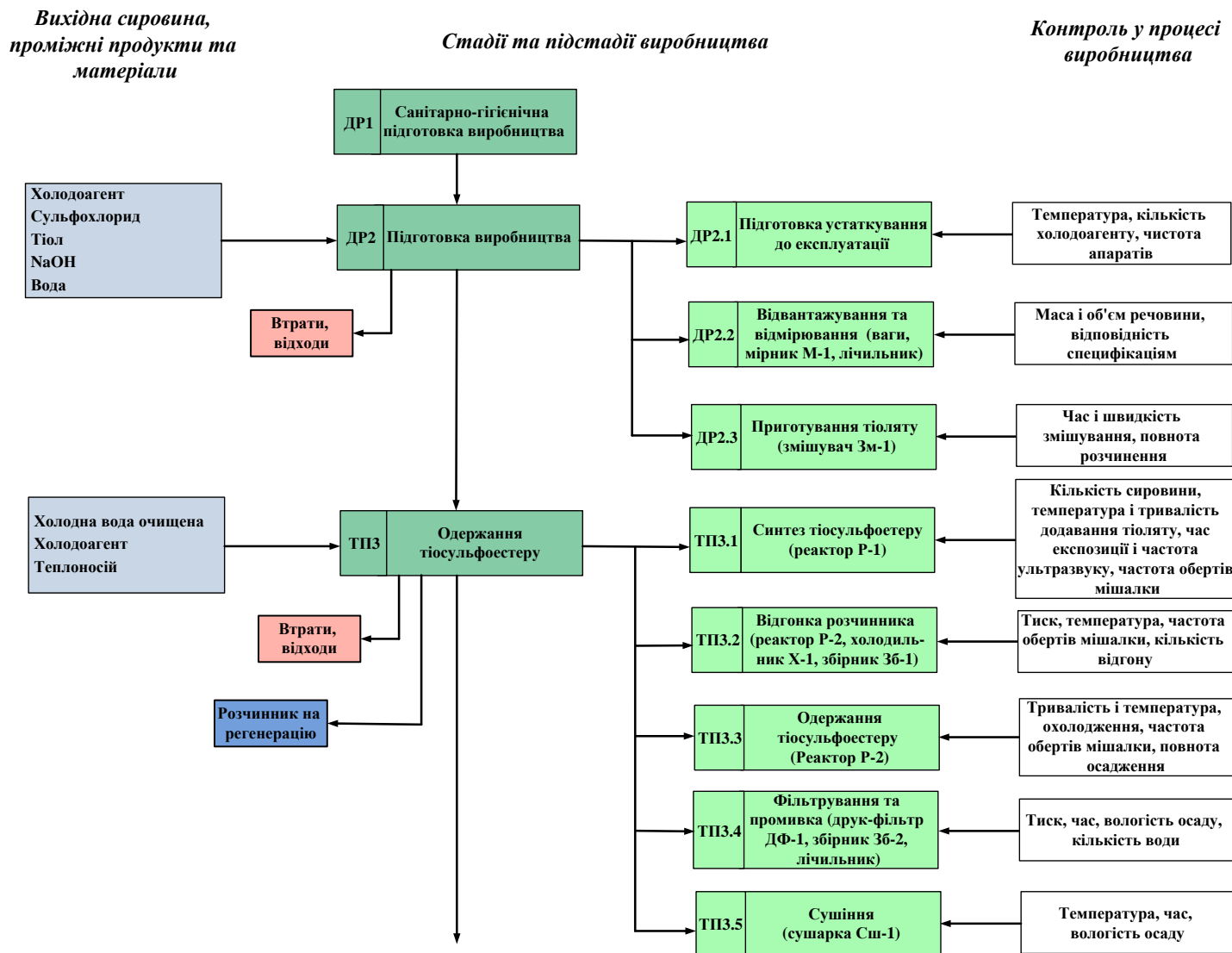


Рис. 5.6. Технологічна блок-схема виробництва S-(4-нітрофеніл)- та S-(2-нітрофеніл)-4-(ацетиламіно)бензенсульфоно-тіоатів (Частина 1)

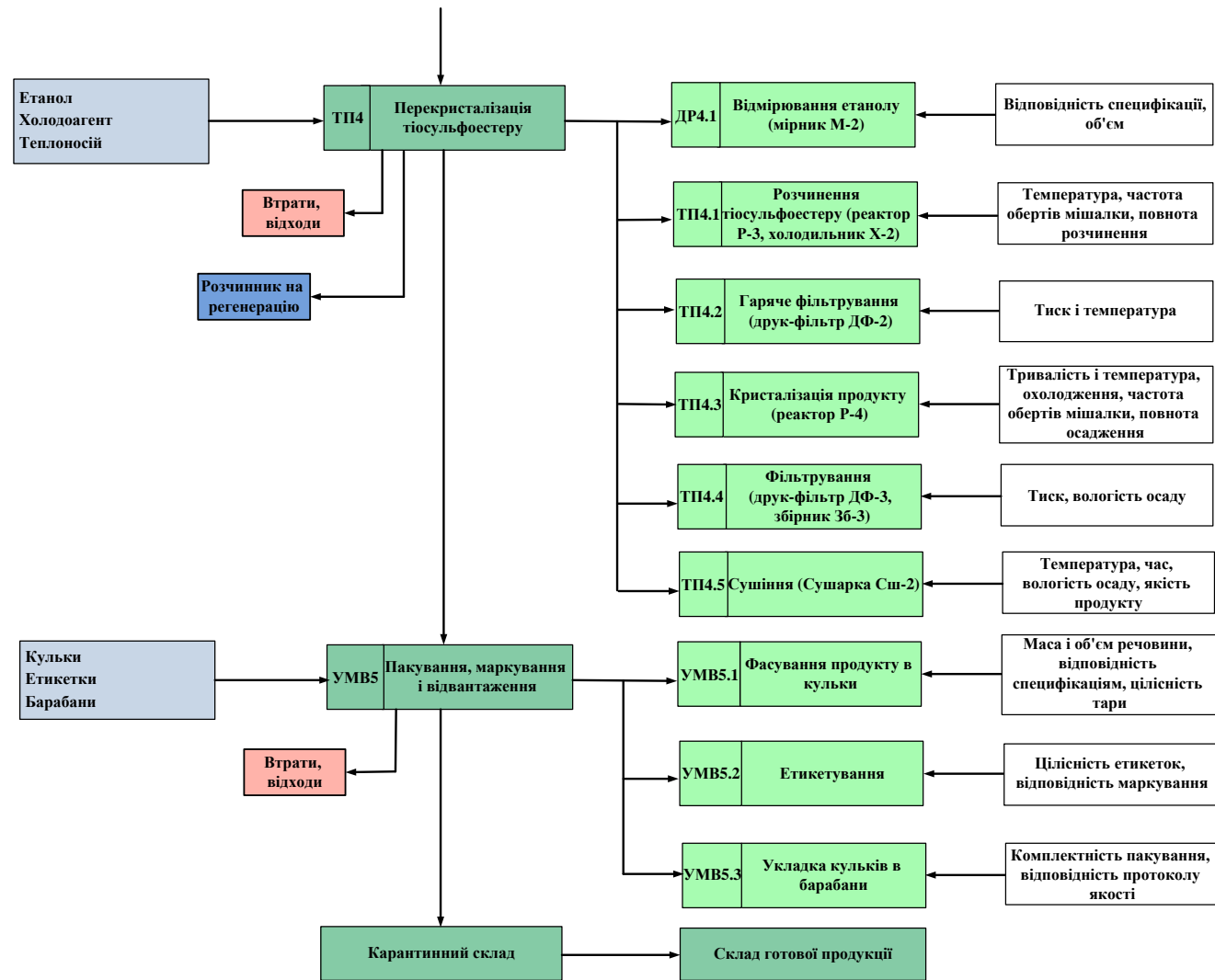


Рис. 5.7. Технологічна блок-схема виробництва S-(4-нітрофеніл)- та S-(2-нітрофеніл)-4-(ацетиламіно)бензенсульфоно-
тіоатів (Частина 2)

ТП 4.1: «Розчинення тіосульфоестеру»

В реактор Р-3 з механічним перемішуванням за допомогою якірної мішалки подають етанол з ДР 2.2. Далі з ТП 3.5 в цей реактор завантажують технічний тіосульфонат. Пуском пари в оболонку реактора Р-3 суміш нагрівають для розчинення тіосульфоестеру (температура 75-78°C, швидкість обертів мішалки - 60 об/хв.) Гарячий розчин передають на операцію ТП 4.2.

ТП 4.2: «Гаряче фільтрування»

Гарячий насичений розчин тіосульфоестеру перетискають на фільтрування у друк-фільтр ДФ-2. Осад з фільтрувальної перегородки знімають і утилізують.

Фільтрат передають на операцію ТП 4.3.

ТП 4.3: «Кристалізація продукту»

Фільтрат з ТП 4.3 охолоджують у реакторі Р-4 при повільному перемішуванні та подачею холодної води (3-5 °С) в оболонку реактора (температура суміші ~ 15-18°C, швидкість обертання мішалки 60-65 об/хв, час~1 год).

Одержану суспензію передають на операцію ТП 4.4.

ТП 4.4: «Фільтрування»

Фільтрують цільовий тіосульфоестер на друк-фільтрі ДФ-3. Фільтрат збирають у збірнику Зб-3 звідки його скеровують на утилізацію.

Відфільтрований тіосульфоестер передають на операцію ТП 4.5.

ТП 4.5: «Сушіння»

Вологий осад тіосульфоестеру з ТП 4.4 сушать в сушарці СШ-2. (діапазон температури 70-80 °С, час~0,5 год).

Одержаний технічний тіосульфоестер передають на стадію УМВ 5.

УМВ 5: «Пакування, маркування і відвантаження»

Цей етап важливий для забезпечення правильного і безпечного зберігання та транспортування продукції та відповідності всіх процесів вимогам стандартів GxP до якості і безпечності продукції. Він включає в себе наступні операції:

УМВ 5.1: «Фасування продукту в кульки»

На цю операцію поступає цільовий тіосульфоестер з ТП 4.5. Спочатку підготовляють подвійні пакети для сипучої субстанції перевіряючи їх цілісність. Для наповнення упаковки використовують відповідне обладнання, таке як вагові дозатори, дозуючі машини. Упаковка заповнюється до певного рівня, контроль проводиться за масою субстанції.

Розфасований продукт передають на операцію УМВ 5.2.

УМВ 5.2: «Етикетування»

Перед початком етикетування готують етикетки з відповідними інформаційними позначеннями, такими як назва продукту, його склад, № партії, дата виготовлення, термін придатності, вага, інструкції з використання, коди безпеки тощо. Етикетку затвердженого зразка вкладають між двома пакетами. Далі внутрішній і зовнішній пакети запечатують за допомогою ручного або автоматичного упаковочного обладнання шляхом склеювання або запаювання. Кожен пакет маркують з вказівкою важливих даних. Після прикріплення етикеток перевіряють їх правильність та точність. Важливо переконатися, що всі етикетки містять коректну інформацію та розміщені на відповідних місцях упаковки.

Після перевірки продукт передають на операцію УМВ 5.1.

УМВ 5.1: «Укладка кульків в барабани»

Упаковані продукт з УМВ 5.1 укладають в барабани для зручності транспортування та зберігання. Після завершення пакування і маркування цільові продукти готові до відвантаження на карантинний склад та склад готової продукції. Відправлення здійснюється відповідно до зазначених умов та вимог. На кожній технологічній стадії дотримуються вимог GMP та за потреби проводиться відбір зразків сировини, пакувальних матеріалів напівпродуктів та готового продукту для аналізів згідно з фармакопейними методиками.

Для наочного представлення зв'язків між обладнанням, яке може бути задіяне у виробництві S-(4-нітрофеніл) та S-(2-нітрофеніл)-4-(ацетиламіно)бензенсульфонотіоатів на стадіях основного технологічного процесу нами розроблено принципову технологічну схему (рис 5.8).

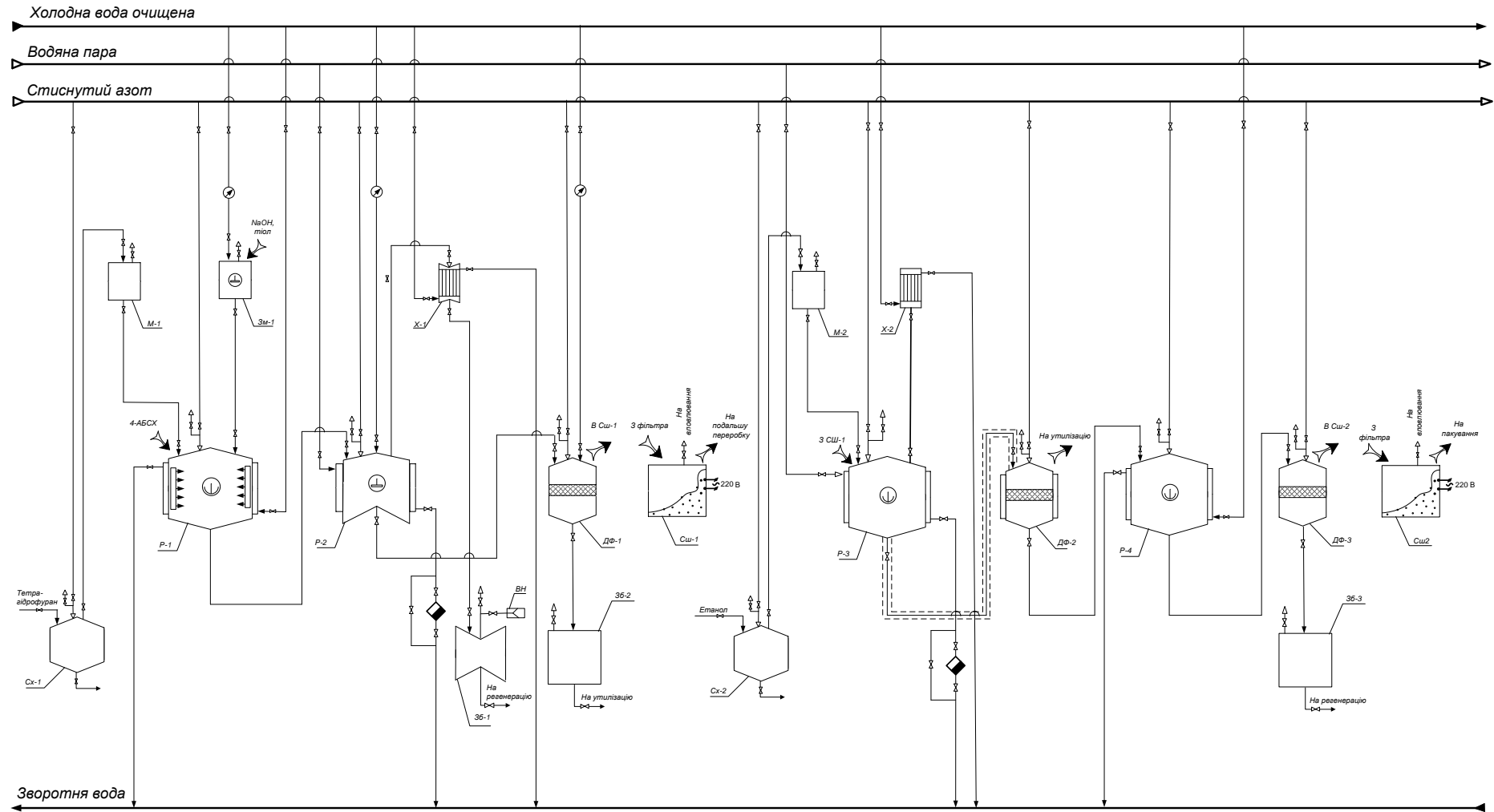


Рис. 5.8. Принципова технологічна схема процесу одержання S-(4-нітрофеніл) та S-(2-нітрофеніл)-4-(ацетиламіно)бензенсульфонотіоатів: P-1, P-2, P-3, P-4 – реактор; Сх-1, Сх-2 – сховище; M-1, M-2 – мірник; X-1, X-2 – холодильник; ЗМ-1 – реактор змішувач; ДФ-1, ДФ-2, ДФ-3 – друк-фільтр; Зб-1, Зб-2, Зб-3 – збірник, СШ-1, СШ-2 Сушарки.

Опис принципової технологічної схеми одержання S-(4-нітрофеніл) та S-(2-нітрофеніл)-4-(ацетиламіно)бензенсульфонотіоатів

В ультразвуковий реактор з механічним перемішуванням за допомогою якірної мішалки та оболонки для подачі холодоагента зі сховища тетрагідрофурану Сх-1 через мірник М-1 подають розчинник та через люк завантажують 4-ацетамідобензенсульфонілхлорид. Далі поступово при температурі $5 \div 10^{\circ}\text{C}$ додають попередньо приготований в реакторі-змішувачі ЗМ-1 розчин тіоляту. По завершенні змішування реагентів реакційну масу в реакторі Р-1 впродовж години піддають дії ультразвуку і перетискають стиснутим азотом в реактор Р-2 для відгонки тетрагідрофурану.

Суміш в реакторі Р-2 нагрівають подачею в оболонку реактора пари. Відігнаний розчинник збирають через холодильник Х-1 у збірнику Зб-1, звідки його передають на регенерацію.

Далі суміш в реакторі Р-2 охолоджують подачею в його сорочку холодоагента і для повного осадження цільового тіосульфоестеру розбавляють холодною водою, витрату якої контролюють за допомогою лічильника. Утворену в реакторі Р-2 суспензію передають на друк-фільтр ДФ-1. Відфільтрований осад тіосульфоестеру промивають холодною водою на фільтрувальній перегородці друк-фільтра ДФ-1. Фільтрат і промивні води збирають у збірнику Зб-2 звідки їх подають на утилізацію, а технічний тіосульфонат сушать в сушарці СШ-1.

В реактор Р-3 з механічним перемішуванням за допомогою якірної мішалки подають етанол зі сховища Сх-2 через мірник М-1. Далі в цей реактор через люк завантажують тіосульфонат з сушарки СШ-1. Пуском пари в оболонку реактора Р-3 суміш нагрівають для повного розчинення тіосульфоестеру. Гарячий розчин перетискають стиснутим азотом на друк-фільтр ДФ-2. Осад, який в основному містить домішки, залишається на фільтрувальній перегородці. Його знімають з неї і утилізують. Фільтрат збирають в реактор Р-4 та охолоджують його подачею холодної води в оболонку реактора.

Одержану суспензію передають стиснутим азотом на друк-фільтр ДФ-3 і фільтрують. Фільтрат збирають у збірнику Зб-3 звідки його скеровують на утилізацію.

Очищений тіосульфоестер знімають з фільтрувальної перегородки і висушують в сушарці СШ-2, після чого подають на пакування.

Висновки до розділу 5

Розроблено новий спосіб отримання арилових S-естерів 4-ацетиламіно-бензентіосульфокислоти взаємодією 4-ацетамідобензенсульфонілхлориду з тіолятами лужних металів за активації ультразвуком.

Запропоновано алгоритм масштабування лабораторної схеми синтезу S-(4-нітрофеніл) та S-(2-нітрофеніл)-4-(ацетиламіно)бензен-сульфонотіоатів з врахуванням концепції Quality by design та PDCA-методології для ефективного трансферу технологій, виготовлення їх дослідних зразків та проведення подальших доклінічних і клінічних випробувань.

Розроблено концептуальну технологічну блок-схему та принципову апаратурно-технологічну схему одержання сполук-лідерів з урахуванням сучасних підходів

ВИСНОВКИ

В дисертаційній роботі представлено обґрунтування та теоретично-експериментальне вирішення науково-практичного завдання – цілеспрямованого пошуку перспективних антимікробних та антивірусних субстанцій серед S-естерів 4-ациламінобензентіосульфокислот на основі прогнозування лікоподібних параметрів, біологічної активності, токсичності та оцінки афінності до потенційних біологічних мішеней.

1. Здійснено інформаційний пошук та проведено аналіз релевантної наукової літератури щодо поточного стану проблеми антибіотикорезистентності, перспектив пошуку потенційних антивірусних та антимікробних субстанцій серед S-естерів тіосульфокислот і можливостей застосування *in silico* методів для пришвидшення створення лікарських засобів.

2. Показано, що проблема резистентності мікробів та вірусів має глобальний характер, створюючи загрозу для громадського здоров'я. Неконтрольоване застосування антибіотиків сприяє розвитку резистентності, ускладнюючи лікування та збільшуючи ризик смертності. Кроком у боротьбі з окресленою проблемою стає розроблення нових медикаментів, здатних боротися водночас з вірусними та мікробними інфекціями, що фокусує увагу дослідників на тіосульфоестерах та перспективності використання *in silico* методів для пришвидшення процесу розробки ліків.

3. Обґрунтовано концептуальний дизайн дослідження, яке присвячене цілеспрямованому пошуку перспективних антимікробних та антивірусних агентів і сформовано бібліотеку перспективних S-естерів 4-ациламінобензентіосульфокислот для проведення віртуального скринінгу біологічної активності.

4. Проведено маркетинговий аналіз зареєстрованих в Україні протиінфекційних лікарських засобів для системного застосування, в сегментах антибактеріальних (група J01), прогрибкових (група J02) та антивірусних (група J05) препаратів. Встановлено домінування лікарських засобів іноземного

походження у всіх трьох групах. Зокрема, у групі антибактеріальних засобів (J01) частка препаратів вітчизняного виробництва складає 30,2 % від загальної кількості зареєстрованих найменувань, у групі протимікробних засобів (J02) – 27,3 %, а в групі протівірусних засобів (J05) – 19,9 %. Така ситуація вказує на доцільність розробки нових ефективних протиінфекційних засобів та впровадження їх у виробництво українськими фармацевтичними компаніями.

5. Досліджено соціально-економічну доступність протимікробних та антивірусних препаратів для населення України та виявлено, що вартість вітчизняних антимікробних та антивірусних лікарських засобів (за винятком деяких ліків індійського виробництва), зазвичай, нижча порівняно з імпортними, що є вагомим аргументом важливості розвитку внутрішнього виробництва засобів цього класу для зменшення імпортозалежності та підвищення стійкості системи охорони здоров'я до кризових впливів.

6. Проведено визначення лікоподібних параметрів та прогнозування токсичності S-естерів 4-ациламінобензентіосульфокислот із застосуванням сучасних біоінформаційних платформ, яке дає підстави стверджувати, що досліджувані тіосульфоестери швидше за все є сполуками з низькою токсичністю (4 або 5 клас токсичності, LD₅₀ відповідно в межах 1055-2000 мг/кг чи 5000 мг/кг) і володіють необхідними для забезпечення пероральної біодоступності та ефективності характеристиками.

7. В ході виконання скринінгу біологічної активності за допомогою сервісу SuperPred, виявлено, що для цілої низки тіосульфоестерів є високою ймовірність протиракової активності щодо мішеней раку грудей. Такі результати підкреслюють широкий терапевтичний потенціал досліджуваних сполук, що виходить за межі їхніх протівірусних застосувань.

8. На основі оцінки афінності до потенційних біологічних мішеней в докінгових дослідженнях відібрано перспективні об'єкти для спрямованого синтезу як потенційні антивірусні агенти для лікування свинячого грипу (H1N1) і COVID-19, а саме S-(4-нітрофеніл)- та S-(2-нітрофеніл)-4-(ацетиламіно)бензенсульфонотіоати.

9. Розроблено новий спосіб отримання арилових S-естерів 4-ацетиламіно-бензентіосульфокислоти взаємодією 4-ацетамідобензенсульфоніл-хлориду з тіолятами лужних металів за активації ультразвуком.

10. Запропоновано алгоритм масштабування лабораторної схеми синтезу S-(4-нітрофеніл) та S-(2-нітрофеніл)-4-(ацетиламіно)бензенсульфонотіоатів з врахуванням концепції Quality by design і PDCA-методології та розроблено концептуальну технологічну блок-схему та принципову технологічну схему одержання сполук-лідерів для ефективного трансферу технологій з виготовлення дослідних зразків для проведення подальших доклінічних та клінічних випробувань.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Founou, R. C., Founou, L. L., & Essack, S. Y. (2017). Clinical and economic impact of antibiotic resistance in developing countries: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*, 12(12), Article e0189621. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189621>.
2. Prestinaci, F., Pezzotti, P., & Pantosti, A. (2015). Antimicrobial resistance: A global multifaceted phenomenon. *Pathogens and Global Health*, 109(7), 309. <https://doi.org/10.1179/2047773215Y.0000000030>.
3. ECDC. (2017). *Surveillance of antimicrobial resistance in Europe*. веб сайт. URL: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/EARS-Net-report-2017-update-jan-2019.pdf>.
4. Llor, C., & Bjerrum, L. (2014). Antimicrobial resistance: Risk associated with antibiotic overuse and initiatives to reduce the problem. *Therapeutic Advances in Drug Safety*, 5(6), 229–241. <https://doi.org/10.1177/2042098614554919>.
5. Centers for Disease Control and Prevention. (2013). *Antibiotic resistance threats in the United States*. веб сайт. URL: <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>. (дата звернення 25.03.2024).
6. Oral antibiotic use and chronic disease: Long-term health impact beyond antimicrobial resistance and *Clostridioides difficile*. (2019). *Gut Microbes*, 11(3), 1-15. <https://doi.org/10.1080/19490976.2019.1706425>
7. Global action plan on antimicrobial resistance. (2015). *World Health Organization*. веб сайт. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241509763> (дата звернення 13.04.2024).
8. Bassetti, M., Peghin, M., Vena, A., & Giacobbe, D. R. (2019). Treatment of infections due to MDR gram-negative bacteria. *Frontiers in Medicine*, 6, 74. <https://doi.org/10.3389/fmed.2019.00074>.
9. Chatterjee, S., Poonawala, H., & Jain, Y. (2018). Drug-resistant tuberculosis: Is India ready for the challenge? Commentary. *BMJ Global Health*, 3, 971. <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2018-000971>.
10. Friedrich, M. J. (2017). Drug-resistant tuberculosis predicted to increase in high-burden countries. *JAMA*, 318(3), 231. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.9086>.

11. Chaw, P. S., Höpner, J., & Mikolajczyk, R. (2018). The knowledge, attitude and practice of health practitioners towards antibiotic prescribing and resistance in developing countries — A systematic review. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 43(5), 606 – 613. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12730>.
12. Antimicrobial resistance in the environment: The Indian scenario. (2019). *Indian Journal of Medical Research*, 149(2), 119–128. https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_331_18.
13. Substandard/Counterfeit Antimicrobial Drugs. (2015). *Clinical Microbiology Reviews*, 28(2), 443 – 64. <https://doi.org/10.1128/cmr.00072-14>.
14. Duro, L. M., & Cook, K. L. (2014). Impact of antibiotics use in agriculture: What are the benefits and risks? *Current Opinion in Microbiology*, 19, 37–44. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2014.05.019>.
15. Lekagul, A., Tangcharoensathien, V., & Yeung, S. (2019). Patterns of antibiotic use in global pig production: A systematic review. *Veterinary and Animal Science*, 7(100058). <https://doi.org/10.1016/j.vas.2019.100058>.
16. Global antibiotic consumption and usage in humans, 2000–18: A spatial modelling study. (2021). *The Lancet Planetary Health*, 5(12). [https://doi.org/10.1016/S2542-5196\(21\)00280-1](https://doi.org/10.1016/S2542-5196(21)00280-1).
17. Dall, C. (2018). Global antibiotic use rises, fueled by economic growth. *CIDRAP*. веб сайт. URL: <http://www.cidrap.umn.edu/news-perspective/2018/03/global-antibiotic-use-rises-fueled-economic-growth> (дата звернення 02.11.2023).
18. Van Boeckel, T. P., Brower, C., Gilbert, M., et al. (2015). Global trends in antimicrobial use in food animals. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(18), 5649–5654. <https://doi.org/10.1073/pnas.1503141112>.
19. Frost, I., Van Boeckel, T. P., Pires, J., Craig, J., & Laxminarayan, R. (2019). Global geographic trends in antimicrobial resistance: The role of international travel. *Journal of Travel Medicine*, 26(8). <https://doi.org/10.1093/jtm/taz036>.
20. Estimation and Mitigation of Epidemic Risk on a Public Transit Route using Automatic Passenger Count Data. (2021). *Transportation Research Record*, 2675(5). <https://doi.org/10.1177/0361198120985133>.

21. Rozwandowicz, M., Brouwer, M. S. M., Fischer, J., Wagenaar, J. A., Gonzalez-Zorn, B., Guerra, B., Mevius, D. J., & Hordijk, J. (2018). Plasmids carrying antimicrobial resistance genes in Enterobacteriaceae. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 73(5), 1121–1137. веб сайт. URL: <https://doi.org/10.1093/jac/dkx488>.
22. Paterson, I. K., Hoyle, A., Ochoa, G., Baker-Austin, C., & Taylor, N. G. H. (2016). Optimising antibiotic usage to treat bacterial infections. *Scientific Reports*, 6(1), 37853. веб сайт. URL: <https://doi.org/10.1038/srep37853>.
23. Food and Agriculture Organization of the United Nations. (2019). Animal production | antimicrobial resistance. веб сайт. URL: <http://www.fao.org/antimicrobial-resistance/key-sectors/animal-production/en/>.
24. Carter, R. R., Sun, J., & Jump, R. L. P. (2016). A survey and analysis of the American public's perceptions and knowledge about antibiotic resistance. *Open Forum Infectious Diseases*, 3(3), 112. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofw112>.
25. Kamata, K., Tokuda, Y., Gu, Y., Ohmagari, N., & Yanagihara, K. (2018). Public knowledge and perception about antimicrobials and antimicrobial resistance in Japan: A national questionnaire survey in 2017. *PLoS ONE*, 13(11), e0207017. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0207017>.
26. Cecchini, M., Langer, J., & Slawomirski, L. (2015). Antimicrobial Resistance in G7 Countries and Beyond: Economic issues, policies, and options for action. веб сайт. URL: <https://www.oecd.org/els/health-systems/Antimicrobial-Resistance-in-G7-Countries-and-Beyond.pdf>.
27. O'Neill, J. (2016). Tackling drug-resistant infections globally: Final report and recommendations. веб сайт. URL: https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final_paper_with_cover.pdf.
28. Llibre, J. M. (2017). Time to get serious with HIV-1 resistance in sub-Saharan Africa. *The Lancet Infectious Diseases*, 17(3), 241–243. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30447-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30447-9).
29. World Health Organization. (2017). HIV drug resistance report 2017: Trends, quality, action. веб сайт. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255896/9789241512831-eng.pdf?sequence=1>.

30. World Health Organization. (2023). World malaria report 2023. веб сайт. URL: <https://www.who.int/teams/global-malaria-programme/reports/world-malaria-report-2023>.
31. Cost-effectiveness of point-of-care diagnostics for AMR: A systematic review. (2024). *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, dkae067. <https://doi.org/10.1093/jac/dkae067>.
32. Friedman, N. D., Temkin, E., & Carmeli, Y. (2016). The negative impact of antibiotic resistance. *Clinical Microbiology and Infection*, 22(5), 416–422. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.12.002>.
33. Li, B., & Webster, T. J. (2018). Bacteria antibiotic resistance: New challenges and opportunities for implant-associated orthopedic infections. *Journal of Orthopaedic Research*, 36(1), 22–32. <https://doi.org/10.1002/jor.23656>.
34. Drug-resistant infections: A threat to our economic future. Final Report. (2017). *World Bank Group*.
35. Anderson, M., Clift, C., Schulze, K., Sagan, A., Nahrgang, S., Ait Ouakrim, D., & Mossialos, E. (2019). Averting the AMR crisis: What are the avenues for policy action for countries in Europe? *European Observatory on Health Systems and Policies*, 32.
36. Liebenberg, D., Gordhan, B. G., & Kana, B. D. (2022). Drug resistant tuberculosis: Implications for transmission, diagnosis, and disease management. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 12, 943545. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.943545>.
37. Hao, H., Cheng, G., Iqbal, Z., Ai, X., Hussain, H. I., Huang, L., Dai, M., Wang, Y., Liu, Z., & Yuan, Z. (2014). Benefits and risks of antimicrobial use in food-producing animals. *Frontiers in Microbiology*, 5, 288. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2014.00288>.
38. Березняков, І. (2020). Стан антибіотикорезистентності в Україні: результати дослідження АУРА. *Хірургія, Ортопедія, Травматологія, Інтенсивна терапія*, 5(43). веб сайт. URL: <https://health-ua.com/multimedia/6/3/2/4/5/1614182591.pdf>.
39. Shi, Z., & Gewirtz, A. T. (2018). Together forever: Bacterial–viral interactions in infection and immunity. *Viruses*, 10(3), 122. <https://doi.org/10.3390/v10030122>.
40. McCullers, J. (2014). The co-pathogenesis of influenza viruses with bacteria in the lung. *Nature Reviews Microbiology*, 12, 252–262. веб сайт. URL: <https://doi.org/10.1038/nrmicro3231>.

41. Chowdhury, M. A., Hossain, N., Kashem, M. A., Shahid, M. A., & Alam, A. (2020). Immune response in COVID-19: A review. *Journal of Infection and Public Health*, 13(11), 1619–1629. веб сайт. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.07.001>.
42. Getts, D. R., Chastain, E. M. L., Terry, R. L., & Miller, S. D. (2013). Virus infection, antiviral immunity, and autoimmunity. *Immunological Reviews*, 255(1), 197-209. веб сайт. URL: <https://doi.org/10.1111/imr.12091>.
43. Feng, M., Tang, B., Liang, S. H., & Jiang, X. (2016). Sulfur containing scaffolds in drugs: Synthesis and application in medicinal chemistry. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 16(11), 1200-1216. <https://doi.org/10.2174/1568026615666150915111741>.
44. Williams, J., & Cooper, R. (2004). The oldest fungicide and newest phytoalexin – a reappraisal of the fungitoxicity of elemental sulphur. *Plant Pathology*, 53, 263-279. <https://doi.org/10.1111/j.0032-0862.2004.01010.x>.
45. Williams, J. S., & Cooper, R. M. (2003). Elemental sulphur is produced by diverse plant families as a component of defence against fungal and bacterial pathogens. *Physiological and Molecular Plant Pathology*, 63(1), 3-16. <https://doi.org/10.1016/j.pmpp.2003.08.003>.
46. Block, E. (1985). The chemistry of garlic and onions. *Scientific American*, 252(3), 114-119. <http://dx.doi.org/10.1038/scientificamerican0385-114>.
47. Griffiths, G., Trueman, L., Crowther, T., Thomas, B., & Smith, B. (2002). Onions – a global benefit to health. *Phytotherapy Research*, 16(7), 603-615. <https://doi.org/10.1002/ptr.1222>.
48. Heldreth, B., & Turos, E. (2005). Microbiological properties and modes of action of organosulfur-based anti-infectives. *Current Medicinal Chemistry - Anti-Infective Agents*, 4(4), 295–315. <http://dx.doi.org/10.2174/156801205774322250>.
49. Hashimoto, H., Kawanishi, M., & Yuasa, H. (1991). New and facile synthetic routes to 5-thioaldohexopyranosides via aldose monothioacetal derivatives. *Tetrahedron Letters*, 32(48), 7087-7090. [https://doi.org/10.1016/0040-4039\(91\)85047-9](https://doi.org/10.1016/0040-4039(91)85047-9).

50. Cohen, G., Borovok, I., Uziel, O., Schreiber, R., & Aharonowitz, Y. (2001). Bacterial thiol-disulfide redox metabolism: A new target for rational drug design. *Periodicum Biologorum*, 103(2), 153-155.
51. El-Saber Batiha, G., Magdy Beshbishy, A., Wasef, L. G., Elewa, Y. H. A., Al-Sagan, A. A., Abd El-Hack, M. E., Taha, A. E., Abd-Elhakim, Y. M., & Devkota, H. P. (2020). Chemical constituents and pharmacological activities of garlic (*Allium sativum* L.): A review. *Nutrients*, 12(3), 872. <https://doi.org/10.3390/nu12030872>.
52. Rouf, R., Uddin, S. J., Sarker, D. K., Islam, M. T., Ali, E. S., Shilpi, J. A., Nahar, L., Tiralongo, E., & Sarker, S. D. (2020). Antiviral potential of garlic (*Allium sativum*) and its organosulfur compounds: A systematic update of pre-clinical and clinical data. *Trends in Food Science & Technology*, 104, 219-234. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2020.08.006>.
53. Harris, J. C., Cottrell, S. L., Plummer, S., & Lloyd, D. (2001). Antimicrobial properties of *Allium sativum* (garlic). *Applied Microbiology and Biotechnology*, 57(3), 282–286. <https://doi.org/10.1007/s002530100722>.
54. Pasteur, L. (1858). Mémoire sur la fermentation appelée lactique. *Annales de Chimie et de Physique*, 52, 404-418.
55. Borlinghaus, J., Albrecht, F., Gruhlke, M. C. H., Nwachukwu, I. D., & Slusarenko, A. J. (2014). Allicin: Chemistry and biological properties. *Molecules*, 19, 12591-12618. <https://doi.org/10.3390/molecules191912591>.
56. Borlinghaus, J., Foerster, J., Kappler, U., Antelmann, H., Noll, U., Gruhlke, M. C. H., & Slusarenko, A. J. (2021). Allicin, the odor of freshly crushed garlic: A review of recent progress in understanding allicin's effects on cells. *Molecules*, 26(6), 1505. <https://doi.org/10.3390/molecules26061505>.
57. Gruhlke, M. C. H., Antelmann, H., Bernhardt, J., Kloubert, V., Rink, L., & Slusarenko, A. J. (2019). The human allicin-proteome: S-thioallylation of proteins by the garlic defence substance allicin and its biological effects. *Free Radical Biology and Medicine*, 131, 144-153. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.11.022>.
58. Rabinkov, A., Miron, T., Mirelman, D., Wilchek, M., Glozman, S., Yavin, E., & Weiner, L. (2000). S-allylmercaptogluthathione: The reaction product of allicin with

glutathione possesses SH-modifying and antioxidant properties. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*, 1499, 144-153. [https://doi.org/10.1016/S0167-4889\(00\)00119-1](https://doi.org/10.1016/S0167-4889(00)00119-1).

59. Müller, A., Eller, J., Albrecht, F., Prochnow, P., Kuhlmann, K., Bandow, J. E., Slusarenko, A. J., & Leichert, L. I. O. (2016). Allicin induces thiol stress in bacteria through S-allylmercapto modification of protein cysteines. *Journal of Biological Chemistry*, 291, 11477-11490. <https://doi.org/10.1074/jbc.M115.702308>.

60. Brandes, N., Schmitt, S., & Jakob, U. (2009). Thiol-based redox switches in eukaryotic proteins. *Antioxidants & Redox Signaling*, 11(5), 997-1014. <https://doi.org/10.1089/ars.2008.2285>.

61. Giles, G. I., Tasker, K. M., & Hypothesis, C. (2001). The role of reactive sulfur species in oxidative stress. *Free Radical Biology and Medicine*, 31(10), 1279-1283. [https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(01\)00710-9](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(01)00710-9).

62. Rabinkov, A., Miron, T., Konstantinovski, L., Wilchek, M., Mirelman, D., & Weiner, L. (1998). The mode of action of allicin: Trapping of radicals and interaction with thiol containing proteins. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*, 1379(2), 233–244. [https://doi.org/10.1016/s0304-4165\(97\)00104-9](https://doi.org/10.1016/s0304-4165(97)00104-9).

63. Curtis, H., Noll, U., Störmann, J., & Slusarenko, A. J. (2004). Broad-spectrum activity of the volatile phytoanticipin allicin in extracts of garlic (*Allium sativum* L.) against plant pathogenic bacteria, fungi, and Oomycetes. *Physiological and Molecular Plant Pathology*, 65(2), 79-89. <https://doi.org/10.1016/j.pmpp.2004.11.006>.

64. Gruhlke, M. C. H., Nicco, C., Batteux, F., & Slusarenko, A. J. (2016). The effects of allicin, a reactive sulfur species from garlic, on a selection of mammalian cell lines. *Antioxidants*, 6(1), 1. <https://doi.org/10.3390/antiox6010001>.

65. Leontiev, R., Hohaus, N., Jacob, C., Gruhlke, M., & Slusarenko, A.J. (2018). A comparison of the antibacterial and antifungal activities of thiosulfinate analogues of allicin. *Scientific Reports*, 8, 6763. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-25154-9>.

66. Dissanayake, K. G. C., Fernando, W. S. K., Perera, B. T., & WPRT. (2021). Phytochemical influence of *Allium sativum* against pathogenic microorganisms. *World*

<https://doi.org/10.20959/wjpps20212-18254>.

67. Reiter, J., Levina, N., van der Linden, M., Gruhlke, M. C. H., Martin, C., & Slusarenko, A. J. (2017). Diallylthiosulfinate (allicin), a volatile antimicrobial from garlic (*Allium sativum*), kills human lung pathogenic bacteria, including MDR strains, as a vapor. *Molecules*, 22(10), 1711. <https://doi.org/10.3390/molecules22101711>.

68. Abdel-Daim, M. M., Abdelkhalek, N. K., & Hassan, A. M. (2015). Antagonistic activity of dietary allicin against deltamethrin-induced oxidative damage in freshwater Nile tilapia; *Oreochromis niloticus*. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 111, 146-152. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2014.10.019>.

69. Mösbauer, K., Fritsch, V. N., Adrian, L., Bernhardt, J., Horst Gruhlke, M. C., Slusarenko, A. J., Niemeyer, D., & Antelmann, H. (2021). Allicin inhibits SARS-CoV-2 replication and abrogates the antiviral host response in the Calu-3 proteome. *bioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2021.05.15.444275>.

70. Slusarenko, A. J., Patel, A., & Portz, D. (2008). Control of plant diseases by natural products: allicin from garlic as a case study. *European Journal of Plant Pathology*, 121, 313-322. <https://doi.org/10.1007/s10658-007-9232-7>.

71. Cai, X.-J., Block, E., Uden, P. C., Quimby, B. D., & Sullivan, J. J. (1995). Allium chemistry: identification of natural abundance organoselenium compounds in human breath after ingestion of garlic using gas chromatography with atomic emission detection. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 43, 1751-1753. <https://doi.org/10.1021/jf00055a001>.

72. Lawson, L. D., & Hunsaker, S. M. (2018). Allicin bioavailability and bioequivalence from garlic supplements and garlic foods. *Nutrients*, 10, 812. <https://doi.org/10.3390/nu10070812>.

73. Reiter, J., Hübbers, A. M., Albrecht, F., Leichert, L. I. O., & Slusarenko, A. J. (2020). Allicin, a natural antimicrobial defence substance from garlic, inhibits DNA gyrase activity in bacteria. *International Journal of Medical Microbiology*, 310(1), Article 151359. <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2019.151359>.

74. Fujisawa, H., Suma, K., Origuchi, K., Kumagai, H., Seki, T., & Ariga, T. (2008). Biological and chemical stability of garlic-derived allicin. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, *56*(11), 4229-4235. <https://doi.org/10.1021/jf8000907>.
75. Sorlozano-Puerto, A., Albertuz-Crespo, M., Lopez-Machado, I., Gil-Martinez, L., Ariza-Romero, J. J., Maroto-Tello, A., Baños-Arjona, A., & Gutierrez-Fernandez, J. (2020). Antibacterial and antifungal activity of propyl-propane-thiosulfinate and propyl-propane-thiosulfonate, two organosulfur compounds from *Allium cepa*: In vitro antimicrobial effect via the gas phase. *Pharmaceuticals (Basel)*, *14*(1), 21. <https://doi.org/10.3390/ph14010021>.
76. Foskolos, A., Siurana, A., Rodriguez-Prado, M., Ferret, A., Bravo, D., & Calsamiglia, S. (2015). The effects of a garlic oil chemical compound, propyl-propane thiosulfonate, on ruminal fermentation and fatty acid outflow in a dual-flow continuous culture system. *Journal of Dairy Science*, *98*(8). <https://doi.org/10.3168/jds.2014-8674>.
77. Peinado, M. J., Ruiz, R., Echávarri, A., Aranda-Olmedo, I., & Rubio, L. A. (2013). Garlic derivative PTS-O modulates intestinal microbiota composition and improves digestibility in growing broiler chickens. *Animal Feed Science and Technology*, *181*, 87-92. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anifeedsci.2013.03.001>.
78. Ruiz, R., García, M. P., Lara, A., & Rubio, L. A. (2010). Garlic derivatives (PTS and PTS-O) differently affect the ecology of swine faecal microbiota in vitro. *Veterinary Microbiology*, *144*, 110-117. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vetmic.2009.12.025>.
79. Baños Arjona, A., Gálvez Peralta, J. J., Guillamón Ayala, E., Nuñez Lechado, C., Maroto Caba, F., & Rodríguez Cabezas, M. E. (2015). Methods for assembling a product for modulating an immunomodulatory response in humans.
80. Yeon Ho, K., Geun Hyang, K., Ki Sun, Y., Shiv, S., & Jong-Whan, R. (2020). Comparative antibacterial and antifungal activities of sulfur nanoparticles capped with chitosan. *Microbial Pathogenesis*, *144*, 104178. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2020.104178>.
81. Martirosyan, I., Pakholiuk, O., Semak, B., Lubenets, V., & Peredriy, O. (2020). Investigation of wear resistance of cotton-polyester fabric with antimicrobial treatment.

<https://ouci.dntb.gov.ua/works/4EyD5O24/>.

82. Kanemoto, K., Sakata, Y., Hosoya, T., & Yoshida, S. (2020). Synthesis of Phenoxathiins and Phenothiazines by Aryne Reactions with Thiosulfonates. *Chemistry Letters*, 49, 593–596. <https://doi.org/10.1246/cl.200132>.

83. Martyrosian, I. A., Pakholiuk, O. V., Semak, B. D., Komarovska-Porokhniavets, O. Z., Lubenets, V. I., & Pambuk, S. A. (2019). New technologies of effective protection of textiles against microbiological damage. *Nanosistemi, Nanomateriali, Nanotekhnologii*, 17, 621–636. <https://doi.org/10.15407/nnn.17.04.621>

84. Ielo, L., Pillari, V., Gajic, N., Holzer, W., & Pace, V. (2020). Straightforward chemoselective access to unsymmetrical dithioacetals through a thiosulfonates homologation nucleophilic substitution sequence. *Chemical Communications*, 2020, 1-5. <https://doi.org/10.1039/D0CC04896H>.

85. Lubenets, V., Stadnytska, N., Baranovych, D., Vasylyuk, S., Karpenko, O., Havryliak, V., & Novikov, V. (2019). Thiosulfonates: the prospective substances against fungal infections. *Fungal Infection*, 2019, 1-24. <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.84436>.

86. Oriabinska, S., Starovoitova, S., Vasylyuk, V., Novikov, V., & Lubenets, V. (2017). Ethylthiosulfanilate effect on *Candida tropicalis*. *The Ukrainian Biochemical Journal*, 89, 70–76. <https://doi.org/10.15407/ubj89.05.070>

87. Singh, A. K., Singh, R., Joshi, S. R., & Misra, A. (2021). Mucormycosis in COVID-19: A systematic review of cases reported worldwide and in India. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 15(4), 102146. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.05.019>.

88. Mirazimi, A., Mousavi-Jazi, M., Sundqvist, V. A., & Svensson, L. (1999). Free thiol groups are essential for infectivity of human cytomegalovirus. *Journal of General Virology*, 80 Pt 11, 2861–2865. <https://doi.org/10.1099/0022-1317-80-11-2861>.

89. Lun, Z. R., Burri, C., Menzinger, M., & Kaminsky, R. (1994). Antiparasitic activity of diallyl trisulfide (Dasuansu) on human and animal pathogenic protozoa

(*Trypanosoma sp.*, *Entamoeba histolytica* and *Giardia lamblia*) in vitro. *Annales de la Societe belge de medecine tropicale*, 74(1), 51–59.

90. Ankri, S., & Mirelman, D. (1999). Antimicrobial properties of allicin from garlic. *Microbes and Infection*, 1(2), 125-129. [https://doi.org/10.1016/s1286-4579\(99\)80003-3](https://doi.org/10.1016/s1286-4579(99)80003-3).

91. Weber, N. D., Anderson, D. O., North, J. A., Murray, B. K., Lawson, L. D., & Hughes, B. G. (1992). In vitro virucidal effects of *Allium sativum* (garlic) extract and compounds. *Planta Medica*, 58, 417–423. <https://doi.org/10.1055/s-2006-961504>.

92. Rouf, R., Uddin, S. J., Sarker, D. K., Islam, M. T., Ali, E. S., Shilpi, J. A., Nahar, L., Tiralongo, E., & Sarker, S. D. (2020). Anti-viral potential of garlic (*Allium sativum*) and its organosulfur compounds: A systematic update of pre-clinical and clinical data. *Trends in Food Science & Technology*, 104, 219-234. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2020.08.006>.

93. Levin, Y. A., Pozdeev, O. K., Shvink, N. A., Andreev, S. V., & Skorobogatova, M. S. (1991). Antiviral activity of thiosulfates and thiosulfonates. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 25, 792-794. <https://doi.org/10.1007/BF00767260>.

94. Laurent, Q., Martinent, R., Lim, B., Pham, A. T., Kato, T., López-Andarias, J., Sakai, N., & Matile, S. (2021). Thiol-Mediated Uptake. *JACS Au*, 1(6), 710-728. <https://doi.org/10.1021/jacsau.1c00128>.

95. Kiriiri, G. K., Njogu, P. M., & Mwangi, A. N. (2020). *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, 6(27). <https://doi.org/10.1186/s43094-020-00047-9>.

96. de Oliveira, T. A., da Silva, M. P., Maia, E. H. B., da Silva, A. M., & Taranto, A. G. (2023). Virtual screening algorithms in drug discovery: A review focused on machine and deep learning methods. *Drugs Drug Candidates*, 2(2), 311-334. <https://doi.org/10.3390/ddc2020017>.

97. Shaker, B., Ahmad, S., Lee, J., Jung, C., & Na, D. (2021). In silico methods and tools for drug discovery. *Computers in Biology and Medicine*, 137, 104851. <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2021.104851>.

98. Lin, X., Li, X., & Lin, X. (2020). A review on applications of computational methods in drug screening and design. *Molecules*, 25(6), 1375. <https://doi.org/10.3390/molecules25061375>.

99. Cannon, J. G. (2011). Book review of A History of Medicinal Chemistry. *Journal of Medicinal Chemistry*, 54(18), 6404. <https://doi.org/10.1021/jm200998t>.
100. Fogel, D. B. (2018). Factors associated with clinical trials that fail and opportunities for improving the likelihood of success: A review. *Contemporary Clinical Trials Communications*, 11, 156-164. <https://doi.org/10.1016/j.conctc.2018.08.001>.
101. Ekins, S., Mestres, J., & Testa, B. (2007). In silico pharmacology for drug discovery: Methods for virtual ligand screening and profiling. *British Journal of Pharmacology*, 152(1), 9-20. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707305>.
102. Rognan, D. (2017). The impact of in silico screening in the discovery of novel and safer drug candidates. *Pharmacology & Therapeutics*, 175, 47-66. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.02.034>.
103. Ece, A. (2023). Computer-aided drug design. *BMC Chemistry*, 17(26). <https://doi.org/10.1186/s13065-023-00939-w>.
104. Acharya, C., Coop, A., Polli, J. E., & MacKerell, A. D. (2011). Recent advances in ligand-based drug design: Relevance and utility of the conformationally sampled pharmacophore approach. *Current Pharmaceutical Design*, 7(1), 10-22. <https://doi.org/10.2174/157340911793743547>.
105. Hefti, F. F. (2008). Requirements for a lead compound to become a clinical candidate. *BMC Neuroscience*, 9, Article S7. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-9-S3-S7>.
106. Rienzo, M., Jackson, S. J., Chao, L. K., Leaf, T., Schmidt, T. J., Navidi, A. H., Nadler, D. C., Ohler, M., & Leavell, M. D. (2021). High-throughput screening for high-efficiency small-molecule biosynthesis. *Metabolic Engineering*, 63, 102-125. <https://doi.org/10.1016/j.ymben.2020.09.004>.
107. Myrko, I., Chaban, T., Demchuk, Y., Drapak, Y., Chaban, I., Drapak, I., Pankiv, M., & Matiychuk, V. (2024). Current trends of chemoinformatics and computer chemistry in drug design: A review. *Current Chemistry Letters*, 13, 151–162. <http://dx.doi.org/10.5267/j.ccl.2023.8.001>.

108. Glökler, J., Schütze, T., & Konthur, Z. (2010). Automation in the high-throughput selection of random combinatorial libraries—Different approaches for select applications. *Molecules*, *15*(4), 2478-2490. <https://doi.org/10.3390/molecules15042478>.
109. Forli, S. (2015). Charting a path to success in virtual screening. *Molecules*, *20*(10), 18732-18758. <https://doi.org/10.3390/molecules201018732>.
110. Petit, J., Meurice, N., Kaiser, C., & Maggiora, G. (2012). Softening the Rule of Five—where to draw the line? *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, *20*(18), 5343-5351. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2011.11.064>.
111. Veber, D. F., Johnson, S. R., Cheng, H.-Y., Smith, B. R., Ward, K. W., & Kopple, K. D. (2002). Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. *Journal of Medicinal Chemistry*, *45*(12), 2615-2623. <https://doi.org/10.1021/jm020017n>.
112. Ghose, A. K., Viswanadhan, V. N., & Wendoloski, J. J. (1999). A knowledge-based approach in designing combinatorial or medicinal chemistry libraries for drug discovery. A qualitative and quantitative characterization of known drug databases. *Journal of Combinatorial Chemistry*, *1*(1), 55-68. <https://doi.org/10.1021/cc9800071>.
113. Baell, J. B., & Nissink, J. W. M. (2018). Seven Year Itch: Pan-Assay Interference Compounds (PAINS) in 2017—Utility and limitations. *ACS Chemical Biology*, *13*(1), 36-44. <https://doi.org/10.1021/acschembio.7b00903>.
114. Daoud, N. E., Borah, P., Deb, P. K., Venugopala, K. N., Hourani, W., Alzweiri, M., Bardaweel, S. K., & Tiwari, V. (2021). ADMET profiling in drug discovery and development: Perspectives of in silico, in vitro and integrated approaches. *Current Pharmaceutical Design*, *22*(7), 503-522. <https://doi.org/10.2174/1389200222666210705122913>.
115. da Silva Rocha, S. F. L., Olanda, C. G., Fokoue, H. H., & Sant'Anna, C. M. R. (2019). Virtual screening techniques in drug discovery: Review and recent applications. *Current Pharmaceutical Design*, *19*(19), 1751-1767. <https://doi.org/10.2174/1568026619666190816101948>.

116. Pinzi, L., & Rastelli, G. (2019). Molecular docking: Shifting paradigms in drug discovery. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(18), 4331. <https://doi.org/10.3390/ijms20184331>.
117. Stanzione, F., Giangreco, I., & Cole, J. C. (2021). Use of molecular docking computational tools in drug discovery. *Progress in Medicinal Chemistry*, 60, 273-343. <https://doi.org/10.1016/bs.pmch.2021.01.004>.
118. Seidel, T., Schuetz, D. A., Garon, A., & Langer, T. (2019). The pharmacophore concept and its applications in computer-aided drug design. *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*, 110, 99-141. https://doi.org/10.1007/978-3-030-14632-0_4.
119. Guryanov, I., Fiorucci, S., & Tennikova, T. (2016). Receptor-ligand interactions: Advanced biomedical applications. *Materials Science and Engineering: C*, 68, 890-903. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2016.07.072>.
120. Seidel, T., Bryant, S. D., Ibis, G., Poli, G., & Langer, T. (2017). 3D pharmacophore modeling techniques in computer-aided molecular design using LigandScout. In *Tutorials in Chemoinformatics*, 20. <https://doi.org/10.1002/9781119161110.ch20>.
121. Sunseri, J., & Koes, D. R. (2016). Pharmit: Interactive exploration of chemical space. *Nucleic Acids Research*, 44(1), 442-448. <https://doi.org/10.1093/nar/gkw287>.
122. Dixon, S. L., Smondryev, A. M., Knoll, E. H., et al. (2006). PHASE: A new engine for pharmacophore perception, 3D QSAR model development, and 3D database screening: 1. Methodology and preliminary results. *Journal of Computer-Aided Molecular Design*, 20, 647-671. <https://doi.org/10.1007/s10822-006-9087-6>.
123. Tosco, P., Balle, T., & Shiri, F. (2011). Open3DALIGN: An open-source software aimed at unsupervised ligand alignment. *Journal of Computer-Aided Molecular Design*, 25, 777-783. <https://doi.org/10.1007/s10822-011-9462-9>.
124. Rácz, A., Bajusz, D., & Héberger, K. (2018). Life beyond the Tanimoto coefficient: Similarity measures for interaction fingerprints. *Journal of Cheminformatics*, 10(48). <https://doi.org/10.1186/s13321-018-0302-y>.
125. Muratov, E. N., Bajorath, J., Sheridan, R. P., Tetko, I. V., Filimonov, D., Poroikov, V., Oprea, T. I., Baskin, I. I., Varnek, A., Roitberg, A., Isayev, O., Curtalolo, S.,

Fourches, D., Cohen, Y., Aspuru-Guzik, A., Winkler, D. A., Agrafiotis, D., Cherkasov, A., & Tropsha, A. (2020). QSAR without borders. *Chemical Society Reviews*, 49, 3525-3564. <https://doi.org/10.1039/DOCS00098A>.

126. Shahlaei, M. (2013). Descriptor selection methods in quantitative structure-activity relationship studies: a review study. *Chemical Reviews*, 113(10), 8093–8103. <https://doi.org/10.1021/cr3004339>

127. Rademacher, C., & Seeberger, P. H. (2015). High-throughput synthesis of diverse compound collections for lead discovery and optimization. *New Approaches to Drug Discovery*, 232, 73–89.

128. Lubenets, V., Vasylyuk, S., Monka, N., Bolibrukh, K., Komarovska-Porokhnyavets, O., Baranovych, D., Musyanovych, R., Zaczynska, E., Czarny, A., Nawrot, U., & Novikov, V. (2017). Synthesis and antimicrobial properties of 4-acylamino-benzenethiosulfoacid S-esters. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 25(2), 266-274. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2016.06.007>

129. Dmitryjuk, M., Szczotko, M., Kubiak, K., Trojanowicz, R., Parashchyn, Z., Khomitska, H., & Lubenets, V. (2020). S-Methyl-(2-Methoxycarbonylamino-Benzimidazole-5) Thiosulfonate as a potential antiparasitic agent—Its action on the development of *Ascaris suum* eggs in vitro. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, 13(11), 332. <https://doi.org/10.3390/ph13110332>.

130. Halenova, T. I., Nikolaeva, I. V., Nakonechna, A. V., Bolibrukh, K. B., Monka, N. Y., Lubenets, V. I., Savchuk, O. M., Novikov, V. P., & Ostapchenko, L. I. (2015). The search of compounds with antiaggregation activity among S-esters of thiosulfonic acids. *Ukrainian Biochemical Journal*, 87(5), 83-92. <https://doi.org/10.15407/ubj87.05.083>.

131. Liubas, N., Iskra, R., Stadnytska, N., Monka, N., Havryliak, V., & Lubenets, V. (2022). Antioxidant activity of thiosulfonate compounds in experiments in vitro and in vivo. *Biointerface Research in Applied Chemistry*, 12(3), 3106-3116. <https://doi.org/10.33263/BRIAC123.31063116>.

132. Khodyuk, R. G., Bai, R., Hamel, E., Lourenço, E. M. G., Barbosa, E. G., Beatriz, A., dos Santos, E. A., & de Lima, D. P. (2020). Diaryl disulfides and thiosulfonates

as combretastatin A-4 analogues: Synthesis, cytotoxicity, and antitubulin activity. *Bioorganic Chemistry*, 101, 104017. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.104017>.

133. Державний реєстр лікарських засобів: веб сайт. URL: <http://www.drlz.com.ua> (Дата звернення 6.10.2022)

134. Ліки.ua: веб сайт. URL: <https://liki.ua> (Дата звернення 6.10.2022)

135. Pollastri, M. P. (2010). Overview on the Rule of Five. *Current Protocols in Pharmacy*, 11, 42-45. <https://doi.org/10.1002/0471141755.ph0912s49>.

136. Molinspiration Cheminformatics. (1986). Molinspiration Cheminformatics Software: веб сайт. URL: <https://www.molinspiration.com> (Дата звернення 6.10.2022)

137. Sugali, B., Meка, G., & Chintakunta, R. (2022). Synthesis Characterization and Molinspiration Analysis, Anti-bacterial activity of Novel 2,4,6-tri Substituted Pyrimidines. *Journal of Young Pharmacists*, 14(2), 174-178. <https://doi.org/10.5530/jyp.2022.14.33>.

138. Kathleen, G., Andrean, G., Robert, P., & Bjoern-Oliver, G. (2022). SuperPred 3.0: Drug classification and target prediction—a machine learning approach. *Nucleic Acids Research*, 50, 726–731. <https://doi.org/10.1093/nar/gkac297>.

139. Zhou, Y., Zhang, Y., Lian, X., Li, F., Wang, C., Zhu, F., Qiu, Y., & Chen, Y. (2022). Therapeutic target database update 2022: Facilitating drug discovery with enriched comparative data of targeted agents. *Nucleic Acids Research*, 50(D1), D1398–D1407. <https://doi.org/10.1093/nar/gkab953>.

140. David, G., Aurélien, G., Matthias, W., Antoine, D., Olivier, M., & Vincent, Z. (2014). SwissTargetPrediction: A web server for target prediction of bioactive small molecules. *Nucleic Acids Research*, 42, 32–38.

141. Dassault Systems. (2020). BIOVIA Discovery Studio. веб сайт. URL: <https://discover.3ds.com/discovery-studio-visualizer-download> (Дата звернення 18.05.2023)

142. Thapa, S., Nargund, L. S., & Biradar, M. S. (2023). Molecular design and in-silico analysis of trisubstituted benzimidazole derivatives as FtsZ inhibitor. *Journal of Chemistry*, 2023, 1-9. <https://doi.org/10.1155/2023/9307613>.

143. WHO. (2023). Vaccines could avert half a million deaths associated with anti-microbial resistance a year. веб сайт. URL: <https://www.who.int/news/item/28-07-2023-vaccines->

[could-avert-half-a-million-deaths-associated-with-anti-microbial-resistance-a-year](#) (Дата звернення 21.11.2023)

144. Тимощук, С. А., & Симочко, Л. Ю. (2020). Поширення антибіотикорезистентних мікроорганізмів у навколишньому природному середовищі. *Екологічні науки*, 2(29). <https://doi.org/10.32846/2306-9716/2020.eco.2-29.2.2>.

145. Яковлєва, Л. В., & Баглай, Т. О. (2019). Проблеми антибіотикорезистентності в Україні. *Фармакоекономіка в Україні: стан і перспективи розвитку*, С. 134–135.

146. Березняков, І. Г. (2020). Стан антибіотикорезистентності в Україні: результати дослідження АУРА. *Здоров'я України*, 5, С. 21-23. URL: https://health-ua.com/multimedia/userfiles/files/2020/Hirurg_5_2020/Hirurg_5_2020_20-23.pdf

147. Міністерство охорони здоров'я України. (н.д.). Стійкість бактерій до антибіотиків залишає все менше можливостей для ефективного лікування поранених. веб сайт. URL: <https://moz.gov.ua/article/news/stijkist-bakterij-do-antibiotikiv-zalishae-vse-menshe-mozhливостей-dlja-efektivnogo-likuvannja-poranenih> (Дата звернення 21.11.2023)

148. Середні ціни в Україні: Антибіотики вітчизняні. веб сайт. URL: https://index.minfin.com.ua/ua/markets/product-prices/antibiotics_of_domestic_brands/ (Дата звернення 21.11.2023)

149. Середні ціни в Україні: Антибіотики імпортні. веб сайт. URL: https://index.minfin.com.ua/ua/markets/product-prices/antibiotics_of_imported_brands/ (Дата звернення 21.11.2023)

150. Кірсанов, Д. (2023). Інфраструктура аптечного ритейлу: відновлення триває. *Аптека*, 39(1410). веб сайт. URL: <https://www.apteka.ua/article/676892> (Дата звернення 21.11.2023)

151. Національна академія медичних наук України. (2016). Уніфікований протокол надання медичної допомоги дорослим хворим на негоспітальну пневмонію, протокол № 12/6 від 10.11.2016 р. веб сайт. URL: http://www.ifp.kiev.ua/doc/staff/pneumonia_guidelines_2016.pdf (Дата звернення 21.11.2023)

152. Настанова 00232. Інфекції сечовивідних шляхів. веб сайт. URL: <https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3120> (Дата звернення 21.11.2023)

153. Ольховська, А., Стремоухов, О., Спиридонов, С., Грибник, І., & Куценко, С. (2022). Обґрунтування доцільності створення нових лікарських засобів та БАД гінкго білоба на основі дослідження фармацевтичного ринку України. *Сучасна медицина, фармація та психологічне здоров'я*, 2(9). <https://doi.org/10.32689/2663-0672-2022-2-10>.
154. Симоненко, Н. А., Подгайна, М. В., Немченко, А. С., & Шпичак, О. С. (2021). Аналіз економічної доступності окремих груп кардіологічних препаратів в Україні за 2016–2020 роки. *Фармацевтичний часопис*, 2, С. 79–86. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2021.2.12183>.
155. Lubenets, V., Stadnytska, N., Baranovych, D., Vasylyuk, S., Karpenko, O., Havryliak, V., & Novikov, V. (2019). Thiosulfonates: The prospective substances against fungal infections. *Fungal Infection*. <https://doi.org/10.5772/intechopen.84436>.
156. Kratzer, C., Tobudic, S., Assadian, O., Vuxbaum, A., Graninger, W., & Georgopoulos, A. (2006). Validation of Akacid plus as a room disinfectant in the hospital setting. *Applied and Environmental Microbiology*, 72(6), 3826-3831. <https://doi.org/10.1128/AEM.00379-06>.
157. Семенчук, Ю. М., & Стадницька, Н. Є. (2022). Аналіз асортименту антибактеріальних засобів для системного застосування фармацевтичного ринку України. *Chemistry, Technology and Application of Substances*, 5(1), 75-81. <https://doi.org/10.23939/ctas2022.01.075>.
158. Оксенюк, О. Е., Гудзенко, А. П., & Шпичак, О. С. (2020). Аналіз фармацевтичного ринку України лікарських засобів протигрибкової дії. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*, 6(1), 69-80. <https://doi.org/10.24959/sphhcj.20.169>
159. Кулицький, С.А. Фармацевтична галузь і фармацевтичний ринок в Україні: стан і проблеми розвитку. веб сайт. URL: http://nbuviap.gov.ua/index.php?option=com_content&view=article&id=4227:rinok-likarskikhzasobiv-v-ukrajini-2&catid=8&Itemid=350 (Дата звернення 21.11.2023)
160. Під Макаровим згорів фармацевтичний склад. веб сайт. URL: <https://www.epravda.com.ua/news/2022/03/22/684479> (Дата звернення 21.11.2023)

161. Фармак – лідер українського фармацевтичного ринку у 2022 році. веб сайт. URL: <https://farmak.ua/news/lider-farmaczevtichnogo-rinku-ukrayini-splativ-550-mln-grn-podatkov-za-9-misyacziv-2022-roku/> (Дата звернення 21.11.2023)
162. Lai, C. C., Shih, T. P., Ko, W. C., Tang, H. J., & Hsueh, P. R. (2020). Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 55(3). <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105924>
163. Public health center of the Ministry of Health of Ukraine. веб сайт. URL: <https://npsi.phc.org.ua/MortalityDashboard> (Дата звернення 05.12.2023)
164. Cascini, F., Hoxhaj, I., Zaçe, D., Ferranti, M., Di Pietro, M. L., Voccia, S., & Ricciardi, W. (2020). How health systems approached respiratory viral pandemics over time: A systematic review. *BMJ Global Health*, 5(12). <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2020-003677>
165. Safdar, A., Hasan, R., & Riaz, H. (2015). Antiviral drugs and their targets. *Frontiers in Pharmacology*, 6, 181. <https://doi.org/10.3389/fphar.2015.00181>
166. CDC. (2019). Viral Hepatitis. *Centers for Disease Control and Prevention*. веб сайт. URL: <https://www.cdc.gov/hepatitis/index.htm> (Дата звернення 05.12.2023)
167. Dietmar, A., Angelika, M., & Adolf, E. (2023). Relationship between depression, anxiety, stress, and SARS-CoV-2 infection: A longitudinal study. *Frontiers in Psychology*, 14. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2023.1116566>
168. Coughlin, S. (2012). Anxiety and Depression: Linkages with Viral Diseases. *Public Health Reviews*, 34(7). <https://doi.org/10.1007/BF03391675>
169. Mitrica, B., Mocanu, I., Grigorescu, I., Pistol, A., et al. (2021). Population Vulnerability to the SARS-CoV-2 Virus Infection. A County-Level Geographical-Methodological Approach in Romania. *GeoHealth*, 5(11). <https://doi.org/10.1029/2021GH000461>
170. An overview of the pharmaceutical market of Ukraine in times of difficult trials. веб сайт. URL: <https://promoboz.com/journal/2023/1-94-2023/oglyad-farmatsevychnogo-rynku-ukrayiny-v-chasy-vazhkyh-vyprobuvan/> (Дата звернення 05.12.2023)

171. Popova, I. A., Kurylenko, Y. E., Podgayna, M. V., & Podkolzina, M. V. (2022). Evaluation of competitive advantages of pharmacy chains in Ukraine. *Modern Economics*, 31, 104-112. [https://doi.org/10.31521/modecon.V31\(2022\)-15](https://doi.org/10.31521/modecon.V31(2022)-15)
172. Who owns the largest pharmacy chains in Ukraine. веб сайт. URL: <https://rau.ua/novyni/volodari-aptek/> (Дата звернення 05.12.2023)
173. Zhang, L., McHale, C. M., Greene, N., Snyder, R. D., Rich, I. N., Aardema, M. J., Roy, S., & Pfuhler, S. (2014). Commentary emerging approaches in predictive toxicology. *55*, 679–688.
174. Raies, A. B., & Bajic, V. B. (2016). In silico toxicology: Computational methods for the prediction of chemical toxicity. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science*, 6, 147–172.
175. Protox3. веб сайт. URL: https://tox.charite.de/protox3/index.php?site=compound_input (Дата звернення 25.03.2024)
176. Breiman, L. (2001). Random Forest. *Machine Learning*, 45, 5–32.
177. Occupational Safety and Health Administration (OSHA). (2010). *A guide to the globally harmonized system of classification and labelling of chemicals (GHS)*.
178. Friesner, R. A., Banks, J. L., Murphy, R. B., Halgren, T. A., Klicic, J. J., Mainz, D. T., Repasky, M. P., Knoll, E. H., Shaw, D. E., Shelley, M., Perry, J. K., Francis, P., & Shenkin, P. S. (2004). Glide: A new approach for rapid, accurate docking and scoring. 1. Method and assessment of docking accuracy. *Journal of Medicinal Chemistry*, 47, 1739–1749.
179. Huang, J.-X., Zhou, B.-L., Xu, J.-P., & Zhao, Z. Z. (2023). Advances in the development of phosphodiesterase 7 inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 250, 113-149. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2023.115194>
180. Gargiulo, P., Di Donna, M., Giaquinto, G., Di Zazzo, E., Bifulco, A., & Morace, A. (2018). The androgen receptor in breast cancer. *Frontiers in Endocrinology*, 9, Article 4. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00492>
181. Jin, Z., Du, X., Xu, Y., Deng, Y., Liu, M., Zhao, Y., Zhang, B., Li, X., Zhang, L., Peng, C., Duan, Y., Yu, J., Wang, L., Yang, K., Liu, F., Jiang, R., Yang, X., You, T., Liu, X., Yang, X., Bai, F., Liu, H., Liu, X., Guddat, L. W., Xu, W., Xiao, G., Qin, C., Shi, Z.,

Jiang, H., Rao, Z., & Yang, H. (2020). Structure of M^{pro} from SARS-CoV-2 and discovery of its inhibitors. *Nature*, 582, 289-293. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2223-y>

182. Veber, D. F., Johnson, S. R., Cheng, H.-Y., Smith, B. R., Ward, K. W., & Kopple, K. D. (2002). Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. *Journal of Medicinal Chemistry*, 45(12), 2615-2623. <https://doi.org/10.1021/jm020017n>

183. Oda, A., & Takahashi, O. (2009). Validation of ArgusLab efficiencies for binding free energy calculations. *Chem-Bio Informatics Journal*, 9, 52-61. <https://doi.org/10.1273/cbij.9.52>

184. Singh, A. K., Singh, R., Joshi, S. R., & Misra, A. (2021). Mucormycosis in COVID-19: A systematic review of cases reported worldwide and in India. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 15(4), 102-146. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.05.019>

185. Raju, J. R., Waheed, M., & Jangam, J. K. (2018). A straightforward and convenient synthesis of functionalized allyl thiosulfonates and allyl disulfanes. *RSC Advances*, 8, 40446–40453. <https://doi.org/10.1039/c8ra06938g>

186. Mampuy, P., McElroy, R., Clark, J., Orru, R., & Maes, B. (2019). Thiosulfonates as emerging reactants: Synthesis and applications. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 362, 3–64.

187. Script Research. (2016). AutoDock Tools. веб сайт. URL: <https://autodock.scripps.edu> (Дата звернення 05.04.2023)

188. El-Hachem N, Haibe-Kains B, Khalil A, Kobeissy FH, Nemer G. (2017) AutoDock and AutoDockTools for Protein-Ligand Docking: Beta-Site Amyloid Precursor Protein Cleaving Enzyme 1(BACE1) as a Case Study. *Methods Mol Biol.*;1598:391-403. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6952-4_20

189. Luo, M. (2012). Influenza virus entry. In M. Rossmann & V. Rao (Eds.), *Viral Molecular Machines. Advances in Experimental Medicine and Biology* (Vol. 726, pp. 201-221). Springer, Boston, MA. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-0980-9_9

190. Protein Data Bank. (2023). веб сайт. URL: <https://www.rcsb.org/structure/6LU7> (Дата звернення 05.04.2023). <https://doi.org/10.2210/pdb6lu7/pdb>

191. Protein Data Bank. (2023). веб сайт. URL: <https://www.rcsb.org/structure/3AL4> (Дата звернення 05.04.2023). <https://doi.org/10.2210/pdb3al4/pdb>
192. Wei, X., Wu, D., Su, Z., Li, S., & Lin, H. (2018). Multi-body interactions in molecular docking program devised with key water molecules in protein binding sites. *Molecules*, 23(9). <https://doi.org/10.3390/molecules23092321>.
193. Iqbal, A., Khan, T., Mishra, A. K., Ali, M. I., Mishra, N., & Mohammad, A. A. (2021). Identification of severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 inhibitors through in silico structure-based virtual screening and molecular interaction studies. *Journal of Molecular Recognition*, 34(10). <https://doi.org/10.1002/jmr.2918>
194. Xu, N., Tian, X., Wang, X., Chen, M., Liu, X., Liu, X., He, S., Guo, M., Huang, J., Gao, R., Liao, K., Chen, Y., Liu, X., Wang, X. (2023). Hemagglutinin affects replication, stability and airborne transmission of the H9N2 subtype avian influenza virus. *Virology*, 589, 109926. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2023.109926>
195. Strehl, J., & Hilt, G. (2022). Synthesis of symmetrical and unsymmetrical thiosulfonates from disulfides through electrochemically induced disulfide bond metathesis and site-selective oxidation. *European Journal of Organic Chemistry*, 2022, e202101007
196. Huang, C.-M., Li, J., Wang, S.-Y., & Ji, S.-J. (2020). TFA promoted multi-component reaction of aryldiazonium with sodium metabisulphite and thiols: Construction of thiosulfonate under transition-metal free conditions. *Chinese Chemical Letters*, 31(1), 1923–1926.
197. Zheng, Y., Qing, F.-L., Huang, Y., & Xu, X.-H. (2016). Tunable and practical synthesis of thiosulfonates and disulfides from sulfonyl chlorides in the presence of tetrabutylammonium iodide. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 358(21), 3477–3481.
198. Natarajan, P. (2015). Facile synthesis of symmetric thiosulfonates by oxidation of disulfide with oxone/MX (MX= KBr, KCl, NaBr, and NaCl). *Tetrahedron Letters*, 56(27), 4131-4134.
199. Liu, Y., & Zhang, Y. (2003). Temperature-controlled selective reduction of arenesulfonyl chlorides promoted by samarium metal in DMF. *Tetrahedron Letters*, 44(22), 4291-4294

200. Taniguchi, N. (2015). Oxidative coupling of dichalcogenides with sodium sulfinates via copper-catalyzed cleavage of S–S and Se–Se bonds. *The Journal of Organic Chemistry*, 80(3), 1764-1770.

201. Pang, X., Xiang, L., Yang, X., & Yan, R. (2016). Iodine-mediated synthesis of aromatic thioethers with aromatic amines and sulfonyl hydrazides in high regioselectivity via C(sp²)–H bond functionalization. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 358(2), 321-325.

202. Shyam, P. K., Kim, Y. K., Lee, C., & Jang, H. Y. (2016). Copper-catalyzed aerobic formation of unstable sulfinyl radicals for the synthesis of sulfinates and thiosulfonates. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 358(1), 56-61.

203. Oae, S., Takata, T., & Kim, Y. H. (1982). Oxidation of unsymmetrical disulfide and thiosulfinic S-esters with peroxy acids. Search for formation of α -disulfoxide as an intermediate in the electrophilic oxidation of thios

204. Abu-Yousef, I. A., & Harpp, D. N. (2003). New sulfenyl chloride chemistry: Synthesis, reactions, and mechanisms toward carbon-carbon double bonds. *Sulfur Reports*, 24(3), 255–282.

205. Wang, L., He, W., & Yu, Z. (2013). Transition-metal mediated carbon–sulfur bond activation and transformations. *Chemical Society Reviews*, 42(2), 599-621.

206. Pham, H. T., Nguyen, N.-L. T., Duus, F., & Luu, T. X. T. (2015). Ultrasound-accelerated synthesis of asymmetrical thiosulfonates-S-esters by base-promoted reaction of sulfonyl chlorides with thiols. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 190(11), 1934–1941.

207. Mahieu, J.-P., Gosselet, M., Sebille, B., & Beuzard, Y. (1986). Synthesis of new thiosulfonates and disulfides from sulfonyl chlorides and thiols. *Synthetic Communications*, 16(13), 1709–1722.

208. Менька, Н. Я. (2016). Синтез та властивості алкілових, карбо- та гетероциклічних естерів тіосульфокислот: дисертація кандидата хімічних наук. Львів.

209. Список №2. Прекурсори, стосовно яких встановлюються заходи контролю. веб сайт. URL:

https://ips.ligazakon.net/document/kp000770?an=213&q=%D0%B0%D1%86%D0%B5%D1%82%D0%BE%D0%BD&is_no_morph=false&lang=ua¶gr_mode=true

210. Грошовий, Т. А., Павлюк, Б. В., Чубка, М. Б., Демчук, М. Б., Найда, Ю.В. (2021). Дизайн експерименту при проведенні досліджень зі створення таблетованих лікарських засобів: Використання методу "Якість шляхом розробки" (QbD) при оптимізації складу та технології таблетованих лікарських засобів. *Фармацевтичний часопис*, (2), 97–108.

211. Ohage, E., Iverson, R., Krummen, L., et al. (2016). QbD implementation and post approval lifecycle management (PALM). *Biologicals*, 44, 332–340.

212. Aggarwal, A., Aeran, H., & Rathee, M. (2019). Quality management in healthcare: The pivotal desideratum. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*, 9(2), 180-182. <https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2018.06.006>.

ДОДАТКИ

Додаток А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Статті

1. Копак, Н.А., Василюк, С.В. (2023). Обґрунтування перспективності розроблення вітчизняних протигрибкових препаратів на підставі аналізу їх асортименту на фармацевтичному ринку України. *Сучасна медицина, фармація та психологічне здоров'я*, 2(11), 90-95. (Особистий внесок здобувача – аналіз літературних джерел, узагальнення та обробка одержаних результатів, підготовка статті. Внесок Василюк С.В. – постановка проблеми, планування завдань, формування висновків).

2. Копак, N. A. (2023). Searching of biological activity of S-esters 4-acetylaminobenzenethiosulfoacid using methods of chemoinformatics. *Chemistry, Technology and Application of Substances = Хімія, технологія речовин та їх застосування*, 6(2), 76–86. (Особистий внесок – участь у постановці завдань та проведенні дослідження, обробка результатів дослідження, проведення *in silico* скринінгу, формування висновків, підготовка статті до публікації).

3. Копак N. A, Vasyliuk S. V. (2024). Marketing research of the pharmaceutical market of Ukraine in the segment of antiviral drugs for systemic use. *The Odesa Medical Journal*, 1(186), 87-93. (Особистий внесок – аналіз літературних джерел, узагальнення та обробка одержаних результатів аналізу, проведення обрахунків, узагальнення результатів, оформлення таблиць та графіків, підготовка статті. Внесок Василюк С.В. – участь у постановці завдань та проведенні аналізу, формування висновків).

Тези доповідей

4. Копак Н. А. Аналіз асортименту протигрибкових препаратів для системного застосування. *Актуальні проблеми розвитку галузевої економіки, менеджменту та логістики*: Матеріали X Науково-практичної internet-конференції з міжнародною участю, Харків, 10 листопада 2022. – 2022. – С. 258–

260.

5. Копак, N. A., Vasylyuk, S. V. Research of the market of antiviral drugs in Ukraine: marketing aspect. «*Chemical and biopharmaceutical technologies: collection of scientific papers – 2023*»: Збірник праць VI Міжнародної науково-практичної конференції «KyivLvivPharma-2023. Фармацевтична технологія та фармакологія в забезпеченні активного довголіття», Львів, 18-20 листопада 2023 року.- 2023.-С. 221–224.

6. Копак Н. А., Василюк С. В. Обґрунтування необхідності розвитку вітчизняного виробництва антимікробних препаратів на підставі аналізу їх соціально-економічної доступності на фармацевтичному ринку України. «*Пріоритетні напрями розвитку науки, освіти, технологій та інноваційної діяльності в Україні*»: Збірник тез доповідей міжнародної науково-практичної конференції, Полтава, 12 квітня 2024 року. ЦФЕНД, 2024. 71 с. – 2024. – С. 45–46.

7. Копак Н., Василюк С. Пошук ефективних антивірусних субстанцій серед S-естерів 4-ациламінобензентіосульфокислоти з використанням інструментів віртуального скринінгу біологічної активності. *Молодь і поступ біології*: збірник тез доповідей XX Міжнародної наукової конференції студентів і аспірантів (м. Львів, 18-20 квітня 2024 р.). – Львів: Сполом, 2024. – 358 с. – 2024. – С. 326–327.

Додаток Б

Відомості про апробацію результатів дисертації

1. X Науково-практична internet-конференція з міжнародною участю «Актуальні проблеми розвитку галузевої економіки, менеджменту та логістики» (Харків, 10 листопада 2022) – публікація тез.
2. VI Міжнародна науково-практична конференція «KyivLvivPharma-2023. Фармацевтична технологія та фармакологія в забезпеченні активного довголіття» (Львів, 18-20 листопада 2023 року) – публікація тез, стендова доповідь.
3. Міжнародна науково-практична конференція «Пріоритетні напрями розвитку науки, освіти, технологій та інноваційної діяльності в Україні» (Полтава, 12 квітня 2024 р.) – публікація тез.
4. XX Міжнародна наукова конференція студентів і аспірантів «Молодь і поступ біології» присвячена 90-річчю від дня народження професора Ореста Демківа (Львів, 18-20 квітня 2024 року) – публікація тез.

Додаток В

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор

Науково-педагогічної роботи
Національного університету
«Львівська політехніка»

Олег ДАВИДЧАК
2024 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Пошук біологічної активності S-естерів 4-ацетиламінобензенітїосульфокислоти з використанням методів хімонформатики.

2. **Установа, її адреса, виконавці:** м. Львів, вул. С. Бандери, 12
Кафедра технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології
Національний університет «Львівська політехніка»

Доктор економічних наук, проф. Василюк С.В., аспірант Копак Н.А.

3. **Джерела інформації:**

3.1. Копак Н. А. Searching of biological activity of S-esters 4-acetylamino benzenethiosulfoacid using methods of chemoinformatics // Chemistry, Technology and Application of Substances = Хімія, технологія речовин та їх застосування. – 2023. – Vol. 6, № 2. – Р. 76–86.

3.2. Копак Н., Василюк С. Пошук ефективних антивірусних субстанцій серед S-естерів 4-ацетиламінобензенітїосульфокислоти з використанням інструментів віртуального скринінгу біологічної активності. Молодь і поступ біології: збірник тез доповідей XX Міжнародної наукової конференції студентів і аспірантів (м. Львів, 18-20 квітня 2024 р.). – Львів: Сполом. 2024. – 358 с.

4. **Впроваджено** для використання в навчальному процесі кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології при вивченні відповідних тем з освітньої компоненти «Біоінформатика», «Наукові аспекти біофармації».

5. **Термін впровадження** з 11.09.2023 року.

6. **Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації:

Показники	За даними	
	розробників	установи, що затверджує
Результати наукових досліджень впроваджені до навчального процесу та використовуються викладачами кафедри під час підготовки лекцій.		

7. **Зауваження, пропозиції:** розповсюдити отримані позитивні результати впровадження для застосування у навчальному процесі закладів вищої освіти України.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри
технології біологічно активних сполук,
фармації та біотехнології
Національного університету
«Львівська політехніка»
доктор хімічних наук, професор
«24» 04 2024 року

 Віра ЛУБЕНЕЦЬ

Додаток Г



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор

наукової роботи

Навчального університету

«Львівська політехніка»

Іван ДЕМИДОВ

«24» 04 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Обґрунтування перспективності розроблення вітчизняних протигрибкових препаратів на підставі аналізу їх асортименту на фармацевтичному ринку України.

2. **Установа, її адреса, виконавці:** м. Львів, вул. С. Бандери, 12
Кафедра технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології
Національний університет «Львівська політехніка»
Доктор економічних наук, проф. Василюк С.В., аспірант Копак Н.А.

3. Джерела інформації:

3.1. Копак Н. А., Василюк С. В. Обґрунтування перспективності розроблення вітчизняних протигрибкових препаратів на підставі аналізу їх асортименту на фармацевтичному ринку України // Сучасна медицина, фармація та психологічне здоров'я. – 2023. – № 2 (11). – С. 90–95.

3.2. Копак Н. А. Searching of biological activity of S-esters 4-acetylamino-benzenethiosulfoacid using methods of chemoinformatics // Chemistry, Technology and Application of Substances = Хімія, технологія речовин та їх застосування. – 2023. – Vol. 6, № 2. – Р. 76–86..

3.3. Копак Н., Василюк С. Пошук ефективних антивірусних субстанцій серед S-естерів 4-ациламінобензентіосульфокислоти з використанням інструментів віртуального скринінгу біологічної активності. Молодь і поступ біології: збірник тез доповідей XX Міжнародної наукової конференції студентів і аспірантів (м. Львів, 18-20 квітня 2024 р.). – Львів: Сполум, 2024. – 326-327 с.

4. **Впроваджено** для використання в науково-дослідній роботі кафедри – синтез, дослідження, технологія та біотехнологія нових фармацевтичних субстанцій, органічних сполук і функціональних матеріалів, яким притаманні біологічна активність та комплекс інших практично цінних властивостей.

5. **Термін впровадження** з 11.09.2023 року.

6. **Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації:

Показники	За даними	
	розробників	установи, що затверджує
Результати наукових досліджень впроваджені до наукової роботи працівниками кафедри.		

7. **Зауваження, пропозиції:** розповсюдити отримані позитивні результати впровадження для застосування у навчальному процесі закладів вищої освіти України.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри
технології біологічно активних сполук,
фармації та біотехнології
Національного університету
«Львівська політехніка»
доктор хімічних наук, професор
«24» 04 2024 року

Віра ЛУБЕНЕЦЬ

Додаток Г



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Обґрунтування перспективності розроблення вітчизняних протигрибкових препаратів на підставі аналізу їх асортименту на фармацевтичному ринку України.

2. Установа, її адреса, виконавці: м. Львів, вул. С. Бандери, 12
Кафедра технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології
Національний університет «Львівська політехніка»
Доктор економічних наук, проф. Василюк С.В., аспірант Копак Н.А.

3. Джерела інформації:

3.1. Kopak N. A., Vasylyuk S. V. Research of the market of antiviral drugs in Ukraine: marketing aspect // Chemical and biopharmaceutical technologies: collection of scientific papers. – 2023. – 2023. – Р. 221–224.

3.2. Копак Н., Василюк С. Пошук ефективних антивірусних субстанцій серед S-естерів 4-ациламінобензентіосульфокислоти з використанням інструментів віртуального скринінгу біологічної активності. Молодь і поступ біології: збірник тез доповідей ХХ Міжнародної наукової конференції студентів і аспірантів (м. Львів, 18-20 квітня 2024 р.). – Львів: Сполом, 2024. – 358 с.

4. Впроваджено для використання в навчальному процесі кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України при вивченні відповідних тем з освітньої компоненти «Фармацевтичний менеджмент та маркетинг», «Дизайн експерименту у фармацевтичній розробці».

5. Термін впровадження з 04.09.2023 року.

6. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації:

Показники	За даними	
	розробників	установи, що затверджує
Результати наукових досліджень впроваджені до навчального процесу та використовуються викладачами кафедри під час підготовки лекцій.		

7. Зауваження, пропозиції: розповсюдити отримані позитивні результати впровадження для застосування у навчальному процесі закладів вищої освіти України.

Відповідальний за впровадження:

Завідувачка кафедри
управління та економіки фармації
з технологією ліків Тернопільського
національного медичного університету
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України
к.фарм.н., доц.

Наталія БЕЛЕЙ

Додаток Д

Товариство з обмеженою відповідальністю «КАРПАТОЛ»

Юридична адреса: 01024, м.Київ, вул.Круглоуніверситетська, буд.7, оф.26
тел./факс (044) 4627955, 4627956
ЄДРПОУ 36787733
р/р UA593006140000026002500103146 в ПАТ «КРЕДІ АГРІКОЛЬ БАНК» м. Київ, МФО300614
Свідоцтво платника ПДВ 100303288
Індивідуальний податковий номер 367877313321
e-mail: karpatol@ukr.net

«24» квітня 2024р.



Затверджено
Директор ТзОВ «Карпатол»
Ігнацевич С.О.

Акт

про перспективи впровадження результатів дисертаційної роботи КОПАКА Назарія Андрійовича

ТзОВ «Карпатол», надалі – підприємство, зацікавлено у розвитку і впровадженні нових перспективних продуктів і технологій, тому тему дисертації Назарія КОПАКА ««Цілеспрямований пошук перспективних антимікробних та антивірусних субстанцій серед S-естерів4-ациламінобензентіосульфокислот»» (Кафедра ТБСФБ, НУ «Львівська політехніка») ми вважаємо актуальною. У дисертації представлені цікаві результати, присвячені пошуку нових перспективних антимікробних та антивірусних субстанцій тіосульфонатного типу.

Аспірантом проведено скринінг сполук, включених до комбінаторної бібліотеки тіосульфонатів, який проводили *insilico* за допомогою програм SuperPred та AutoDockTools та визначено сполуки-лідери для проведення експериментальних досліджень з пошуку ефективних лікарських субстанцій для лікування COVID-19, а також свинячого грипу (H1N1). Найбільш перспективними виявилися S-метил 4-[(трифторацетил)аміно]бензенсульфонотіоат, S-(2нітрофеніл)4-[(хлорпропаноїл)аміно]бензенсульфонотіоат і S-(4-нітрофеніл)4-[(хлорпропаноїл)аміно]бензенсульфонотіоат, які зарекомендували себе в допінгових дослідженнях. Для цих сполук доцільно провести експериментальні дослідження їхньої противірусної активності проти COVID-19 та свинячого грипу (H1N1), адже окрім того, що вони дали гарний прогноз щодо наявності в них такої активності, вони також відповідають усім критеріям подібності лікарських засобів за правилами Ліпінського.

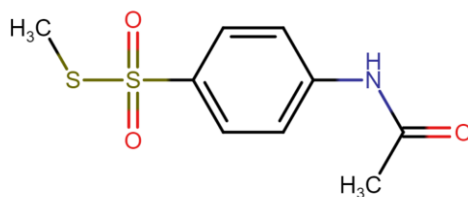
Окрім того, в дисертаційній роботі аспірантом запропоновано технологічну схему одержання сполук-лідерів, а наше підприємство зацікавлене у випуску експериментальних партій препаратів цих тіосульфоестерів.

Директор ТзОВ «Карпатол» Ігнацевич С.О.



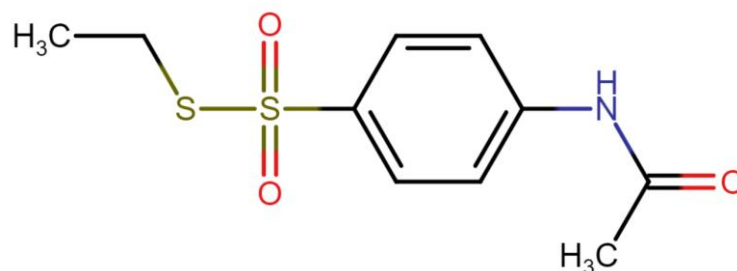
Додаток Е

Результати прогнозування у веб-сервісі SuperPred



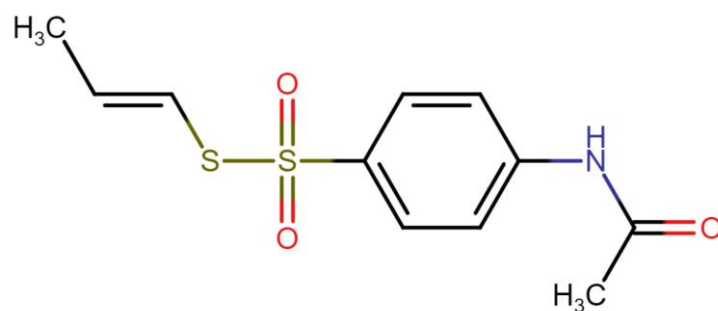
S-метил 4-(ацетиламіно) бензенсульфонотіоат **1a**

Target Name	ChEMBL-ID	Indication	Probability	Model accuracy
Pregnane X receptor	T82702	Arteriosclerosis [ICD-11: BD40]	96.8%	94.73%
CDK2/Cyclin A	T70176	Acute lymphoblastic leukaemia [ICD-11: 2A85]	89.23%	91.38%
CDK2/Cyclin A	T70176	Anaplastic astrocytoma [ICD-11: 2A00.0]	89.23%	91.38%
CDK2/Cyclin A	T70176	Haematological malignancy [ICD-11: 2B33.Y]	89.23%	91.38%
CDK2/Cyclin A	T70176	Lymphoma [ICD-11: 2A80-2A86]	89.23%	91.38%
CDK2/Cyclin A	T70176	Nasopharyngeal carcinoma [ICD-11: 2B6B]	89.23%	91.38%
CDK2/Cyclin A	T70176	Non-small-cell lung cancer [ICD-11: 2C25.Y]	89.23%	91.38%
CDK2/Cyclin A	T70176	Obesity [ICD-11: 5B81]	89.23%	91.38%
CDK2/Cyclin A	T70176	Recurrent glioblastoma [ICD-11: 2A00.00]	89.23%	91.38%
CDK2/Cyclin A	T70176	Retinoblastoma [ICD-11: 2D02.2]	89.23%	91.38%
CDK2/Cyclin A	T70176	Retinoblastoma [ICD-11: 2D02.2]	89.23%	91.38%
CDK2/Cyclin A	T70176	Solid tumour/cancer [ICD-11: 2A00-2F9Z]	89.23%	91.38%
CDK2/Cyclin A	T70176	Thymic cancer [ICD-11: 2C27]	89.23%	91.38%
PI3-kinase p110-alpha/p85-alpha	T80276	Breast cancer [ICD-11: 2C60-2C65]	88.41%	94.33%
PI3-kinase p110-alpha/p85-alpha	T80276	Follicular lymphoma [ICD-11: 2A80]	88.41%	94.33%
PI3-kinase p110-alpha/p85-alpha	T80276	Non-hodgkin lymphoma [ICD-11: 2B33.5]	88.41%	94.33%
PI3-kinase p110-alpha/p85-alpha	T80276	Prostate cancer [ICD-11: 2C82.0]	88.41%	94.33%
PI3-kinase p110-alpha/p85-alpha	T80276	Solid tumour/cancer [ICD-11: 2A00-2F9Z]	88.41%	94.33%
Sodium channel protein type III alpha subunit	T76937	Angina pectoris [ICD-11: BA40]	86.79%	96.9%
Sodium channel protein type III alpha subunit	T76937	Neurological disorder [ICD-11: 6B60]	86.79%	96.9%



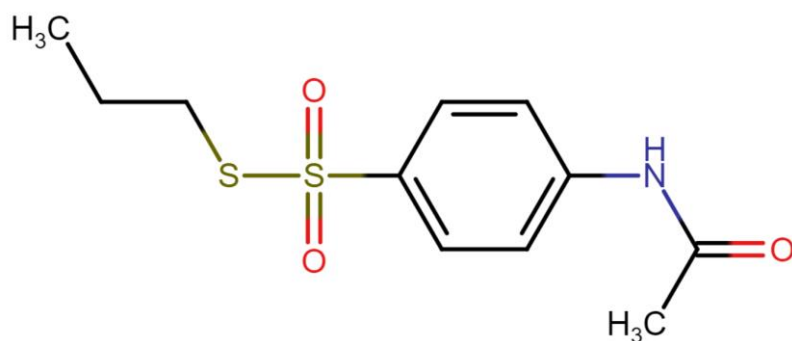
S-Етил 4-(ацетиламіно) бензенсульфонотіоат **1b**

Target Name	ChEMBL-ID	Indication	Probability	Model accuracy
Pregnane X receptor	T82702	Arteriosclerosis [ICD-11: BD40]	95.97%	94.73%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Acute lymphoblastic leukaemia [ICD-11: 2A85]	91.61%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Allergic inflammation [ICD-11: 4A80-4A85]	91.61%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Breast cancer [ICD-11: 2C60-2C65]	91.61%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Graft rejection [ICD-11: NE84]	91.61%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Haematological malignancy [ICD-11: 2B33.Y]	91.61%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Mantle cell lymphoma [ICD-11: 2A85.5]	91.61%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Nasopharyngeal carcinoma [ICD-11: 2B6B]	91.61%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Non-small-cell lung cancer [ICD-11: 2C25.Y]	91.61%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Obesity [ICD-11: 5B81]	91.61%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Pain [ICD-11: MG30-MG3Z]	91.61%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Solid tumour/cancer [ICD-11: 2A00-2F9Z]	91.61%	91.24%
PI3-kinase p110-alpha/p85-alpha	T80276	Breast cancer [ICD-11: 2C60-2C65]	90.65%	94.33%
PI3-kinase p110-alpha/p85-alpha	T80276	Follicular lymphoma [ICD-11: 2A80]	90.65%	94.33%
PI3-kinase p110-alpha/p85-alpha	T80276	Non-hodgkin lymphoma [ICD-11: 2B33.5]	90.65%	94.33%
PI3-kinase p110-alpha/p85-alpha	T80276	Prostate cancer [ICD-11: 2C82.0]	90.65%	94.33%
PI3-kinase p110-alpha/p85-alpha	T80276	Solid tumour/cancer [ICD-11: 2A00-2F9Z]	90.65%	94.33%
Sodium channel protein type III alpha subunit	T76937	Angina pectoris [ICD-11: BA40]	87.86%	96.9%
Sodium channel protein type III alpha subunit	T76937	Neurological disorder [ICD-11: 6B60]	87.86%	96.9%
Sodium channel protein type III alpha subunit	T76937	Pain [ICD-11: MG30-MG3Z]	87.86%	96.9%



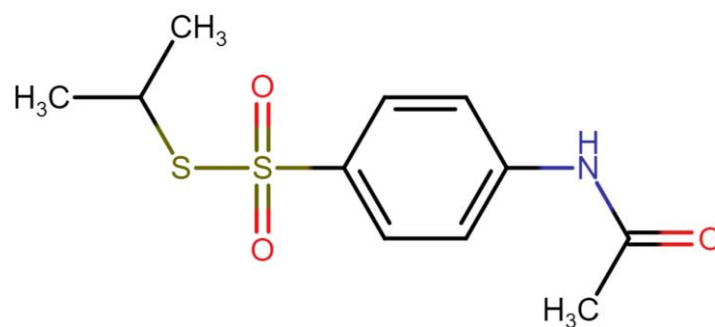
S-Проп-2-ен-1-іл 4-(ацетиламіно) бензенсульфотіоат **1c**

Target Name	ChEMBL-ID	Indication	Probability	Model accuracy
Pregnane X receptor	T82702	Arteriosclerosis [ICD-11: BD40]	94.8%	94.73%
CDK2/Cyclin A	T70176	Acute lymphoblastic leukaemia [ICD-11: 2A85]	88.95%	91.38%
CDK2/Cyclin A	T70176	Anaplastic astrocytoma [ICD-11: 2A00.0]	88.95%	91.38%
CDK2/Cyclin A	T70176	Haematological malignancy [ICD-11: 2B33.Y]	88.95%	91.38%
CDK2/Cyclin A	T70176	Lymphoma [ICD-11: 2A80-2A86]	88.95%	91.38%
CDK2/Cyclin A	T70176	Nasopharyngeal carcinoma [ICD-11: 2B6B]	88.95%	91.38%
CDK2/Cyclin A	T70176	Non-small-cell lung cancer [ICD-11: 2C25.Y]	88.95%	91.38%
CDK2/Cyclin A	T70176	Obesity [ICD-11: 5B81]	88.95%	91.38%
CDK2/Cyclin A	T70176	Recurrent glioblastoma [ICD-11: 2A00.00]	88.95%	91.38%
CDK2/Cyclin A	T70176	Retinoblastoma [ICD-11: 2D02.2]	88.95%	91.38%
CDK2/Cyclin A	T70176	Thymic cancer [ICD-11: 2C27]	88.95%	91.38%
PI3-kinase p110-alpha/p85-alpha	T80276	Breast cancer [ICD-11: 2C60-2C65]	88.37%	94.33%
PI3-kinase p110-alpha/p85-alpha	T80276	Follicular lymphoma [ICD-11: 2A80]	88.37%	94.33%
PI3-kinase p110-alpha/p85-alpha	T80276	Non-hodgkin lymphoma [ICD-11: 2B33.5]	88.37%	94.33%
PI3-kinase p110-alpha/p85-alpha	T80276	Prostate cancer [ICD-11: 2C82.0]	88.37%	94.33%
PI3-kinase p110-alpha/p85-alpha	T80276	Solid tumour/cancer [ICD-11: 2A00-2F9Z]	88.37%	94.33%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Acute lymphoblastic leukaemia [ICD-11: 2A85]	88.03%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Allergic inflammation [ICD-11: 4A80-4A85]	88.03%	91.24%



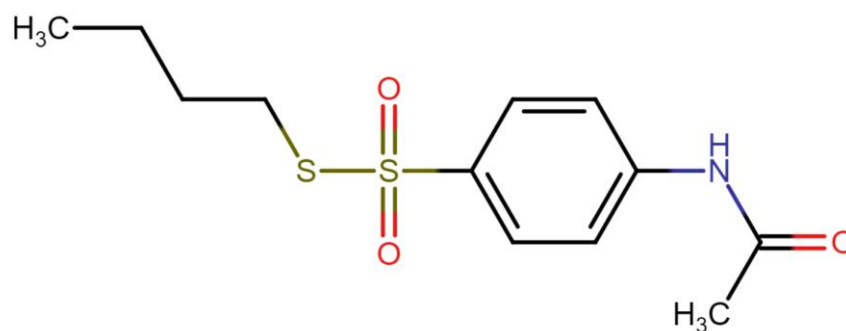
S-Пропіл 4-(ацетиламіно) бензенсульфонотіоат **1d**

Target Name	ChEMBL-ID	Indication	Probability	Model accuracy
Pregnane X receptor	T82702	Arteriosclerosis [ICD-11: BD40]	94.05%	94.73%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Acute lymphoblastic leukaemia [ICD-11: 2A85]	92.91%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Allergic inflammation [ICD-11: 4A80-4A85]	92.91%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Breast cancer [ICD-11: 2C60-2C65]	92.91%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Graft rejection [ICD-11: NE84]	92.91%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Haematological malignancy [ICD-11: 2B33.Y]	92.91%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Mantle cell lymphoma [ICD-11: 2A85.5]	92.91%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Nasopharyngeal carcinoma [ICD-11: 2B6B]	92.91%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Non-small-cell lung cancer [ICD-11: 2C25.Y]	92.91%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Obesity [ICD-11: 5B81]	92.91%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Pain [ICD-11: MG30-MG3Z]	92.91%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Solid tumour/cancer [ICD-11: 2A00-2F9Z]	92.91%	91.24%
PI3-kinase p110-alpha/p85-alpha	T80276	Breast cancer [ICD-11: 2C60-2C65]	91.09%	94.33%
PI3-kinase p110-alpha/p85-alpha	T80276	Follicular lymphoma [ICD-11: 2A80]	91.09%	94.33%
PI3-kinase p110-alpha/p85-alpha	T80276	Non-hodgkin lymphoma [ICD-11: 2B33.5]	91.09%	94.33%
PI3-kinase p110-alpha/p85-alpha	T80276	Prostate cancer [ICD-11: 2C82.0]	91.09%	94.33%
PI3-kinase p110-alpha/p85-alpha	T80276	Solid tumour/cancer [ICD-11: 2A00-2F9Z]	91.09%	94.33%
Adenosine A2b receptor	T86679	Acute and chronic heart failure [ICD-11: BD1Z]	88.72%	98.59%
Adenosine A2b receptor	T86679	Alzheimer disease [ICD-11: 8A20]	88.72%	98.59%
Adenosine A2b receptor	T86679	Apnea [ICD-11: MD11.0]	88.72%	98.59%



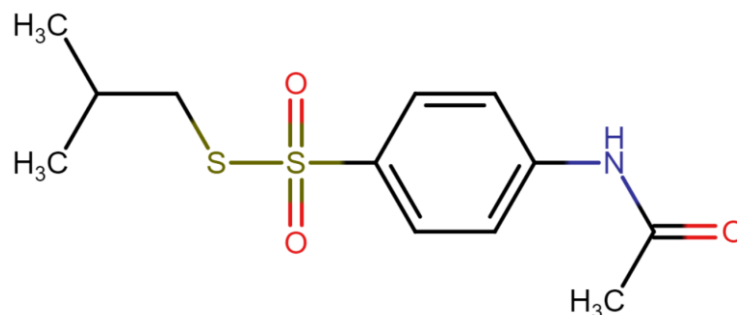
S-(1-Метилетил) 4-(ацетиламіно) бензенсульфонотіоат **1e**

Target Name	ChEMBL-ID	Indication	Probability	Model accuracy
Pregnane X receptor	T82702	Arteriosclerosis [ICD-11: BD40]	95.43%	94.73%
PI3-kinase p110-alpha/p85-alpha	T80276	Breast cancer [ICD-11: 2C60-2C65]	88.14%	94.33%
PI3-kinase p110-alpha/p85-alpha	T80276	Follicular lymphoma [ICD-11: 2A80]	88.14%	94.33%
PI3-kinase p110-alpha/p85-alpha	T80276	Non-hodgkin lymphoma [ICD-11: 2B33.5]	88.14%	94.33%
PI3-kinase p110-alpha/p85-alpha	T80276	Prostate cancer [ICD-11: 2C82.0]	88.14%	94.33%
PI3-kinase p110-alpha/p85-alpha	T80276	Solid tumour/cancer [ICD-11: 2A00-2F9Z]	88.14%	94.33%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Acute lymphoblastic leukaemia [ICD-11: 2A85]	87.65%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Allergic inflammation [ICD-11: 4A80-4A85]	87.65%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Breast cancer [ICD-11: 2C60-2C65]	87.65%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Graft rejection [ICD-11: NE84]	87.65%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Haematological malignancy [ICD-11: 2B33.Y]	87.65%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Mantle cell lymphoma [ICD-11: 2A85.5]	87.65%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Nasopharyngeal carcinoma [ICD-11: 2B6B]	87.65%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Non-small-cell lung cancer [ICD-11: 2C25.Y]	87.65%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Obesity [ICD-11: 5B81]	87.65%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Pain [ICD-11: MG30-MG3Z]	87.65%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Solid tumour/cancer [ICD-11: 2A00-2F9Z]	87.65%	91.24%
G-protein coupled receptor 55	T87670	Attention deficit hyperactivity disorder [ICD-11: 6A05.Z]	87.41%	78.15%
Sodium channel protein type III alpha subunit	T76937	Angina pectoris [ICD-11: BA40]	87.16%	96.9%
Sodium channel protein type III alpha subunit	T76937	Neurological disorder [ICD-11: 6B60]	87.16%	96.9%



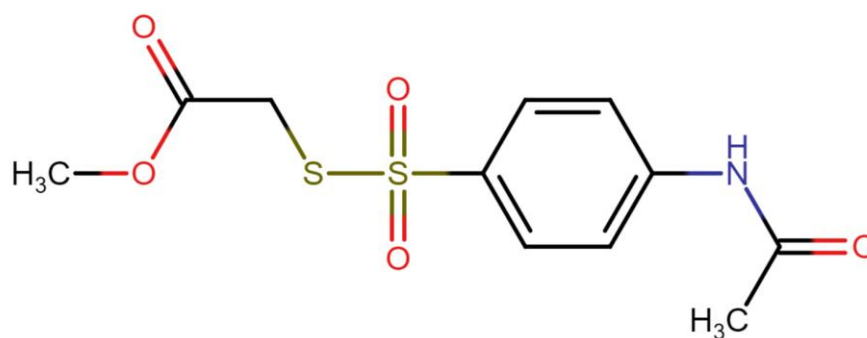
S-Бутил 4-(ацетиламіно) бензенсульфонотіоат 1f

Target Name	ChEMBL-ID	Indication	Probability	Model accuracy
Pregnane X receptor	T82702	Arteriosclerosis [ICD-11: BD40]	95.74%	94.73%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Acute lymphoblastic leukaemia [ICD-11: 2A85]	93.85%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Allergic inflammation [ICD-11: 4A80-4A85]	93.85%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Breast cancer [ICD-11: 2C60-2C65]	93.85%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Graft rejection [ICD-11: NE84]	93.85%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Haematological malignancy [ICD-11: 2B33.Y]	93.85%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Mantle cell lymphoma [ICD-11: 2A85.5]	93.85%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Nasopharyngeal carcinoma [ICD-11: 2B6B]	93.85%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Non-small-cell lung cancer [ICD-11: 2C25.Y]	93.85%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Obesity [ICD-11: 5B81]	93.85%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Pain [ICD-11: MG30-MG3Z]	93.85%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Solid tumour/cancer [ICD-11: 2A00-2F9Z]	93.85%	91.24%
PI3-kinase p110-alpha/p85-alpha	T80276	Breast cancer [ICD-11: 2C60-2C65]	91.38%	94.33%
PI3-kinase p110-alpha/p85-alpha	T80276	Follicular lymphoma [ICD-11: 2A80]	91.38%	94.33%
PI3-kinase p110-alpha/p85-alpha	T80276	Non-hodgkin lymphoma [ICD-11: 2B33.5]	91.38%	94.33%
PI3-kinase p110-alpha/p85-alpha	T80276	Prostate cancer [ICD-11: 2C82.0]	91.38%	94.33%
PI3-kinase p110-alpha/p85-alpha	T80276	Solid tumour/cancer [ICD-11: 2A00-2F9Z]	91.38%	94.33%
Sodium channel protein type III alpha subunit	T76937	Angina pectoris [ICD-11: BA40]	90.71%	96.9%
Sodium channel protein type III alpha subunit	T76937	Neurological disorder [ICD-11: 6B60]	90.71%	96.9%
Sodium channel protein type III alpha subunit	T76937	Pain [ICD-11: MG30-MG3Z]	90.71%	96.9%



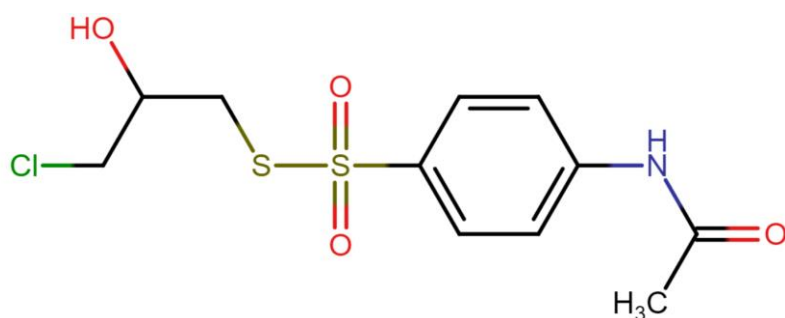
S-(2-Метилпропіл) 4-(ацетиламіно) бензенсульфонутоіат **1g**

Target Name	ChEMBL-ID	Indication	Probability	Model accuracy
Pregnane X receptor	T82702	Arteriosclerosis [ICD-11: BD40]	96.36%	94.73%
Adaptor-associated kinase	T98271	Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [ICD-11: 1D6Y]	92.78%	83.1%
Adaptor-associated kinase	T98271	Neuropathic pain [ICD-11: 8E43.0]	92.78%	83.1%
Adaptor-associated kinase	T98271	Rheumatoid arthritis [ICD-11: FA20]	92.78%	83.1%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Acute lymphoblastic leukaemia [ICD-11: 2A85]	91.53%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Allergic inflammation [ICD-11: 4A80-4A85]	91.53%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Breast cancer [ICD-11: 2C60-2C65]	91.53%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Graft rejection [ICD-11: NE84]	91.53%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Haematological malignancy [ICD-11: 2B33.Y]	91.53%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Mantle cell lymphoma [ICD-11: 2A85.5]	91.53%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Nasopharyngeal carcinoma [ICD-11: 2B6B]	91.53%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Non-small-cell lung cancer [ICD-11: 2C25.Y]	91.53%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Obesity [ICD-11: 5B81]	91.53%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Pain [ICD-11: MG30-MG3Z]	91.53%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Solid tumour/cancer [ICD-11: 2A00-2F9Z]	91.53%	91.24%
PI3-kinase p110-alpha/p85-alpha	T80276	Breast cancer [ICD-11: 2C60-2C65]	90.73%	94.33%
PI3-kinase p110-alpha/p85-alpha	T80276	Follicular lymphoma [ICD-11: 2A80]	90.73%	94.33%
PI3-kinase p110-alpha/p85-alpha	T80276	Non-hodgkin lymphoma [ICD-11: 2B33.5]	90.73%	94.33%
PI3-kinase p110-alpha/p85-alpha	T80276	Prostate cancer [ICD-11: 2C82.0]	90.73%	94.33%
PI3-kinase p110-alpha/p85-alpha	T80276	Solid tumour/cancer [ICD-11: 2A00-2F9Z]	90.73%	94.33%



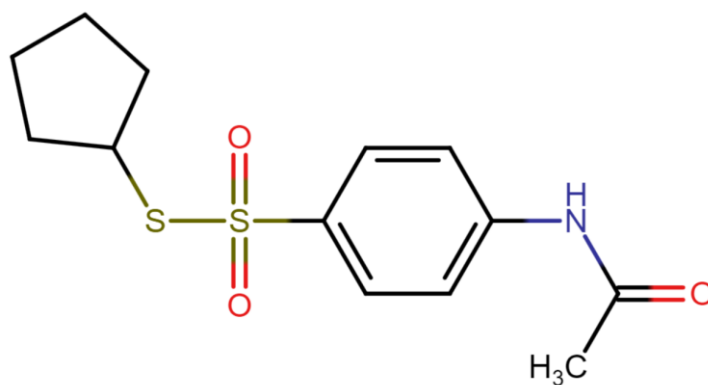
Метил ({[4-(ацетиламіно)феніл]сульфоніл}сульфаніл) ацетат **1h**

Target Name	ChEMBL-ID	Indication	Probability	Model accuracy
Pregnane X receptor	T82702	Arteriosclerosis [ICD-11: BD40]	95.98%	94.73%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Acute lymphoblastic leukaemia [ICD-11: 2A85]	94.19%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Allergic inflammation [ICD-11: 4A80-4A85]	94.19%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Breast cancer [ICD-11: 2C60-2C65]	94.19%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Graft rejection [ICD-11: NE84]	94.19%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Haematological malignancy [ICD-11: 2B33.Y]	94.19%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Mantle cell lymphoma [ICD-11: 2A85.5]	94.19%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Nasopharyngeal carcinoma [ICD-11: 2B6B]	94.19%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Non-small-cell lung cancer [ICD-11: 2C25.Y]	94.19%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Obesity [ICD-11: 5B81]	94.19%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Pain [ICD-11: MG30-MG3Z]	94.19%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Solid tumour/cancer [ICD-11: 2A00-2F9Z]	94.19%	91.24%
PI3-kinase p110-alpha/p85-alpha	T80276	Breast cancer [ICD-11: 2C60-2C65]	93.04%	94.33%
PI3-kinase p110-alpha/p85-alpha	T80276	Follicular lymphoma [ICD-11: 2A80]	93.04%	94.33%
PI3-kinase p110-alpha/p85-alpha	T80276	Non-hodgkin lymphoma [ICD-11: 2B33.5]	93.04%	94.33%
PI3-kinase p110-alpha/p85-alpha	T80276	Prostate cancer [ICD-11: 2C82.0]	93.04%	94.33%
PI3-kinase p110-alpha/p85-alpha	T80276	Solid tumour/cancer [ICD-11: 2A00-2F9Z]	93.04%	94.33%
Cytochrome P450 3A4	T37848	Atopic dermatitis [ICD-11: EA80]	89.19%	91.19%
Cytochrome P450 3A4	T37848	Solid tumour/cancer [ICD-11: 2A00-2F9Z]	89.19%	91.19%
Sodium channel protein type III alpha subunit	T76937	Angina pectoris [ICD-11: BA40]	86.94%	96.9%



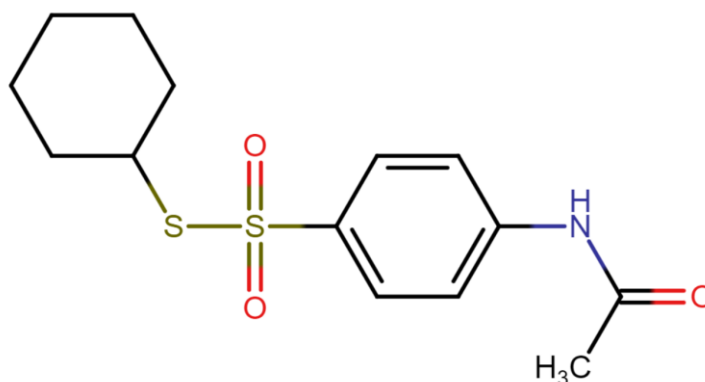
S-(3-Хлоро-2-гідроксипропіл) 4-(ацетиламіно) бензенсульфонат **1i**

Target Name	ChEMBL-ID	Indication	Probability	Model accuracy
Pregnane X receptor	T82702	Arteriosclerosis [ICD-11: BD40]	97.12%	94.73%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Acute lymphoblastic leukaemia [ICD-11: 2A85]	93.14%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Allergic inflammation [ICD-11: 4A80-4A85]	93.14%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Breast cancer [ICD-11: 2C60-2C65]	93.14%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Graft rejection [ICD-11: NE84]	93.14%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Haematological malignancy [ICD-11: 2B33.Y]	93.14%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Mantle cell lymphoma [ICD-11: 2A85.5]	93.14%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Nasopharyngeal carcinoma [ICD-11: 2B6B]	93.14%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Non-small-cell lung cancer [ICD-11: 2C25.Y]	93.14%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Obesity [ICD-11: 5B81]	93.14%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Pain [ICD-11: MG30-MG3Z]	93.14%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Solid tumour/cancer [ICD-11: 2A00-2F9Z]	93.14%	91.24%
Sodium channel protein type III alpha subunit	T76937	Angina pectoris [ICD-11: BA40]	89.89%	96.9%
Sodium channel protein type III alpha subunit	T76937	Neurological disorder [ICD-11: 6B60]	89.89%	96.9%
Sodium channel protein type III alpha subunit	T76937	Pain [ICD-11: MG30-MG3Z]	89.89%	96.9%
PI3-kinase p110-alpha/p85-alpha	T80276	Breast cancer [ICD-11: 2C60-2C65]	89.67%	94.33%
PI3-kinase p110-alpha/p85-alpha	T80276	Follicular lymphoma [ICD-11: 2A80]	89.67%	94.33%
PI3-kinase p110-alpha/p85-alpha	T80276	Non-hodgkin lymphoma [ICD-11: 2B33.5]	89.67%	94.33%
PI3-kinase p110-alpha/p85-alpha	T80276	Prostate cancer [ICD-11: 2C82.0]	89.67%	94.33%
PI3-kinase p110-alpha/p85-alpha	T80276	Solid tumour/cancer [ICD-11: 2A00-2F9Z]	89.67%	94.33%



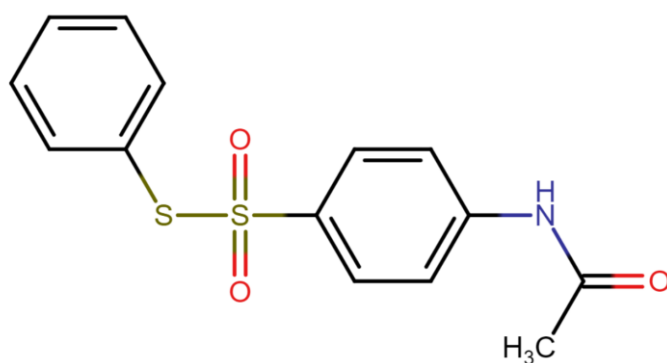
S-Циклопентил 4-(ацетиламіно) бензенсульфонотіоат 1j

Target Name	ChEMBL-ID	Indication	Probability	Model accuracy
Indoleamine 2,3-dioxygenase	T89697	Acute myeloid leukaemia [ICD-11: 2A60]	96.2%	96.38%
Indoleamine 2,3-dioxygenase	T89697	B-cell lymphoma [ICD-11: 2A86]	96.2%	96.38%
Indoleamine 2,3-dioxygenase	T89697	Brain cancer [ICD-11: 2A00]	96.2%	96.38%
Indoleamine 2,3-dioxygenase	T89697	Colorectal cancer [ICD-11: 2B91.Z]	96.2%	96.38%
Indoleamine 2,3-dioxygenase	T89697	Depression [ICD-11: 6A70-6A7Z]	96.2%	96.38%
Indoleamine 2,3-dioxygenase	T89697	Gastric adenocarcinoma [ICD-11: 2B72]	96.2%	96.38%
Indoleamine 2,3-dioxygenase	T89697	Glioma [ICD-11: 2A00.0]	96.2%	96.38%
Indoleamine 2,3-dioxygenase	T89697	Head and neck cancer [ICD-11: 2D42]	96.2%	96.38%
Indoleamine 2,3-dioxygenase	T89697	Lung cancer [ICD-11: 2C25.0]	96.2%	96.38%
Indoleamine 2,3-dioxygenase	T89697	Lymphoma [ICD-11: 2A80-2A86]	96.2%	96.38%
PI3-kinase p110-alpha/p85-alpha	T80276	Breast cancer [ICD-11: 2C60-2C65]	90.42%	94.33%
PI3-kinase p110-alpha/p85-alpha	T80276	Follicular lymphoma [ICD-11: 2A80]	90.42%	94.33%
PI3-kinase p110-alpha/p85-alpha	T80276	Non-hodgkin lymphoma [ICD-11: 2B33.5]	90.42%	94.33%
PI3-kinase p110-alpha/p85-alpha	T80276	Prostate cancer [ICD-11: 2C82.0]	90.42%	94.33%
PI3-kinase p110-alpha/p85-alpha	T80276	Solid tumour/cancer [ICD-11: 2A00-2F9Z]	90.42%	94.33%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Acute lymphoblastic leukaemia [ICD-11: 2A85]	89%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Allergic inflammation [ICD-11: 4A80-4A85]	89%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Breast cancer [ICD-11: 2C60-2C65]	89%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Graft rejection [ICD-11: NE84]	89%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Haematological malignancy [ICD-11: 2B33.Y]	89%	91.24%



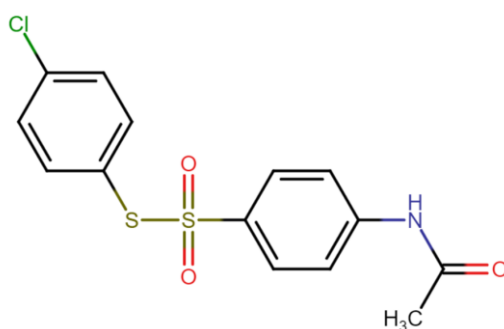
S-Циклогексил 4-(ацетиламіно) бензенсульфонотіоат 1k

Target Name	ChEMBL-ID	Indication	Probability	Model accuracy
Indoleamine 2,3-dioxygenase	T89697	Acute myeloid leukaemia [ICD-11: 2A60]	97.22%	96.38%
Indoleamine 2,3-dioxygenase	T89697	B-cell lymphoma [ICD-11: 2A86]	97.22%	96.38%
Indoleamine 2,3-dioxygenase	T89697	Brain cancer [ICD-11: 2A00]	97.22%	96.38%
Indoleamine 2,3-dioxygenase	T89697	Colorectal cancer [ICD-11: 2B91.Z]	97.22%	96.38%
Indoleamine 2,3-dioxygenase	T89697	Depression [ICD-11: 6A70-6A7Z]	97.22%	96.38%
Indoleamine 2,3-dioxygenase	T89697	Gastric adenocarcinoma [ICD-11: 2B72]	97.22%	96.38%
Indoleamine 2,3-dioxygenase	T89697	Glioma [ICD-11: 2A00.0]	97.22%	96.38%
Indoleamine 2,3-dioxygenase	T89697	Head and neck cancer [ICD-11: 2D42]	97.22%	96.38%
Indoleamine 2,3-dioxygenase	T89697	Lung cancer [ICD-11: 2C25.0]	97.22%	96.38%
Indoleamine 2,3-dioxygenase	T89697	Lymphoma [ICD-11: 2A80-2A86]	97.22%	96.38%
PI3-kinase p110-alpha/p85-alpha	T80276	Breast cancer [ICD-11: 2C60-2C65]	90.42%	94.33%
PI3-kinase p110-alpha/p85-alpha	T80276	Follicular lymphoma [ICD-11: 2A80]	90.42%	94.33%
PI3-kinase p110-alpha/p85-alpha	T80276	Non-hodgkin lymphoma [ICD-11: 2B33.5]	90.42%	94.33%
PI3-kinase p110-alpha/p85-alpha	T80276	Prostate cancer [ICD-11: 2C82.0]	90.42%	94.33%
PI3-kinase p110-alpha/p85-alpha	T80276	Solid tumour/cancer [ICD-11: 2A00-2F9Z]	90.42%	94.33%
Cytochrome P450 3A4	T37848	Atopic dermatitis [ICD-11: EA80]	89.78%	91.19%
Cytochrome P450 3A4	T37848	Solid tumour/cancer [ICD-11: 2A00-2F9Z]	89.78%	91.19%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Acute lymphoblastic leukaemia [ICD-11: 2A85]	88.66%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Allergic inflammation [ICD-11: 4A80-4A85]	88.66%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Breast cancer [ICD-11: 2C60-2C65]	88.66%	91.24%



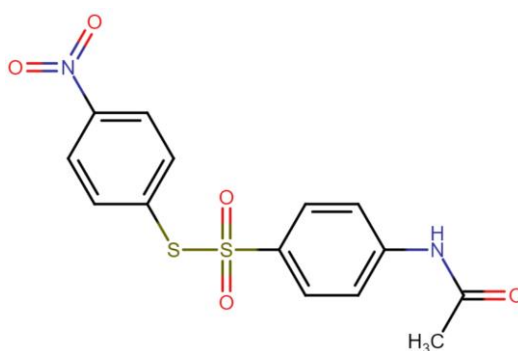
S-Феніл 4-(ацетиламіно) бензенсульфонотіоат **11**

Target Name	ChEMBL-ID	Indication	Probability	Model accuracy
Pregnane X receptor	T82702	Arteriosclerosis [ICD-11: BD40]	94.72%	94.73%
Casein kinase II alpha/beta	T51565	Cholangiocarcinoma [ICD-11: 2C12.10]	82.67%	99.23%
Casein kinase II alpha/beta	T51565	Solid tumour/cancer [ICD-11: 2A00-2F9Z]	82.67%	99.23%
Cyclin-dependent kinase 5/CDK5 activator 1	T20973	Obesity [ICD-11: 5B81]	81.73%	93.03%
Cytochrome P450 3A4	T37848	Atopic dermatitis [ICD-11: EA80]	80.61%	91.19%
Cytochrome P450 3A4	T37848	Solid tumour/cancer [ICD-11: 2A00-2F9Z]	80.61%	91.19%
G-protein coupled receptor 55	T87670	Attention deficit hyperactivity disorder [ICD-11: 6A05.Z]	77.52%	78.15%
Sodium channel protein type III alpha subunit	T76937	Angina pectoris [ICD-11: BA40]	77.49%	96.9%
Sodium channel protein type III alpha subunit	T76937	Neurological disorder [ICD-11: 6B60]	77.49%	96.9%
Sodium channel protein type III alpha subunit	T76937	Pain [ICD-11: MG30-MG3Z]	77.49%	96.9%
ADAM10	T31902	Breast cancer [ICD-11: 2C60-2C65]	76.83%	97.5%
ADAM10	T31902	Solid tumour/cancer [ICD-11: 2A00-2F9Z]	76.83%	97.5%
Cyclin-dependent kinase 5	T20973	Obesity [ICD-11: 5B81]	76.27%	79.09%
PI3-kinase p110-alpha/p85-alpha	T80276	Breast cancer [ICD-11: 2C60-2C65]	75.54%	94.33%
PI3-kinase p110-alpha/p85-alpha	T80276	Follicular lymphoma [ICD-11: 2A80]	75.54%	94.33%
PI3-kinase p110-alpha/p85-alpha	T80276	Non-hodgkin lymphoma [ICD-11: 2B33.5]	75.54%	94.33%
PI3-kinase p110-alpha/p85-alpha	T80276	Prostate cancer [ICD-11: 2C82.0]	75.54%	94.33%
PI3-kinase p110-alpha/p85-alpha	T80276	Solid tumour/cancer [ICD-11: 2A00-2F9Z]	75.54%	94.33%
Glutathione S-transferase Pi	T21669	Myelodysplastic syndrome [ICD-11: 2A37]	74.88%	93.81%
Glutathione S-transferase Pi	T21669	Solid tumour/cancer [ICD-11: 2A00-2F9Z]	74.88%	93.81%



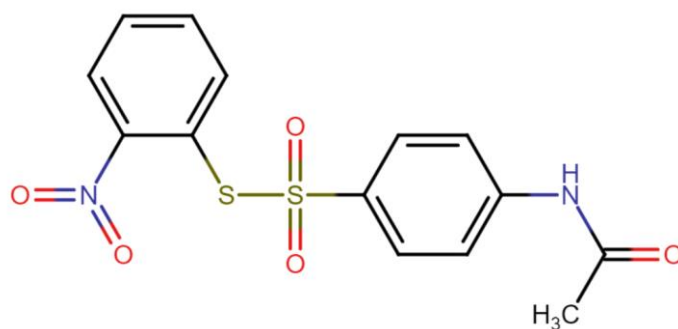
S-(4-Хлорофеніл) 4-(ацетиламіно) бензенсульфонутоат **1m**

Target Name	ChEMBL-ID	Indication	Probability	Model accuracy
Pregnane X receptor	T82702	Arteriosclerosis [ICD-11: BD40]	98.16%	94.73%
Epoxide hydratase	T35734	Chronic obstructive pulmonary disease [ICD-11: CA22]	93.45%	94.09%
Epoxide hydratase	T35734	Hypertension [ICD-11: BA00-BA04]	93.45%	94.09%
Sodium channel protein type III alpha subunit	T76937	Angina pectoris [ICD-11: BA40]	91.22%	96.9%
Sodium channel protein type III alpha subunit	T76937	Neurological disorder [ICD-11: 6B60]	91.22%	96.9%
Sodium channel protein type III alpha subunit	T76937	Pain [ICD-11: MG30-MG3Z]	91.22%	96.9%
Cytochrome P450 3A4	T37848	Atopic dermatitis [ICD-11: EA80]	87.31%	91.19%
Cytochrome P450 3A4	T37848	Solid tumour/cancer [ICD-11: 2A00-2F9Z]	87.31%	91.19%
Thromboxane A2 receptor	T76198	Acute myocardial infarction [ICD-11: BA41]	86.11%	92.62%
Thromboxane A2 receptor	T76198	Allergic asthma [ICD-11: CA23.0]	86.11%	92.62%
Thromboxane A2 receptor	T76198	Peripheral vascular disease [ICD-11: BD4Z]	86.11%	92.62%
Thromboxane A2 receptor	T76198	Solid tumour/cancer [ICD-11: 2A00-2F9Z]	86.11%	92.62%
Thromboxane A2 receptor	T76198	Thrombosis [ICD-11: DB61-GB90]	86.11%	92.62%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Acute lymphoblastic leukaemia [ICD-11: 2A85]	85.67%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Allergic inflammation [ICD-11: 4A80-4A85]	85.67%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Breast cancer [ICD-11: 2C60-2C65]	85.67%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Graft rejection [ICD-11: NE84]	85.67%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Haematological malignancy [ICD-11: 2B33.Y]	85.67%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Mantle cell lymphoma [ICD-11: 2A85.5]	85.67%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Nasopharyngeal carcinoma [ICD-11: 2B6B]	85.67%	91.24%



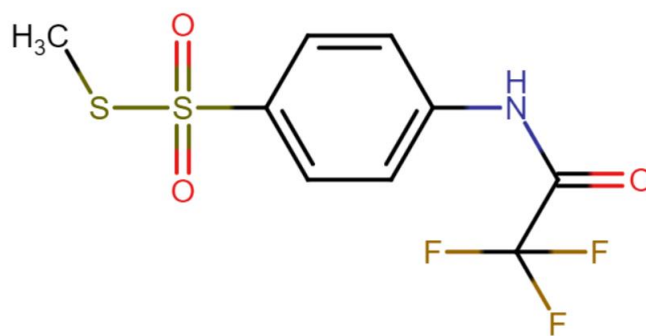
S-(4-Нітрофеніл) 4-(ацетиламіно) бензенсульфонотіоат **1n**

Target Name	ChEMBL-ID	Indication	Probability	Model accuracy
Pregnane X receptor	T82702	Arteriosclerosis [ICD-11: BD40]	96.28%	94.73%
G-protein coupled receptor 55	T87670	Attention deficit hyperactivity disorder [ICD-11: 6A05.Z]	92.85%	78.15%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Acute lymphoblastic leukaemia [ICD-11: 2A85]	92.4%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Allergic inflammation [ICD-11: 4A80-4A85]	92.4%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Breast cancer [ICD-11: 2C60-2C65]	92.4%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Graft rejection [ICD-11: NE84]	92.4%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Haematological malignancy [ICD-11: 2B33.Y]	92.4%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Mantle cell lymphoma [ICD-11: 2A85.5]	92.4%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Nasopharyngeal carcinoma [ICD-11: 2B6B]	92.4%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Non-small-cell lung cancer [ICD-11: 2C25.Y]	92.4%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Obesity [ICD-11: 5B81]	92.4%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Pain [ICD-11: MG30-MG3Z]	92.4%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Solid tumour/cancer [ICD-11: 2A00-2F9Z]	92.4%	91.24%
Thromboxane A2 receptor	T76198	Acute myocardial infarction [ICD-11: BA41]	91.67%	92.62%
Thromboxane A2 receptor	T76198	Allergic asthma [ICD-11: CA23.0]	91.67%	92.62%
Thromboxane A2 receptor	T76198	Allergic rhinitis [ICD-11: CA08.0]	91.67%	92.62%
Thromboxane A2 receptor	T76198	Angina pectoris [ICD-11: BA40]	91.67%	92.62%
Thromboxane A2 receptor	T76198	Arteriosclerosis [ICD-11: BD40]	91.67%	92.62%
Thromboxane A2 receptor	T76198	Asthma [ICD-11: CA23]	91.67%	92.62%
Thromboxane A2 receptor	T76198	Cardiovascular disease [ICD-11: BA00-BE2Z]	91.67%	92.62%



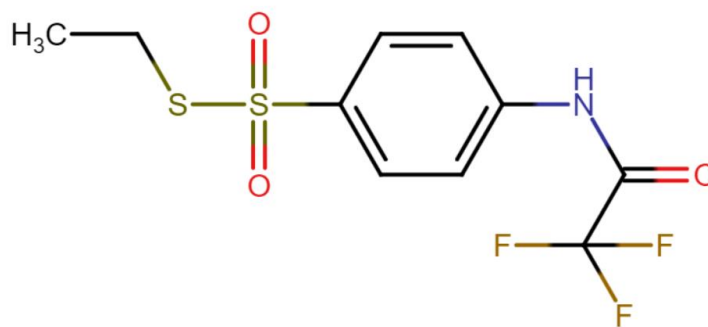
S-(2-Нітрофеніл) 4-(ацетиламіно) бензенсульфоноват **10**

Target Name	ChEMBL-ID	Indication	Probability	Model accuracy
Pregnane X receptor	T82702	Arteriosclerosis [ICD-11: BD40]	95.6%	94.73%
Glutathione S-transferase Pi	T21669	Myelodysplastic syndrome [ICD-11: 2A37]	90.01%	93.81%
Glutathione S-transferase Pi	T21669	Solid tumour/cancer [ICD-11: 2A00-2F9Z]	90.01%	93.81%
CDK2/Cyclin A	T70176	Acute lymphoblastic leukaemia [ICD-11: 2A85]	89.38%	91.38%
CDK2/Cyclin A	T70176	Anaplastic astrocytoma [ICD-11: 2A00.0]	89.38%	91.38%
CDK2/Cyclin A	T70176	Haematological malignancy [ICD-11: 2B33.Y]	89.38%	91.38%
CDK2/Cyclin A	T70176	Lymphoma [ICD-11: 2A80-2A86]	89.38%	91.38%
CDK2/Cyclin A	T70176	Nasopharyngeal carcinoma [ICD-11: 2B6B]	89.38%	91.38%
CDK2/Cyclin A	T70176	Non-small-cell lung cancer [ICD-11: 2C25.Y]	89.38%	91.38%
CDK2/Cyclin A	T70176	Obesity [ICD-11: 5B81]	89.38%	91.38%
CDK2/Cyclin A	T70176	Recurrent glioblastoma [ICD-11: 2A00.00]	89.38%	91.38%
CDK2/Cyclin A	T70176	Retinoblastoma [ICD-11: 2D02.2]	89.38%	91.38%
CDK2/Cyclin A	T70176	Retinoblastoma [ICD-11: 2D02.2]	89.38%	91.38%
CDK2/Cyclin A	T70176	Solid tumour/cancer [ICD-11: 2A00-2F9Z]	89.38%	91.38%
CDK2/Cyclin A	T70176	Thymic cancer [ICD-11: 2C27]	89.38%	91.38%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Acute lymphoblastic leukaemia [ICD-11: 2A85]	88.28%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Allergic inflammation [ICD-11: 4A80-4A85]	88.28%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Breast cancer [ICD-11: 2C60-2C65]	88.28%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Graft rejection [ICD-11: NE84]	88.28%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Haematological malignancy [ICD-11: 2B33.Y]	88.28%	91.24%



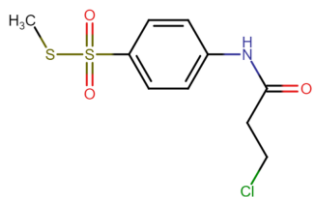
S-Метил 4-[(трифлуороацетил)аміно] бензенсульфоновіоат **2a**

Target Name	ChEMBL-ID	Indication	Probability	Model accuracy
Pregnane X receptor	T82702	Arteriosclerosis [ICD-11: BD40]	96.33%	94.73%
Epoxide hydratase	T35734	Chronic obstructive pulmonary disease [ICD-11: CA22]	95.16%	94.09%
Epoxide hydratase	T35734	Hypertension [ICD-11: BA00-BA04]	95.16%	94.09%
CDK2/Cyclin A	T70176	Acute lymphoblastic leukaemia [ICD-11: 2A85]	92.22%	91.38%
CDK2/Cyclin A	T70176	Anaplastic astrocytoma [ICD-11: 2A00.0]	92.22%	91.38%
CDK2/Cyclin A	T70176	Haematological malignancy [ICD-11: 2B33.Y]	92.22%	91.38%
CDK2/Cyclin A	T70176	Lymphoma [ICD-11: 2A80-2A86]	92.22%	91.38%
CDK2/Cyclin A	T70176	Nasopharyngeal carcinoma [ICD-11: 2B6B]	92.22%	91.38%
CDK2/Cyclin A	T70176	Non-small-cell lung cancer [ICD-11: 2C25.Y]	92.22%	91.38%
CDK2/Cyclin A	T70176	Obesity [ICD-11: 5B81]	92.22%	91.38%
CDK2/Cyclin A	T70176	Recurrent glioblastoma [ICD-11: 2A00.00]	92.22%	91.38%
CDK2/Cyclin A	T70176	Retinoblastoma [ICD-11: 2D02.2]	92.22%	91.38%
CDK2/Cyclin A	T70176	Retinoblastoma [ICD-11: 2D02.2]	92.22%	91.38%
CDK2/Cyclin A	T70176	Solid tumour/cancer [ICD-11: 2A00-2F9Z]	92.22%	91.38%
CDK2/Cyclin A	T70176	Thymic cancer [ICD-11: 2C27]	92.22%	91.38%
Sodium channel protein type III alpha subunit	T76937	Angina pectoris [ICD-11: BA40]	90.71%	96.9%
Sodium channel protein type III alpha subunit	T76937	Neurological disorder [ICD-11: 6B60]	90.71%	96.9%
Sodium channel protein type III alpha subunit	T76937	Pain [ICD-11: MG30-MG3Z]	90.71%	96.9%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Acute lymphoblastic leukaemia [ICD-11: 2A85]	86.49%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Allergic inflammation [ICD-11: 4A80-4A85]	86.49%	91.24%



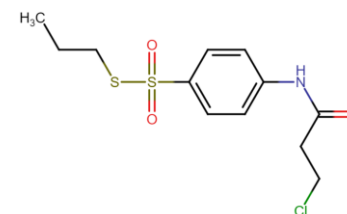
S-Етил 4-[(трифлуороацетил)аміно]бензенсульфонотіоат **2b**

Target Name	ChEMBL-ID	Indication	Probability	Model accuracy
Pregnane X receptor	T82702	Arteriosclerosis [ICD-11: BD40]	95.4%	94.73%
Epoxide hydratase	T35734	Chronic obstructive pulmonary disease [ICD-11: CA22]	95.09%	94.09%
Epoxide hydratase	T35734	Hypertension [ICD-11: BA00-BA04]	95.09%	94.09%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Acute lymphoblastic leukaemia [ICD-11: 2A85]	92.76%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Allergic inflammation [ICD-11: 4A80-4A85]	92.76%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Breast cancer [ICD-11: 2C60-2C65]	92.76%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Graft rejection [ICD-11: NE84]	92.76%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Haematological malignancy [ICD-11: 2B33.Y]	92.76%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Mantle cell lymphoma [ICD-11: 2A85.5]	92.76%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Nasopharyngeal carcinoma [ICD-11: 2B6B]	92.76%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Non-small-cell lung cancer [ICD-11: 2C25.Y]	92.76%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Obesity [ICD-11: 5B81]	92.76%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Pain [ICD-11: MG30-MG3Z]	92.76%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Solid tumour/cancer [ICD-11: 2A00-2F9Z]	92.76%	91.24%
Indoleamine 2,3-dioxygenase	T89697	Acute myeloid leukaemia [ICD-11: 2A60]	91.77%	96.38%
Indoleamine 2,3-dioxygenase	T89697	B-cell lymphoma [ICD-11: 2A86]	91.77%	96.38%
Indoleamine 2,3-dioxygenase	T89697	Brain cancer [ICD-11: 2A00]	91.77%	96.38%
Indoleamine 2,3-dioxygenase	T89697	Colorectal cancer [ICD-11: 2B91.Z]	91.77%	96.38%
Indoleamine 2,3-dioxygenase	T89697	Depression [ICD-11: 6A70-6A7Z]	91.77%	96.38%
Indoleamine 2,3-dioxygenase	T89697	Gastric adenocarcinoma [ICD-11: 2B72]	91.77%	96.38%



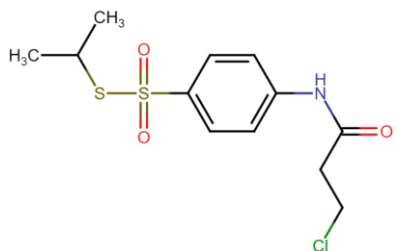
S-Метил 4-[(3-хлоропропанoїл)аміно]бензенсульфонoтoїат **3a**

Target Name	ChEMBL-ID	Indication	Probability	Model accuracy
Pregnane X receptor	T82702	Arteriosclerosis [ICD-11: BD40]	97.24%	94.73%
PI3-kinase p110-alpha/p85-alpha	T80276	Breast cancer [ICD-11: 2C60-2C65]	87.68%	94.33%
PI3-kinase p110-alpha/p85-alpha	T80276	Follicular lymphoma [ICD-11: 2A80]	87.68%	94.33%
PI3-kinase p110-alpha/p85-alpha	T80276	Non-hodgkin lymphoma [ICD-11: 2B33.5]	87.68%	94.33%
PI3-kinase p110-alpha/p85-alpha	T80276	Prostate cancer [ICD-11: 2C82.0]	87.68%	94.33%
PI3-kinase p110-alpha/p85-alpha	T80276	Solid tumour/cancer [ICD-11: 2A00-2F9Z]	87.68%	94.33%
Sodium channel protein type III alpha subunit	T76937	Angina pectoris [ICD-11: BA40]	87.62%	96.9%
Sodium channel protein type III alpha subunit	T76937	Neurological disorder [ICD-11: 6B60]	87.62%	96.9%
Sodium channel protein type III alpha subunit	T76937	Pain [ICD-11: MG30-MG3Z]	87.62%	96.9%
Adenosine A2b receptor	T86679	Acute and chronic heart failure [ICD-11: BD1Z]	91.28%	98.59%
CDK2/Cyclin A	T70176	Retinoblastoma [ICD-11: 2D02.2]	80.51%	91.38%
CDK2/Cyclin A	T70176	Solid tumour/cancer [ICD-11: 2A00-2F9Z]	80.51%	91.38%
CDK2/Cyclin A	T70176	Thymic cancer [ICD-11: 2C27]	80.51%	91.38%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Acute lymphoblastic leukaemia [ICD-11: 2A85]	80%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Allergic inflammation [ICD-11: 4A80-4A85]	80%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Breast cancer [ICD-11: 2C60-2C65]	80%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Graft rejection [ICD-11: NE84]	80%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Haematological malignancy [ICD-11: 2B33.Y]	80%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Mantle cell lymphoma [ICD-11: 2A85.5]	80%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Nasopharyngeal carcinoma [ICD-11: 2B6B]	80%	91.24%



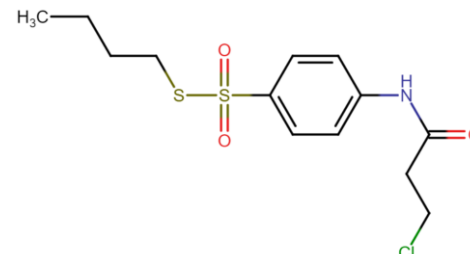
S-Прoпiл 4-[(3-пропанoїл)аміно] бензенсульфонoтoїат **3b**

Target Name	ChEMBL-ID	Indication	Probability	Model accuracy
Pregnane X receptor	T82702	Arteriosclerosis [ICD-11: BD40]	93.96%	94.73%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Acute lymphoblastic leukaemia [ICD-11: 2A85]	90.13%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Allergic inflammation [ICD-11: 4A80-4A85]	90.13%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Breast cancer [ICD-11: 2C60-2C65]	90.13%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Graft rejection [ICD-11: NE84]	90.13%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Haematological malignancy [ICD-11: 2B33.Y]	90.13%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Mantle cell lymphoma [ICD-11: 2A85.5]	90.13%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Nasopharyngeal carcinoma [ICD-11: 2B6B]	90.13%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Non-small-cell lung cancer [ICD-11: 2C25.Y]	90.13%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Obesity [ICD-11: 5B81]	90.13%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Pain [ICD-11: MG30-MG3Z]	90.13%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Solid tumour/cancer [ICD-11: 2A00-2F9Z]	90.13%	91.24%
Adenosine A2b receptor	T86679	Acute and chronic heart failure [ICD-11: BD1Z]	90.06%	98.59%
Adenosine A2b receptor	T86679	Alzheimer disease [ICD-11: 8A20]	90.06%	98.59%
Adenosine A2b receptor	T86679	Apnea [ICD-11: MD11.0]	90.06%	98.59%
Adenosine A2b receptor	T86679	Asthma [ICD-11: CA23]	90.06%	98.59%
Adenosine A2b receptor	T86679	Herpes simplex virus infection [ICD-11: 1F00]	90.06%	98.59%
Adenosine A2b receptor	T86679	Hypertension [ICD-11: BA00-BA04]	90.06%	98.59%
Adenosine A2b receptor	T86679	Multiple sclerosis [ICD-11: 8A40]	90.06%	98.59%
Adenosine A2b receptor	T86679	Non-insulin dependent diabetes [ICD-11: 5A11]	90.06%	98.59%



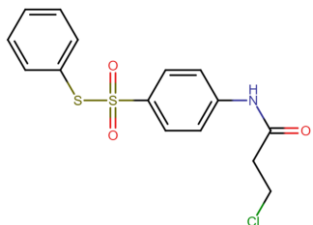
S-(1-Метилетил) 4-[(3-хлоропропаноїл)аміно] бензенсульфонотіоат **3c**

Target Name	ChEMBL-ID	Indication	Probability	Model accuracy
Pregnane X receptor	T82702	Arteriosclerosis [ICD-11: BD40]	96.06%	94.73%
Sodium channel protein type III alpha subunit	T76937	Angina pectoris [ICD-11: BA40]	87.96%	96.9%
Sodium channel protein type III alpha subunit	T76937	Neurological disorder [ICD-11: 6B60]	87.96%	96.9%
Sodium channel protein type III alpha subunit	T76937	Pain [ICD-11: MG30-MG3Z]	87.96%	96.9%
PI3-kinase p110-alpha/p85-alpha	T80276	Breast cancer [ICD-11: 2C60-2C65]	87.39%	94.33%
PI3-kinase p110-alpha/p85-alpha	T80276	Follicular lymphoma [ICD-11: 2A80]	87.39%	94.33%
PI3-kinase p110-alpha/p85-alpha	T80276	Non-hodgkin lymphoma [ICD-11: 2B33.5]	87.39%	94.33%
PI3-kinase p110-alpha/p85-alpha	T80276	Prostate cancer [ICD-11: 2C82.0]	87.39%	94.33%
PI3-kinase p110-alpha/p85-alpha	T80276	Solid tumour/cancer [ICD-11: 2A00-2F9Z]	87.39%	94.33%
Neuronal acetylcholine receptor; alpha4/beta4	T73724	Alzheimer disease [ICD-11: 8A20]	86.17%	100%
Neuronal acetylcholine receptor; alpha4/beta4	T73724	Alzheimer disease [ICD-11: 8A20]	86.17%	100%
Neuronal acetylcholine receptor; alpha4/beta4	T73724	Aneurysm [ICD-11: BD51.Z]	86.17%	100%
Neuronal acetylcholine receptor; alpha4/beta4	T73724	Hypertensive emergency [ICD-11: BA03]	86.17%	100%
Neuronal acetylcholine receptor; alpha4/beta4	T73724	Hypotension [ICD-11: BA20-BA21]	86.17%	100%
Neuronal acetylcholine receptor; alpha4/beta4	T73724	Tobacco dependence [ICD-11: 6C4A.2]	86.17%	100%
Neuronal acetylcholine receptor; alpha4/beta4	T73724	Tobacco dependence [ICD-11: 6C4A.2]	86.17%	100%
Adenosine A2b receptor	T86679	Acute and chronic heart failure [ICD-11: BD1Z]	85.67%	98.59%
Adenosine A2b receptor	T86679	Alzheimer disease [ICD-11: 8A20]	85.67%	98.59%
Adenosine A2b receptor	T86679	Apnea [ICD-11: MD11.0]	85.67%	98.59%
Adenosine A2b receptor	T86679	Asthma [ICD-11: CA23]	85.67%	98.59%



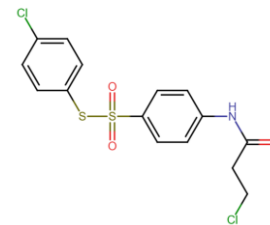
S-Бутил 4-[(3-хлоропропаноїл)аміно] бензенсульфонотіоат **3d**

Target Name	ChEMBL-ID	Indication	Probability	Model accuracy
Pregnane X receptor	T82702	Arteriosclerosis [ICD-11: BD40]	95.67%	94.73%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Acute lymphoblastic leukaemia [ICD-11: 2A85]	91.4%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Allergic inflammation [ICD-11: 4A80-4A85]	91.4%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Breast cancer [ICD-11: 2C60-2C65]	91.4%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Graft rejection [ICD-11: NE84]	91.4%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Haematological malignancy [ICD-11: 2B33.Y]	91.4%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Mantle cell lymphoma [ICD-11: 2A85.5]	91.4%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Nasopharyngeal carcinoma [ICD-11: 2B6B]	91.4%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Non-small-cell lung cancer [ICD-11: 2C25.Y]	91.4%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Obesity [ICD-11: 5B81]	91.4%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Pain [ICD-11: MG30-MG3Z]	91.4%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Solid tumour/cancer [ICD-11: 2A00-2F9Z]	91.4%	91.24%
Sodium channel protein type III alpha subunit	T76937	Angina pectoris [ICD-11: BA40]	90.95%	96.9%
Sodium channel protein type III alpha subunit	T76937	Neurological disorder [ICD-11: 6B60]	90.95%	96.9%
Sodium channel protein type III alpha subunit	T76937	Pain [ICD-11: MG30-MG3Z]	90.95%	96.9%
Adenosine A2b receptor	T86679	Acute and chronic heart failure [ICD-11: BD1Z]	89.13%	98.59%
Adenosine A2b receptor	T86679	Alzheimer disease [ICD-11: 8A20]	89.13%	98.59%
Adenosine A2b receptor	T86679	Apnea [ICD-11: MD11.0]	89.13%	98.59%
Adenosine A2b receptor	T86679	Asthma [ICD-11: CA23]	89.13%	98.59%
Adenosine A2b receptor	T86679	Herpes simplex virus infection [ICD-11: 1F00]	89.13%	98.59%



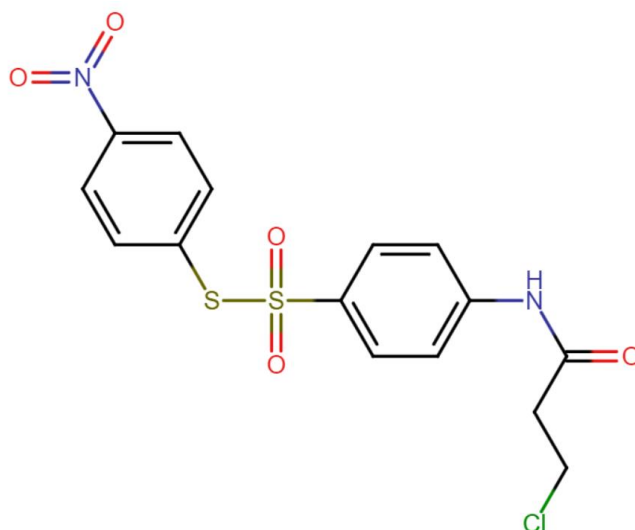
S-Феніл 4-[(3-хлоропропаноїл)аміно] бензенсульфонотіоат **3e**

Target Name	ChEMBL-ID	Indication	Probability	Model accuracy
Pregnane X receptor	T82702	Arteriosclerosis [ICD-11: BD40]	93.63%	94.73%
Glutathione S-transferase Pi	T21669	Myelodysplastic syndrome [ICD-11: 2A37]	86.41%	93.81%
Glutathione S-transferase Pi	T21669	Solid tumour/cancer [ICD-11: 2A00-2F9Z]	86.41%	93.81%
Casein kinase II alpha/beta	T51565	Cholangiocarcinoma [ICD-11: 2C12.10]	81.56%	99.23%
Casein kinase II alpha/beta	T51565	Solid tumour/cancer [ICD-11: 2A00-2F9Z]	81.56%	99.23%
Cytochrome P450 3A4	T37848	Atopic dermatitis [ICD-11: EA80]	77.81%	91.19%
Cytochrome P450 3A4	T37848	Solid tumour/cancer [ICD-11: 2A00-2F9Z]	77.81%	91.19%
Neuronal acetylcholine receptor; alpha4/beta4	T73724	Alzheimer disease [ICD-11: 8A20]	77.46%	100%
Neuronal acetylcholine receptor; alpha4/beta4	T73724	Alzheimer disease [ICD-11: 8A20]	77.46%	100%
Neuronal acetylcholine receptor; alpha4/beta4	T73724	Aneurysm [ICD-11: BD51.Z]	77.46%	100%
Neuronal acetylcholine receptor; alpha4/beta4	T73724	Hypertensive emergency [ICD-11: BA03]	77.46%	100%
Neuronal acetylcholine receptor; alpha4/beta4	T73724	Hypotension [ICD-11: BA20-BA21]	77.46%	100%
Neuronal acetylcholine receptor; alpha4/beta4	T73724	Tobacco dependence [ICD-11: 6C4A.Z]	77.46%	100%
Neuronal acetylcholine receptor; alpha4/beta4	T73724	Tobacco dependence [ICD-11: 6C4A.Z]	77.46%	100%
Sodium channel protein type III alpha subunit	T76937	Angina pectoris [ICD-11: BA40]	76.14%	96.9%
Sodium channel protein type III alpha subunit	T76937	Neurological disorder [ICD-11: 6B60]	76.14%	96.9%
Sodium channel protein type III alpha subunit	T76937	Pain [ICD-11: MG30-MG3Z]	76.14%	96.9%
P2X purinoceptor 4	T60330	Endometriosis [ICD-11: GA10]	75.65%	97.5%
Cyclin-dependent kinase 5/CDK5 activator 1	T20973	Obesity [ICD-11: 5B81]	75.46%	93.03%
Adenosine A2b receptor	T86679	Acute and chronic heart failure [ICD-11: BD1Z]	74.36%	98.59%



S-(4-Хлорофеніл) 4-[(3-хлоропропаноїл)аміно] бензенсульфонотіоат **3f**

Target Name	ChEMBL-ID	Indication	Probability	Model accuracy
Pregnane X receptor	T82702	Arteriosclerosis [ICD-11: BD40]	97.2%	94.73%
Glutamate receptor ionotropic, AMPA 2	T42392	Diabetic neuropathy [ICD-11: 8C0Z]	90.78%	86.92%
Glutamate receptor ionotropic, AMPA 2	T42392	Parkinson disease [ICD-11: 8A00.0]	90.78%	86.92%
Sodium channel protein type III alpha subunit	T76937	Angina pectoris [ICD-11: BA40]	89.34%	96.9%
Sodium channel protein type III alpha subunit	T76937	Neurological disorder [ICD-11: 6B60]	89.34%	96.9%
Sodium channel protein type III alpha subunit	T76937	Pain [ICD-11: MG30-MG3Z]	89.34%	96.9%
P2X purinoceptor 4	T60330	Endometriosis [ICD-11: GA10]	88.06%	97.5%
Adenosine A2b receptor	T86679	Acute and chronic heart failure [ICD-11: BD1Z]	85.76%	98.59%
Adenosine A2b receptor	T86679	Alzheimer disease [ICD-11: 8A20]	85.76%	98.59%
Adenosine A2b receptor	T86679	Apnea [ICD-11: MD11.0]	85.76%	98.59%
Cytochrome P450 3A4	T37848	Solid tumour/cancer [ICD-11: 2A00-2F9Z]	85.72%	91.19%
Epoxide hydratase	T35734	Chronic obstructive pulmonary disease [ICD-11: CA22]	84.54%	94.09%
Epoxide hydratase	T35734	Hypertension [ICD-11: BA00-BA04]	84.54%	94.09%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Acute lymphoblastic leukaemia [ICD-11: 2A85]	82.73%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Allergic inflammation [ICD-11: 4A80-4A85]	82.73%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Breast cancer [ICD-11: 2C60-2C65]	82.73%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Graft rejection [ICD-11: NE84]	82.73%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Haematological malignancy [ICD-11: 2B33.Y]	82.73%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Mantle cell lymphoma [ICD-11: 2A85.5]	82.73%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Nasopharyngeal carcinoma [ICD-11: 2B6B]	82.73%	91.24%



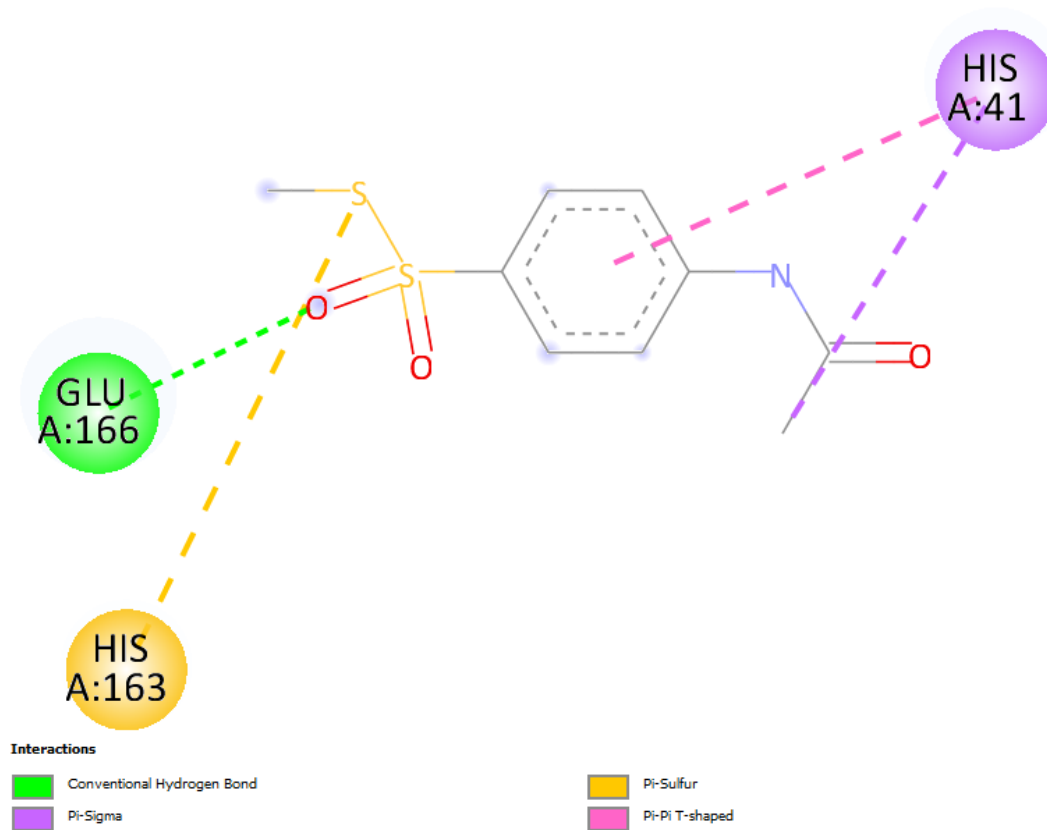
S-(4-Нітрофеніл) 4-[(3-хлоропропаноїл)аміно] бензенсульфонотіоат **3g**

Target Name	ChEMBL-ID	Indication	Probability	Model accuracy
Pregnane X receptor	T82702	Arteriosclerosis [ICD-11: BD40]	95.49%	94.73%
Thromboxane A2 receptor	T76198	Acute myocardial infarction [ICD-11: BA41]	91.19%	92.62%
Thromboxane A2 receptor	T76198	Allergic asthma [ICD-11: CA23.0]	91.19%	92.62%
Thromboxane A2 receptor	T76198	Allergic rhinitis [ICD-11: CA08.0]	91.19%	92.62%
Thromboxane A2 receptor	T76198	Angina pectoris [ICD-11: BA40]	91.19%	92.62%
Thromboxane A2 receptor	T76198	Arteriosclerosis [ICD-11: BD40]	91.19%	92.62%
Thromboxane A2 receptor	T76198	Asthma [ICD-11: CA23]	91.19%	92.62%
Thromboxane A2 receptor	T76198	Cardiovascular disease [ICD-11: BA00-BE2Z]	91.19%	92.62%
Thromboxane A2 receptor	T76198	Coronary heart disease [ICD-11: BA80.Z]	91.19%	92.62%
Thromboxane A2 receptor	T76198	Diabetic foot ulcer [ICD-11: BD54]	91.19%	92.62%
Thromboxane A2 receptor	T76198	Diabetic neuropathy [ICD-11: 8C0Z]	91.19%	92.62%
Thromboxane A2 receptor	T76198	Erectile dysfunction [ICD-11: HA01.1]	91.19%	92.62%
Thromboxane A2 receptor	T76198	Perennial allergic rhinitis [ICD-11: CA08.03]	91.19%	92.62%
Thromboxane A2 receptor	T76198	Peripheral vascular disease [ICD-11: BD4Z]	91.19%	92.62%
Thromboxane A2 receptor	T76198	Solid tumour/cancer [ICD-11: 2A00-2F9Z]	91.19%	92.62%
Thromboxane A2 receptor	T76198	Thrombosis [ICD-11: DB61-GB90]	91.19%	92.62%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Acute lymphoblastic leukaemia [ICD-11: 2A85]	90.34%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Allergic inflammation [ICD-11: 4A80-4A85]	90.34%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Breast cancer [ICD-11: 2C60-2C65]	90.34%	91.24%
Cyclin-dependent kinase 1/cyclin B1	T49898	Graft rejection [ICD-11: NE84]	90.34%	91.24%

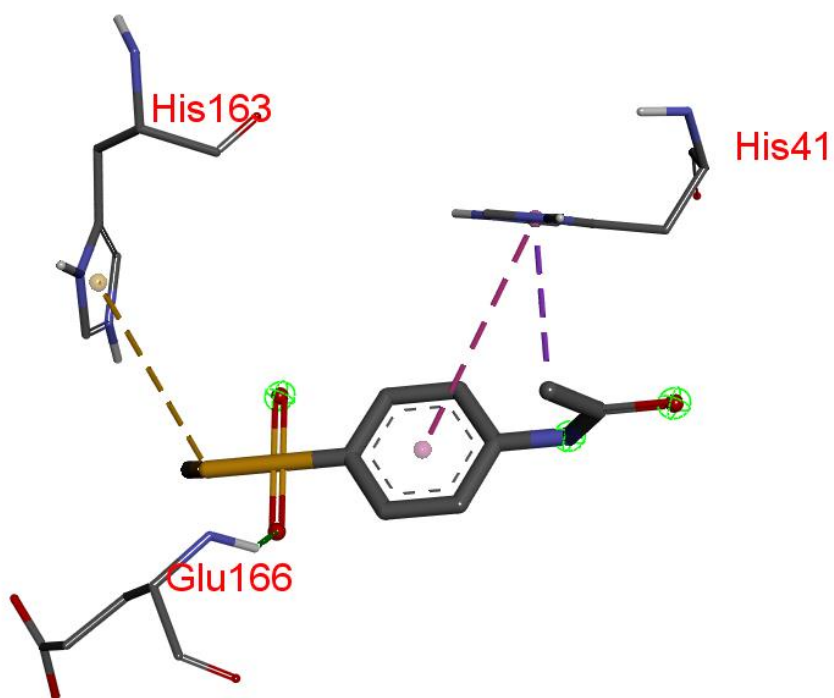
Додаток Є

2D та 3D візуалізація результатів молекулярного докінгу з таргетом b1u7

S-метил 4-(ацетиламіно) бензенсульфонотіоат **1a**

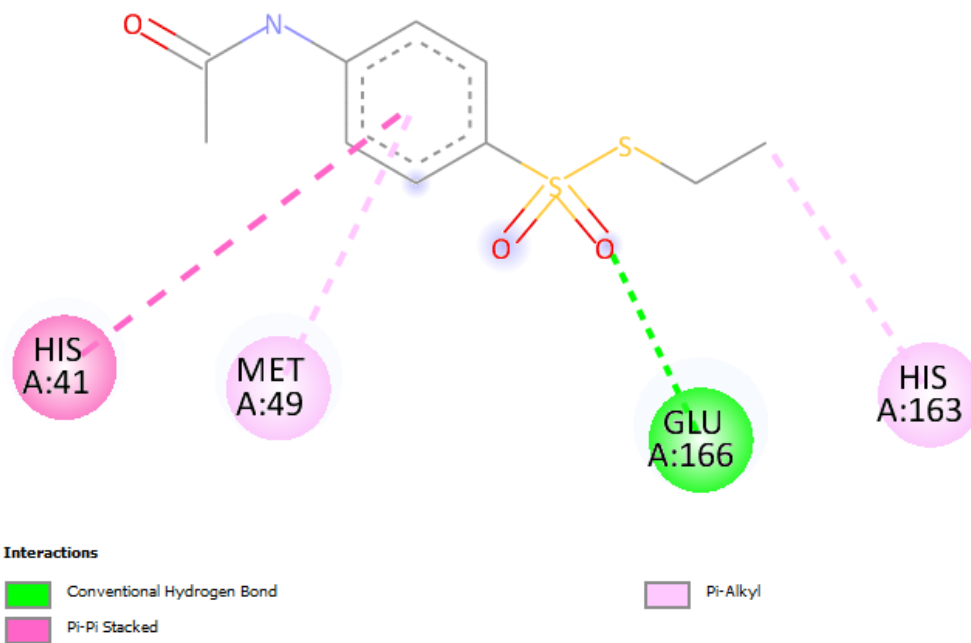


2D візуалізація

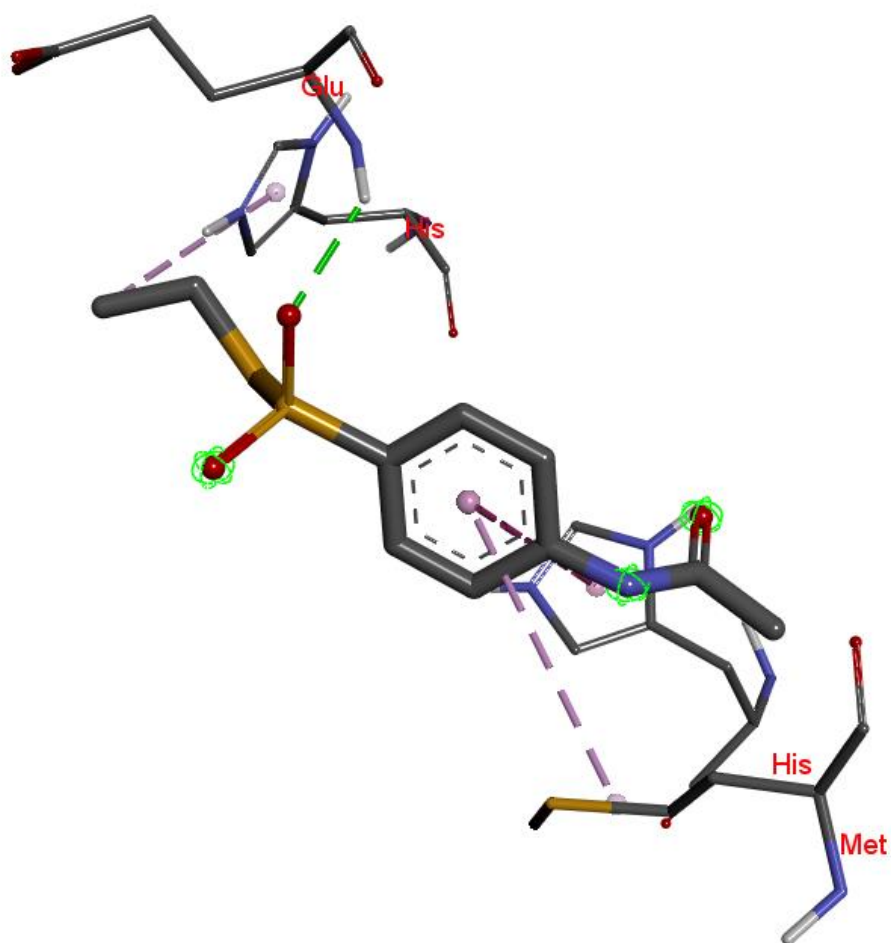


3D візуалізація

S-Етил 4-(ацетиламіно) бензенсульфонотіоат **1b**

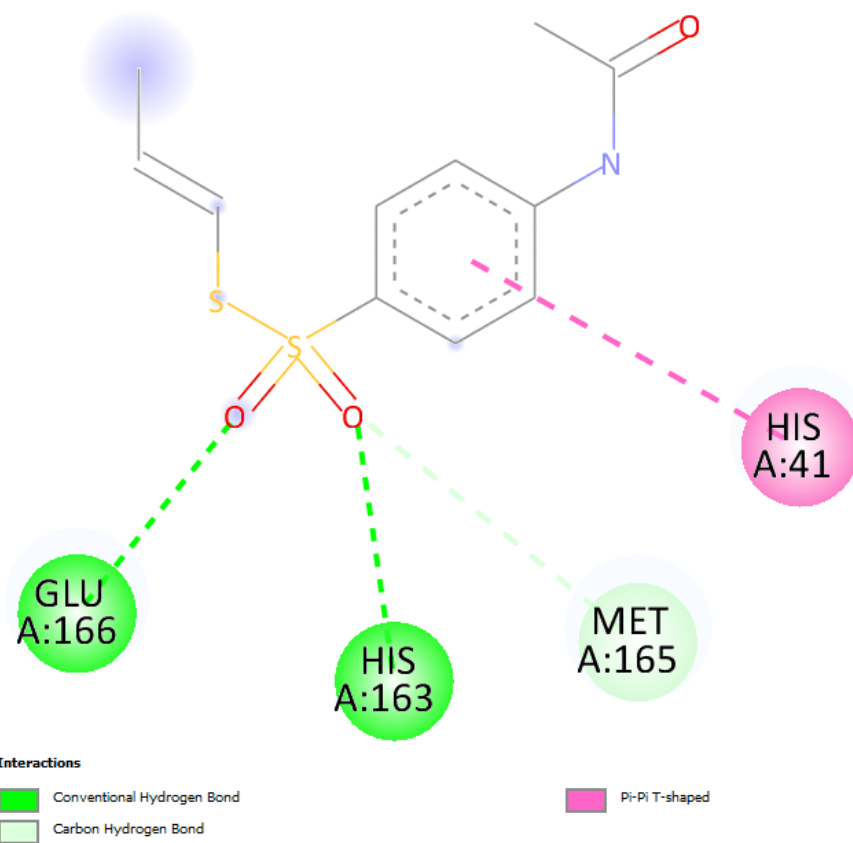


2D візуалізація

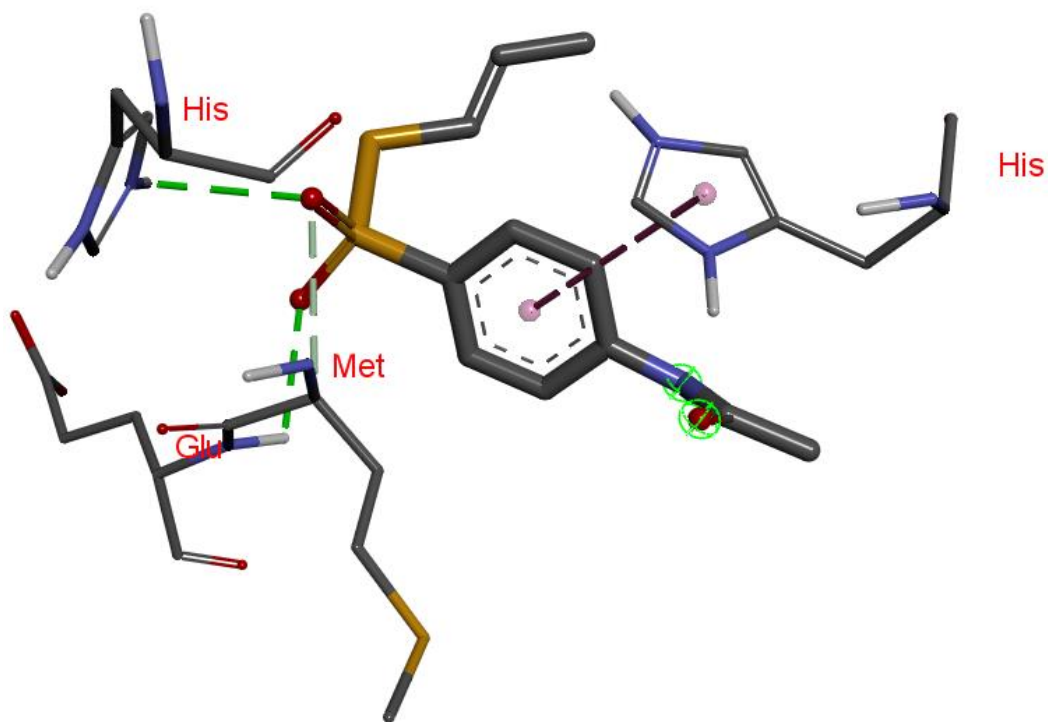


3D візуалізація

S-Проп-2-ен-1-іл 4-(ацетиламіно) бензенсульфонотіоат **1c**

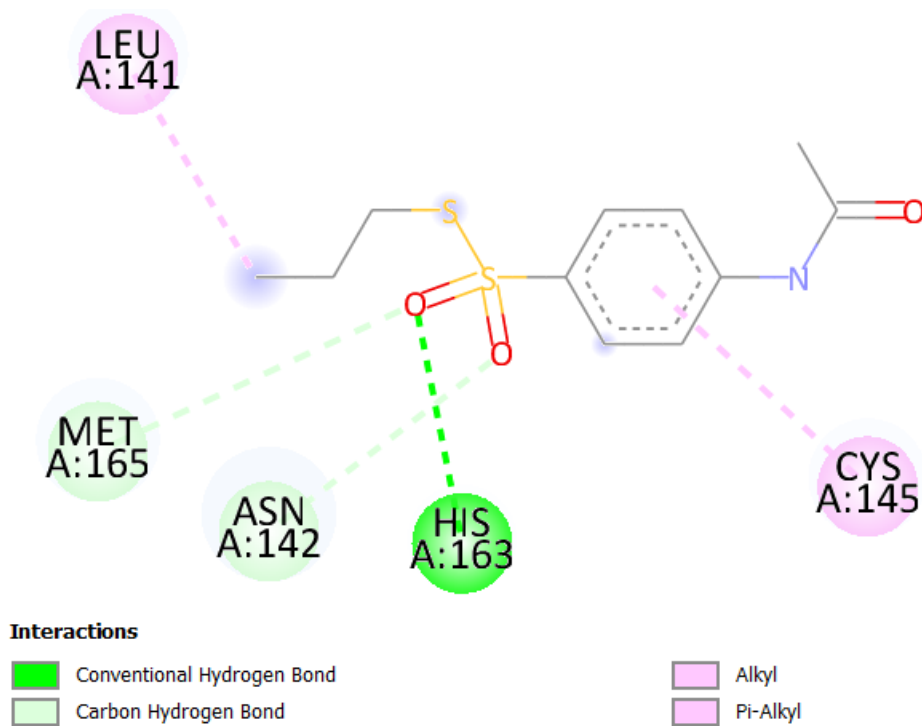


2D візуалізація

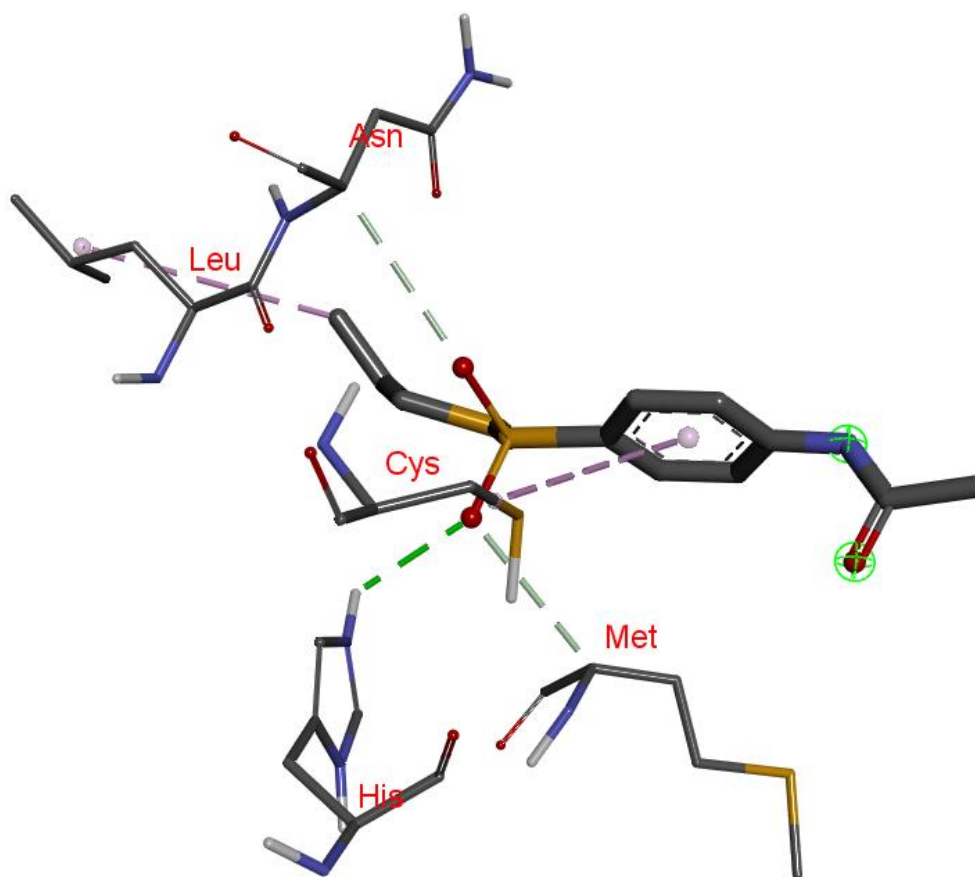


3D візуалізація

S-Пропіл 4-(ацетиламіно) бензенсульфонатоат **1d**

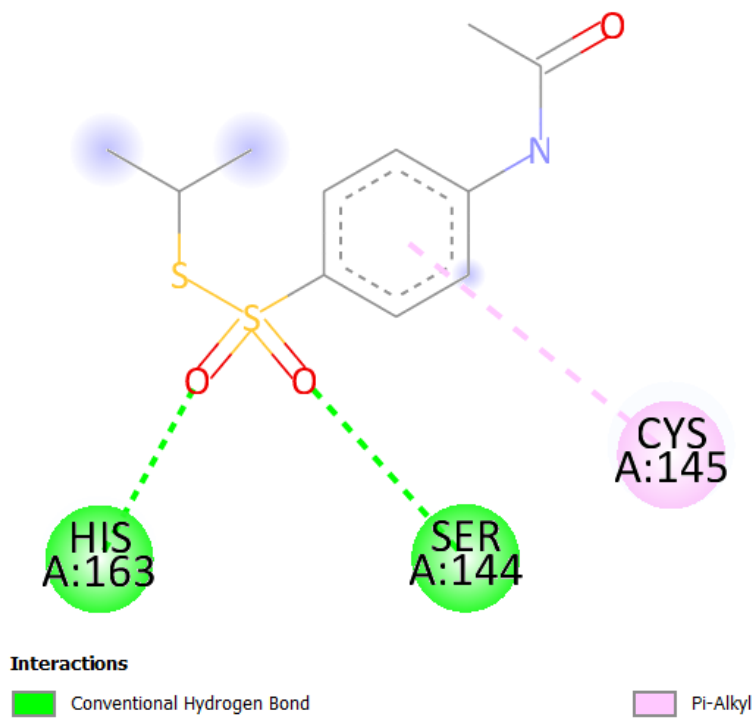


2D візуалізація

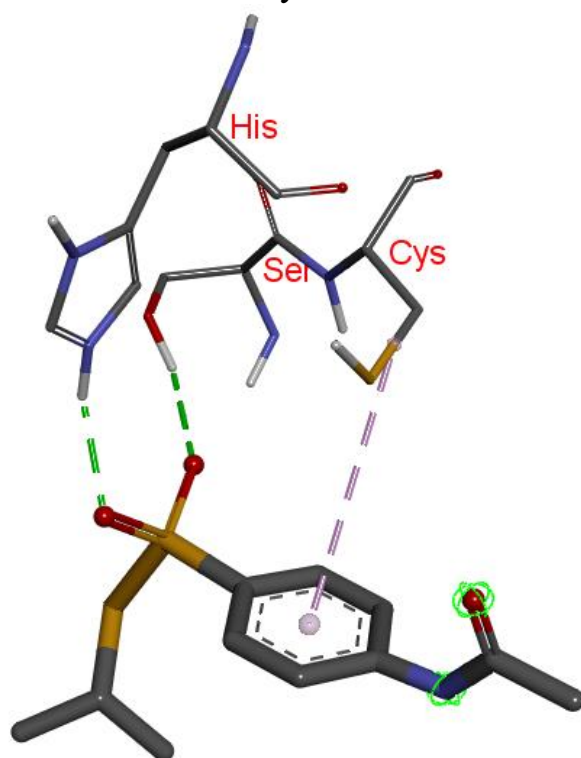


3D візуалізація

S-(1-Метилетил) 4-(ацетиламіно) бензенсульфонотіоат **1e**

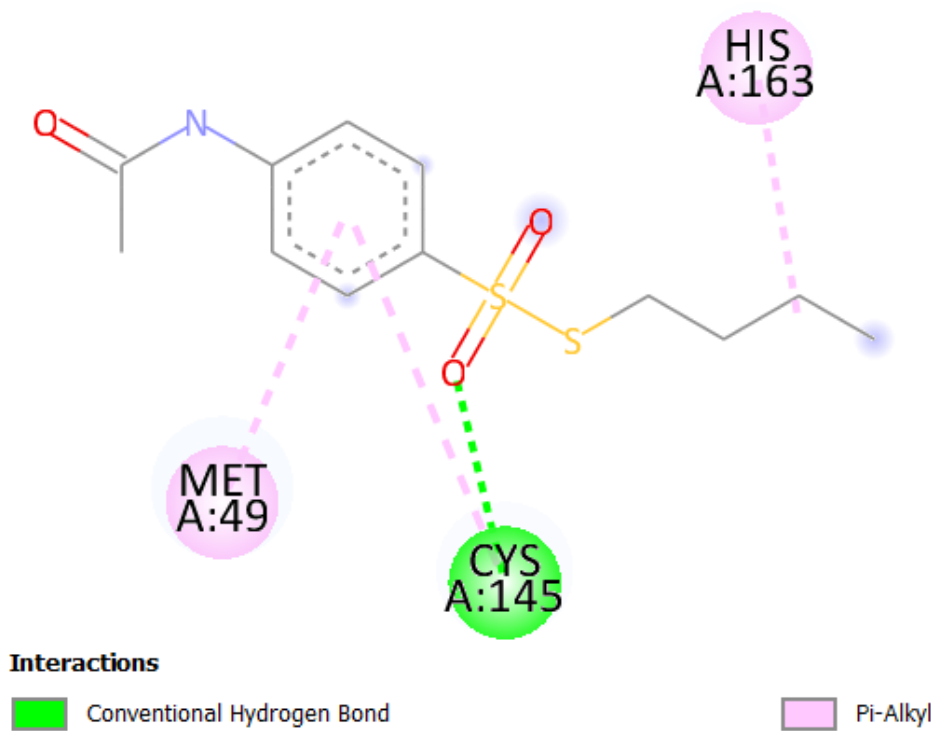


2D візуалізація

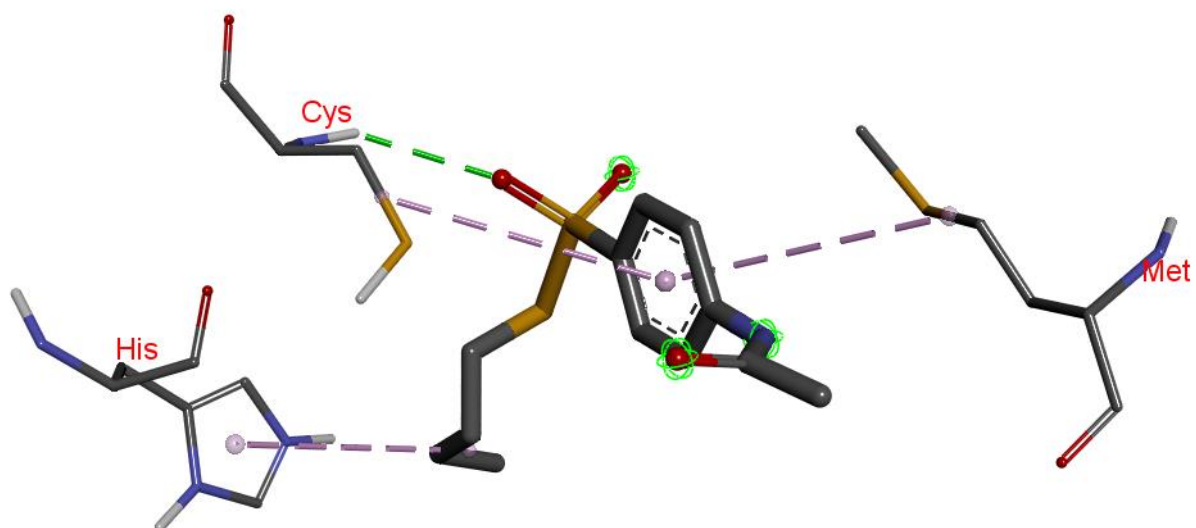


3D візуалізація

S-Бутил 4-(ацетиламіно) бензенсульфонотіоат **1f**

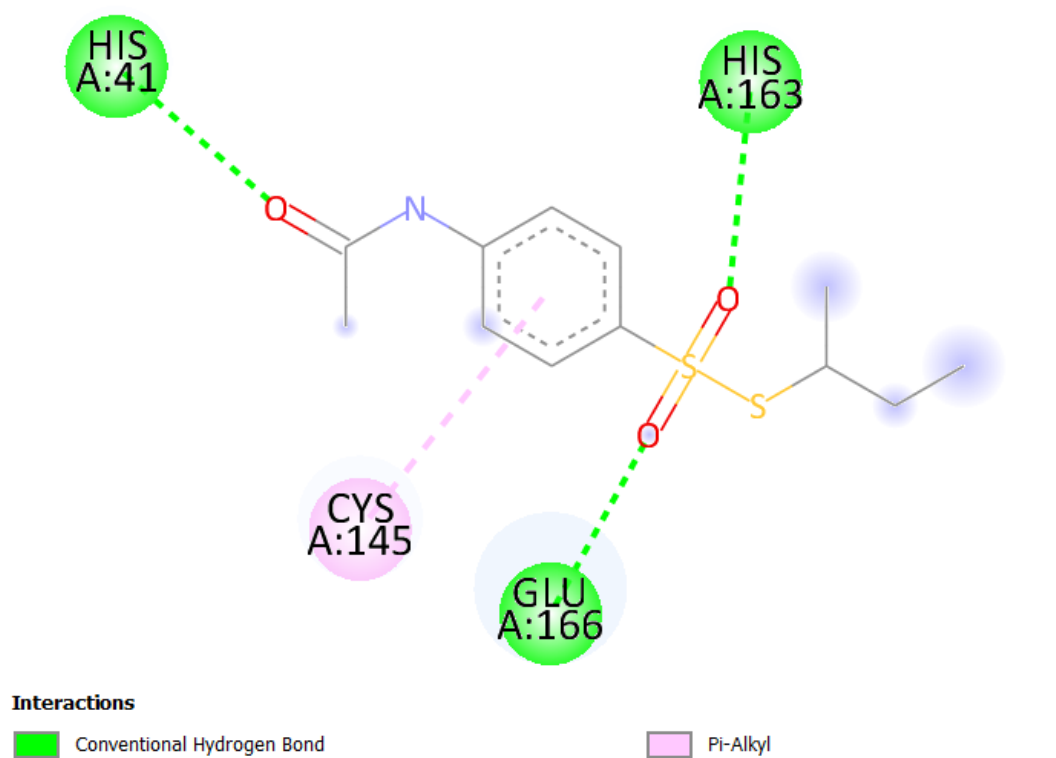


2D візуалізація

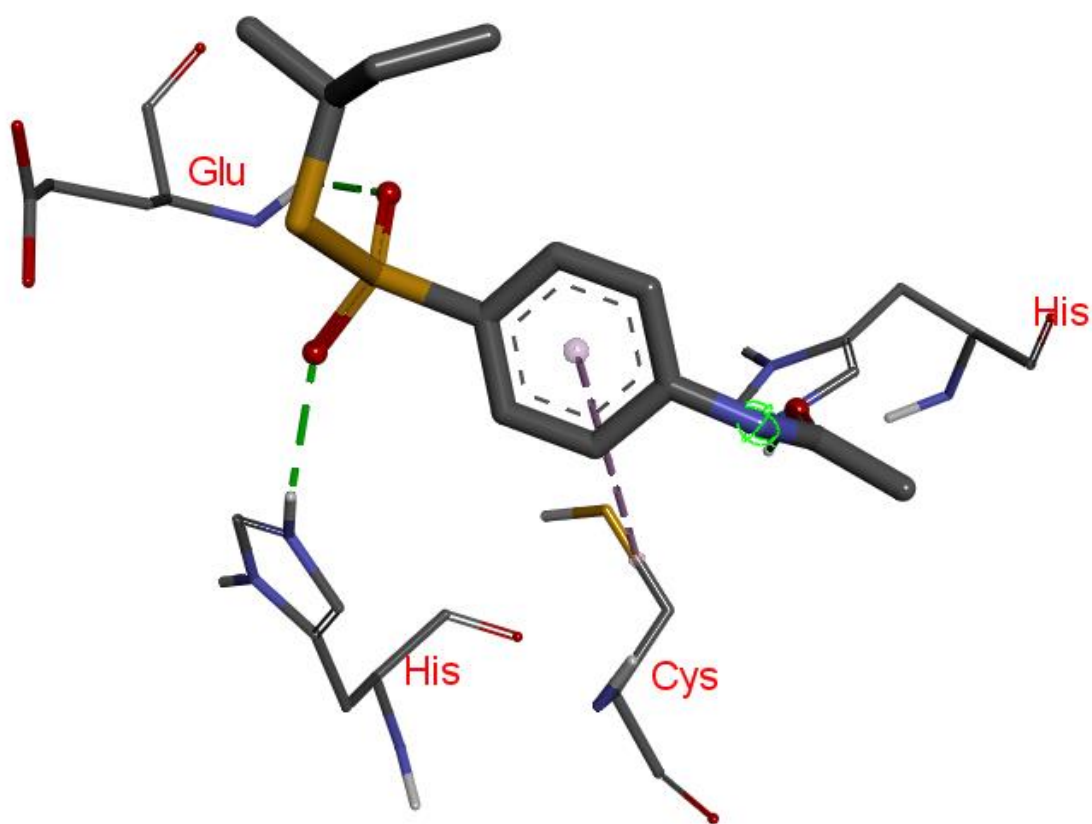


3D візуалізація

S-(2-Метилпропіл) 4-(ацетиламіно) бензенсульфонотіоат **1g**

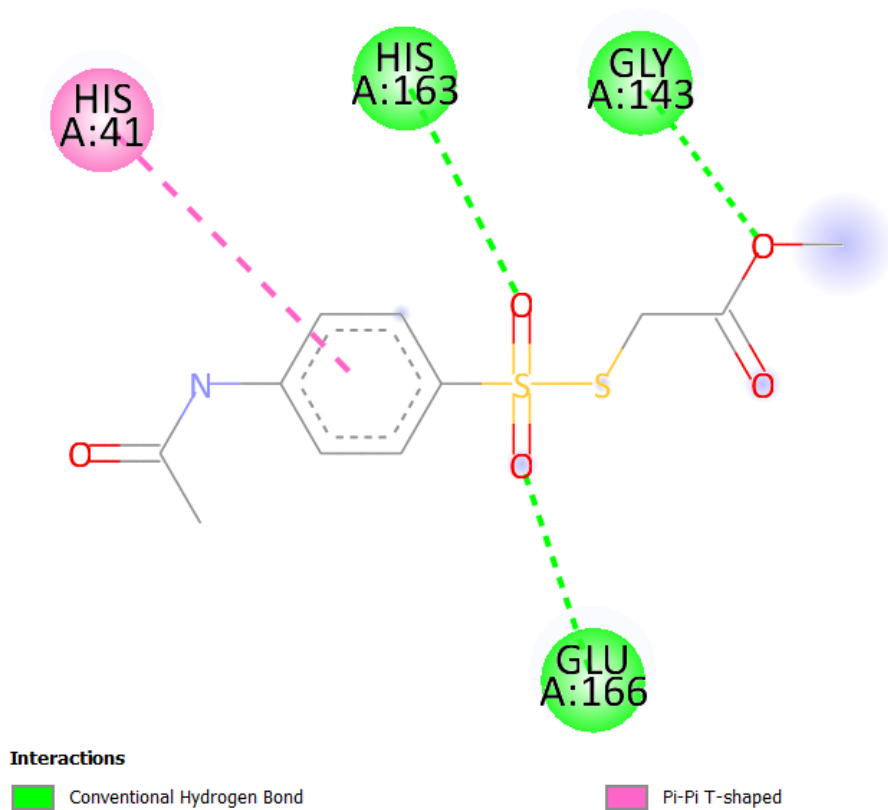


2D візуалізація

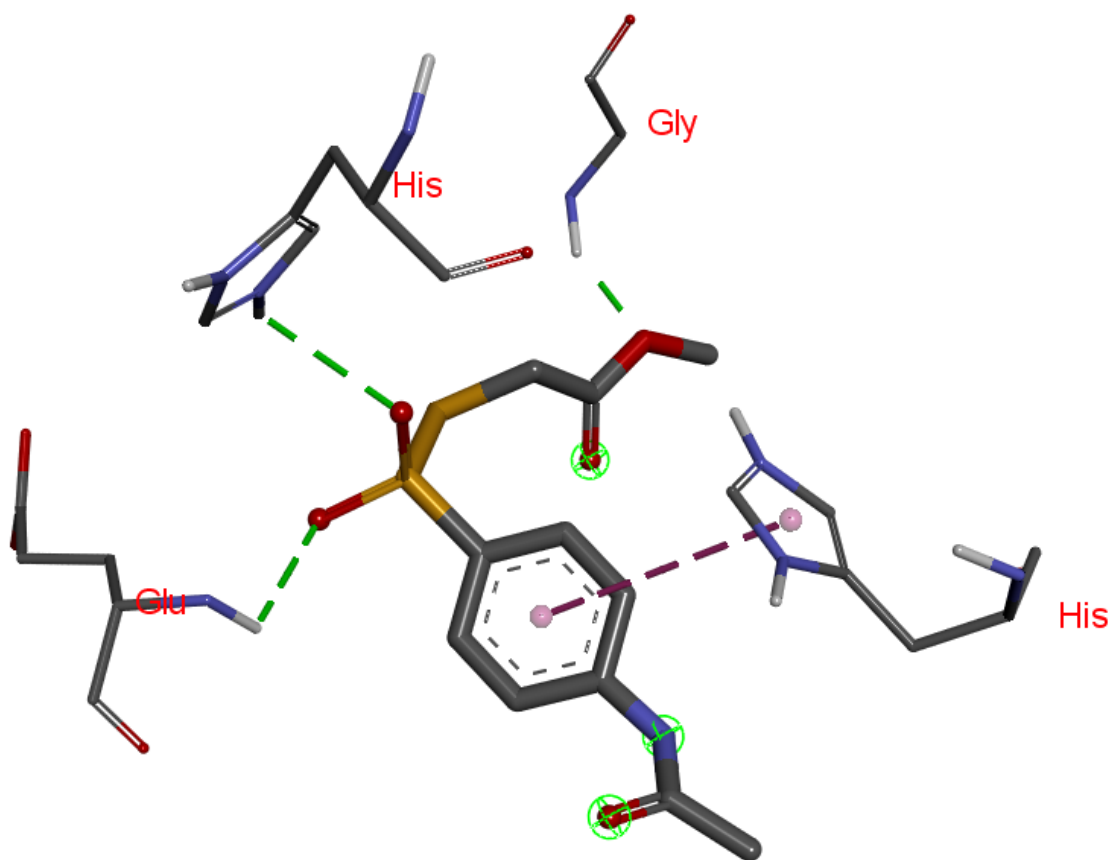


3D візуалізація

Метил ({[4-(ацетиламіно)феніл]сульфоніл}сульфаніл) ацетат **1h**

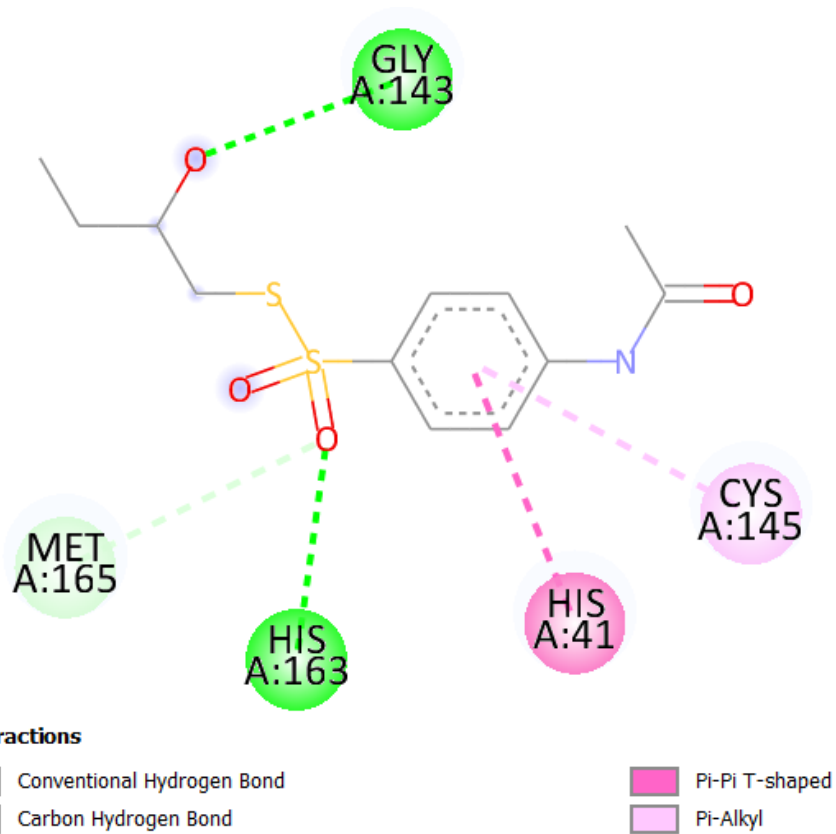


2D візуалізація

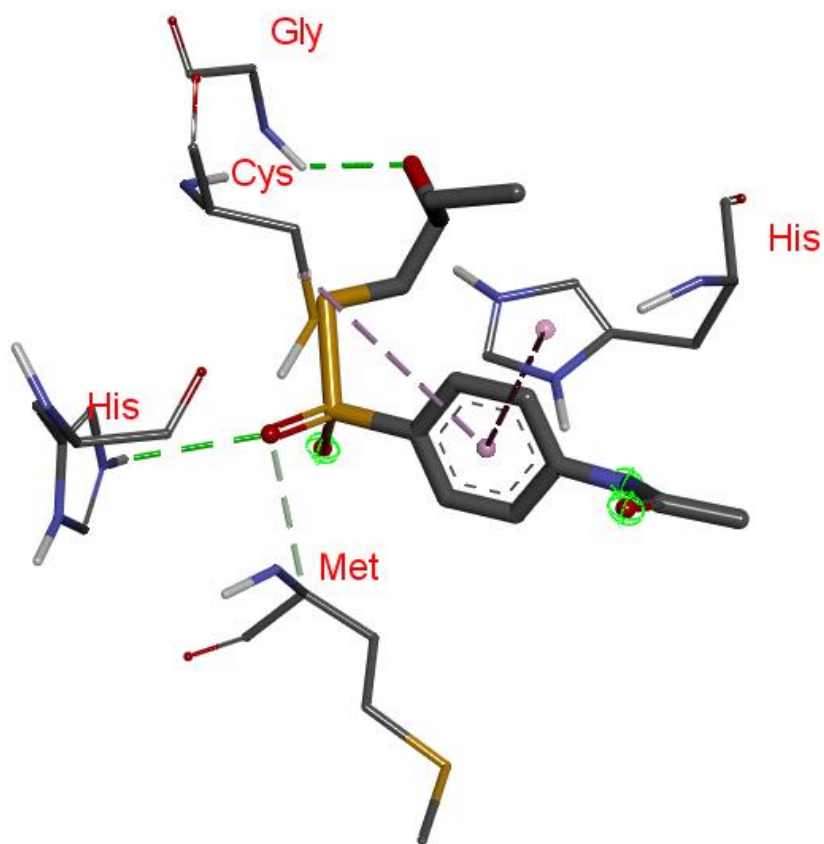


3D візуалізація

S-(3-Хлоро-2-гідроксипропіл) 4-(ацетиламіно) бензенсульфонотіоат **1i**

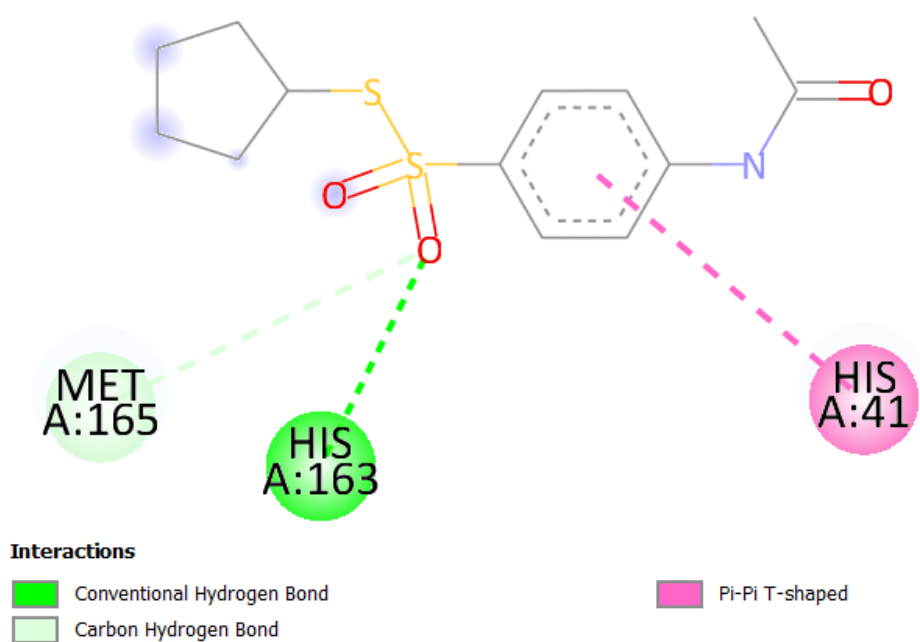


2D візуалізація

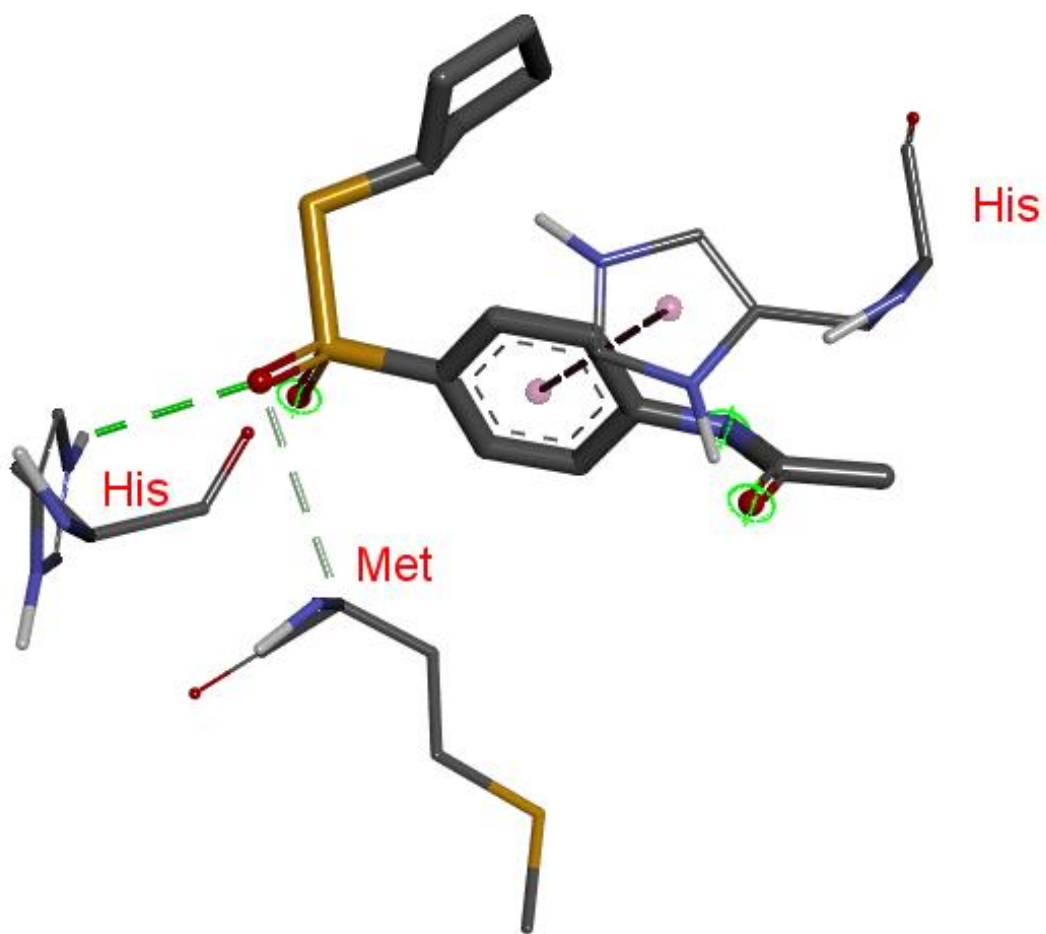


3D візуалізація

S-Циклопентил 4-(ацетиламіно) бензенсульфонотіоат **1j**

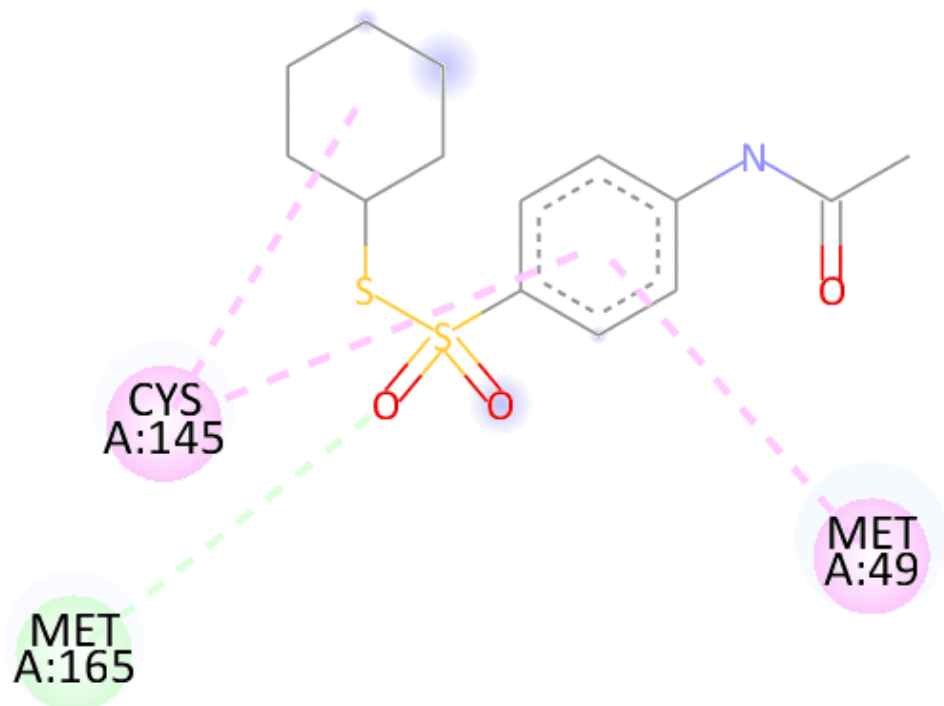


2D візуалізація



3D візуалізація

S-Циклогексил 4-(ацетиламіно) бензенсульфонотіоат **1k**

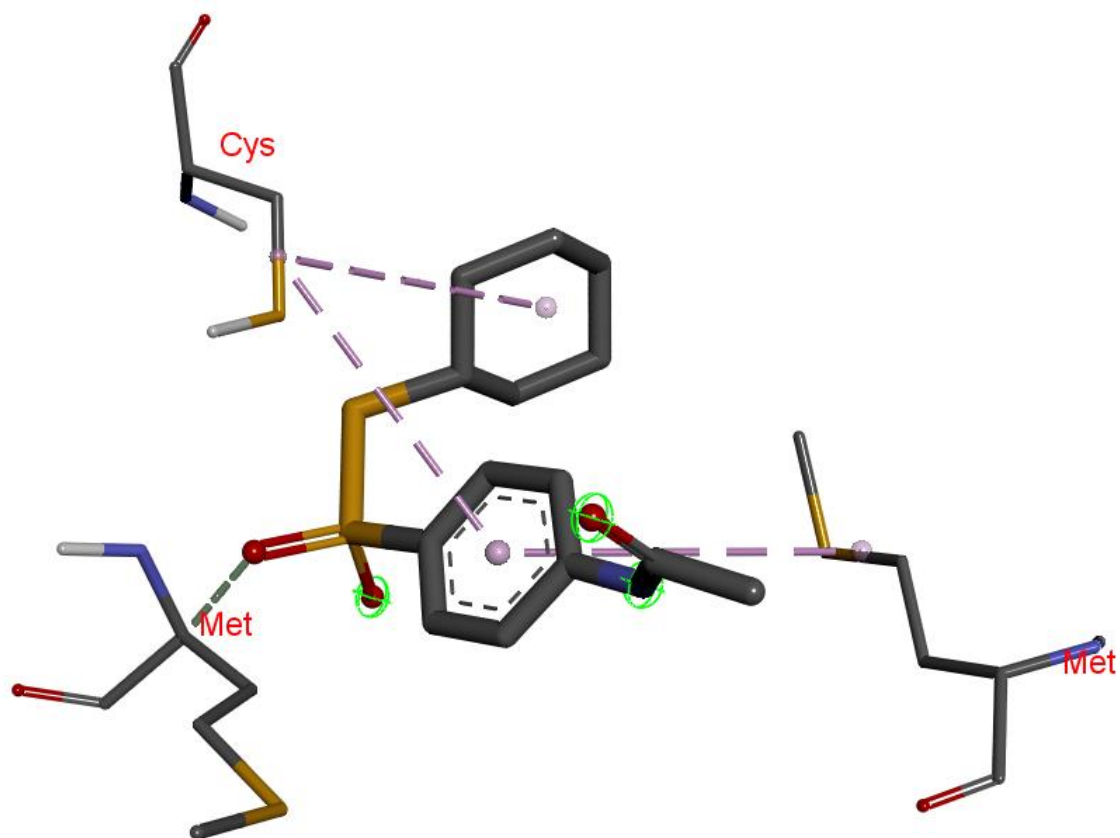


Interactions

- Carbon Hydrogen Bond
- Alkyl

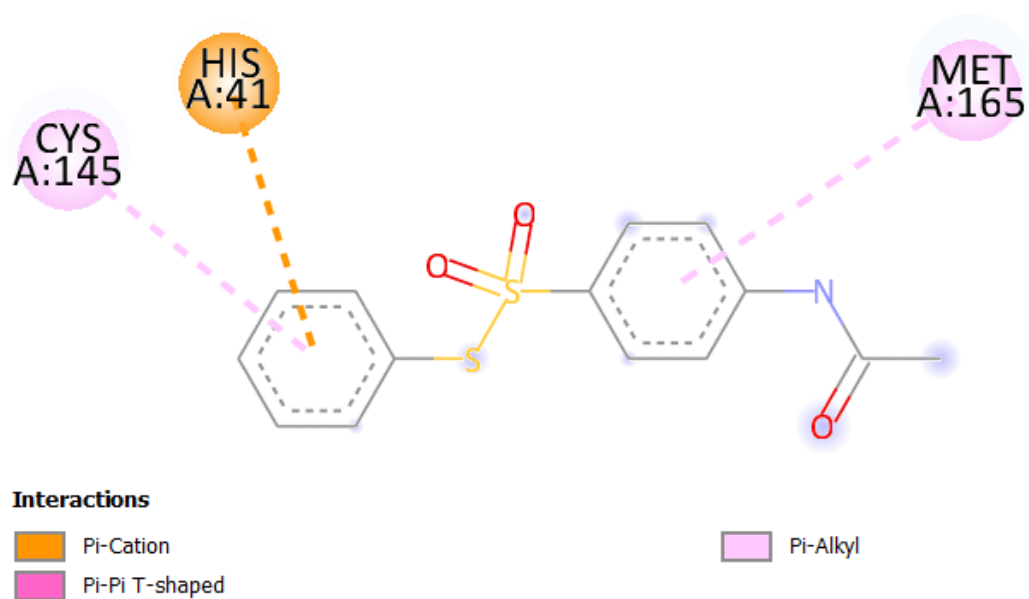
Pi-Alkyl

2D візуалізація

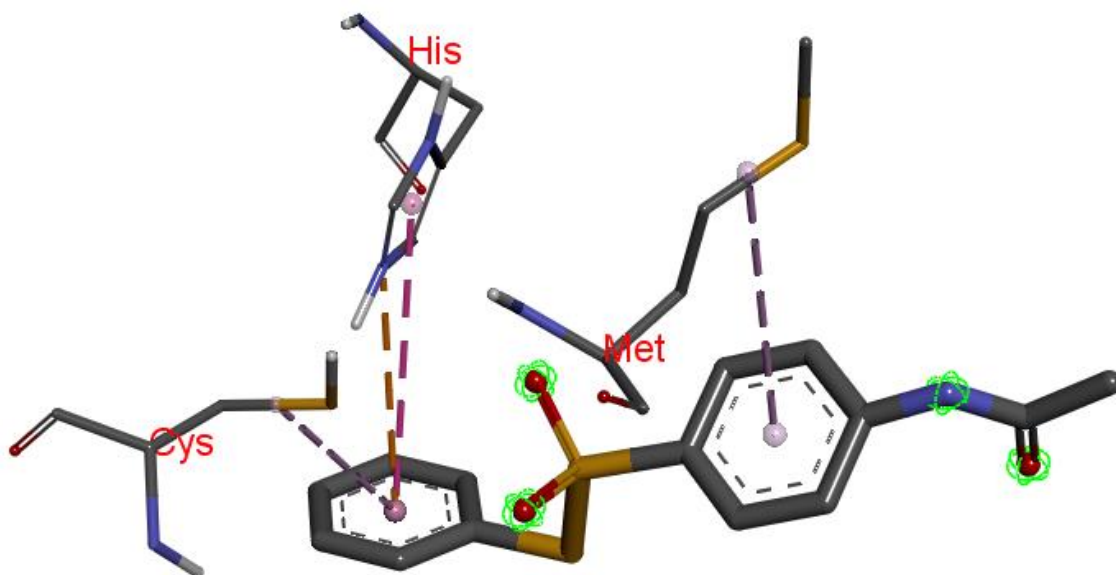


3D візуалізація

S-Феніл 4-(ацетиламіно) бензенсульфонотіоат **11**

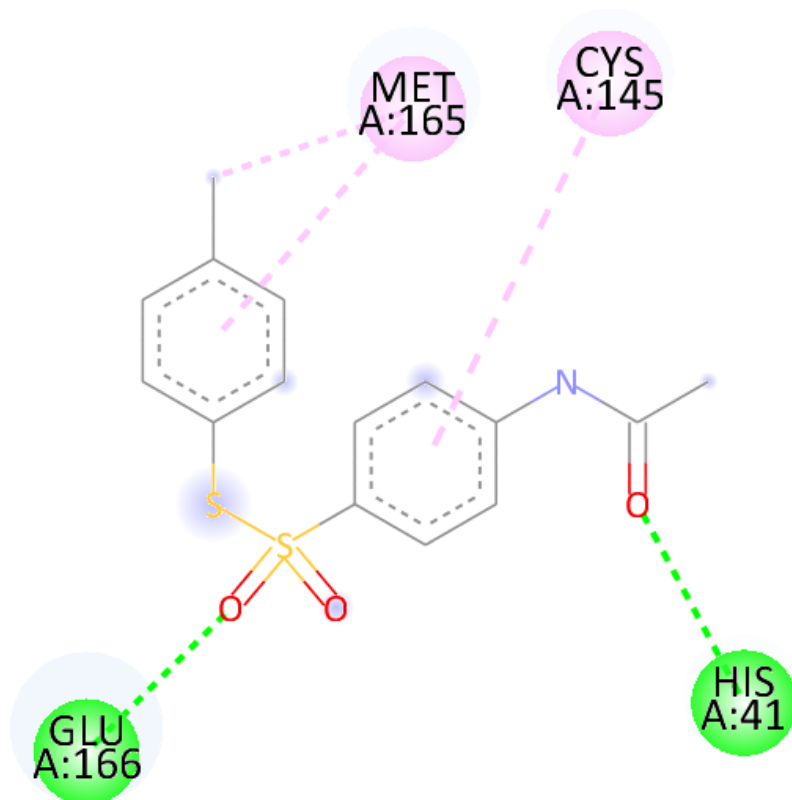


2D візуалізація




3D візуалізація

S-(4-Хлорофеніл) 4-(ацетиламіно) бензенсульфонотіоат **1m**



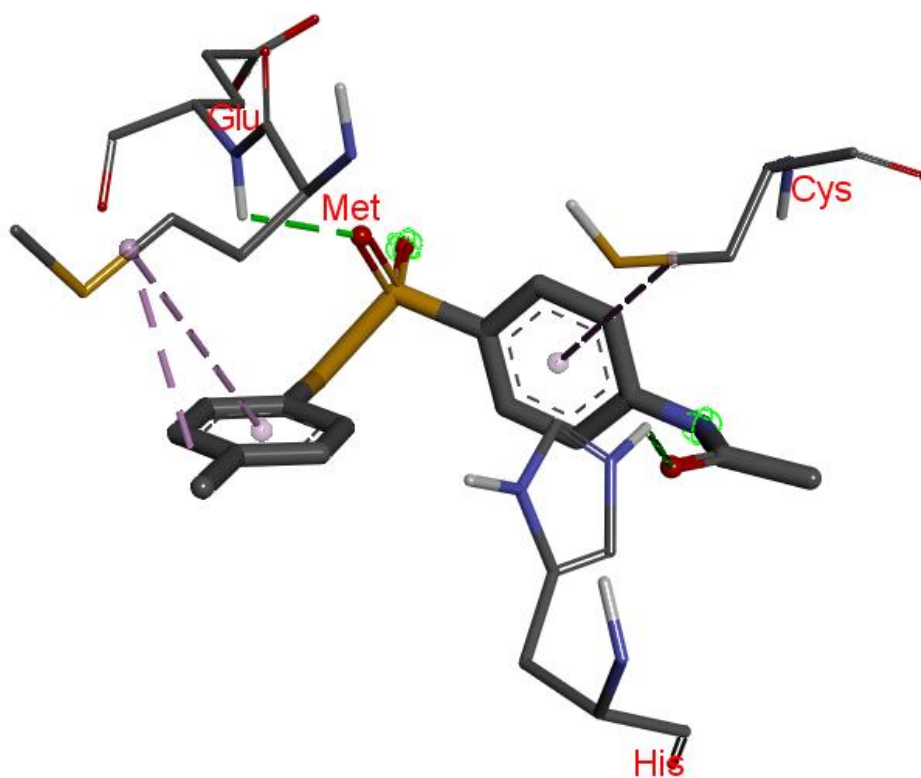
Interactions

 Conventional Hydrogen Bond

 Alkyl

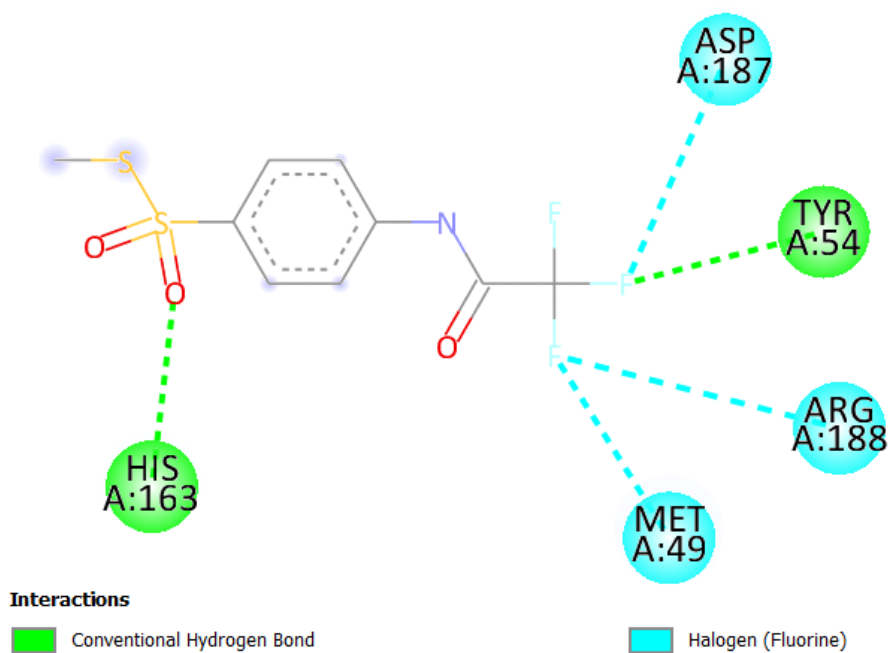
 Pi-Alkyl

2D візуалізація

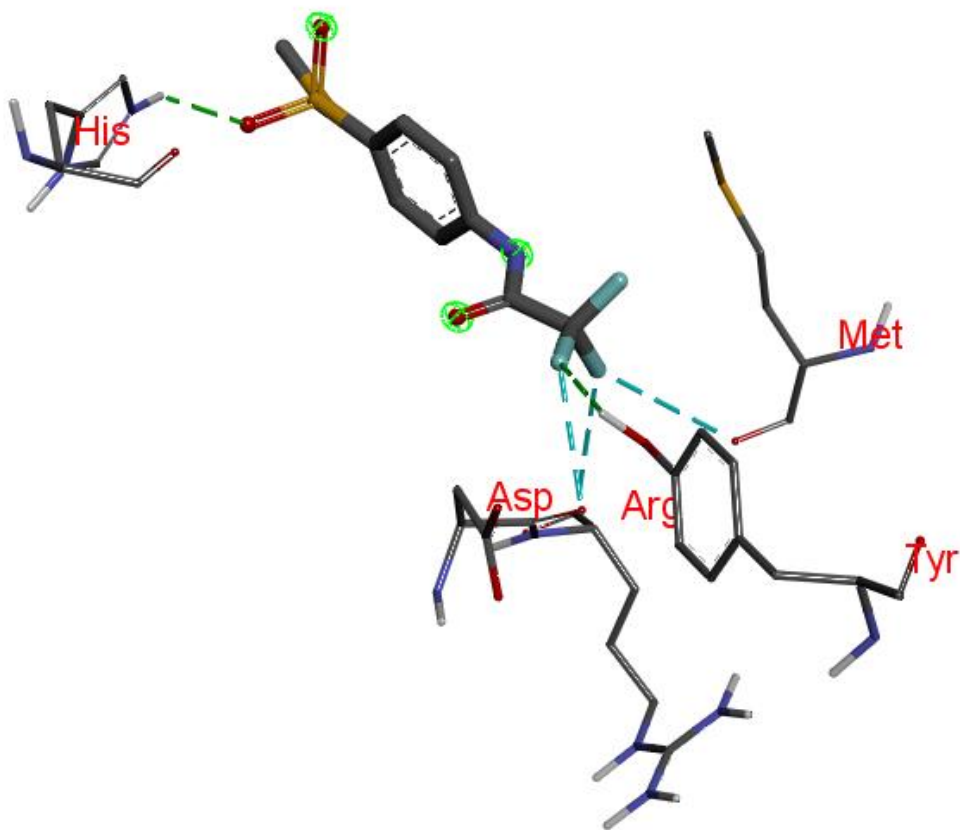


3D візуалізація

S-Метил 4-[(трифлуороацетил)аміно] бензенсульфонотіоат **2a**

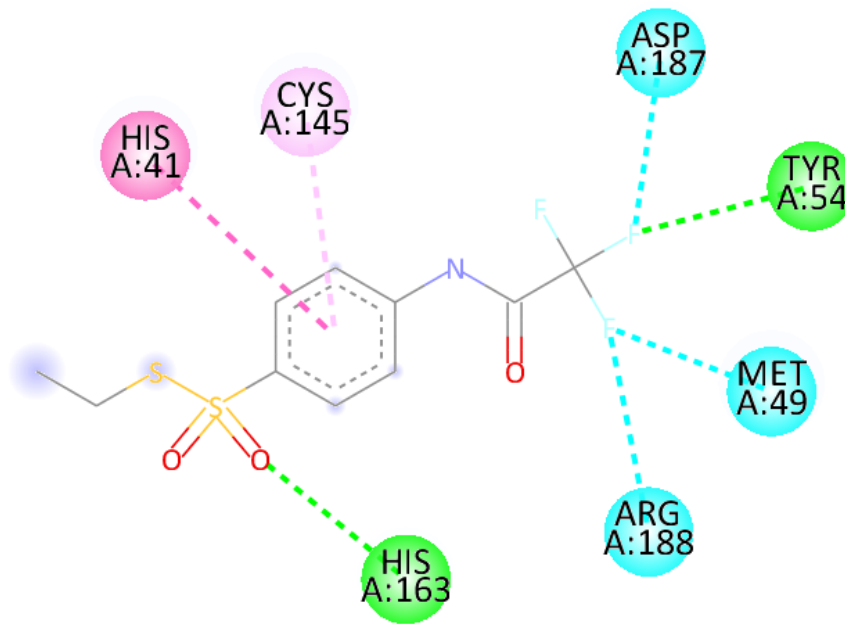


2D візуалізація



3D візуалізація

S-Етил 4-[(трифлуороацетил)аміно]бензенсульфонотіоат **2b**

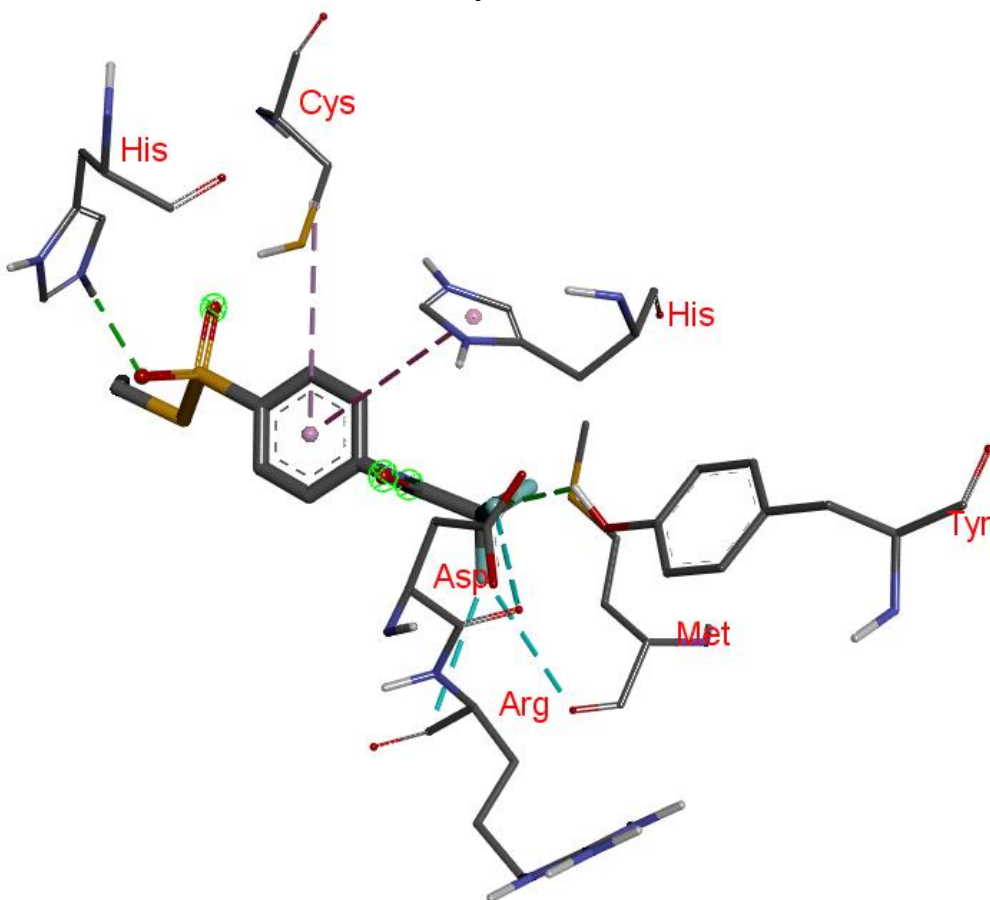


Interactions

- Conventional Hydrogen Bond
- Halogen (Fluorine)

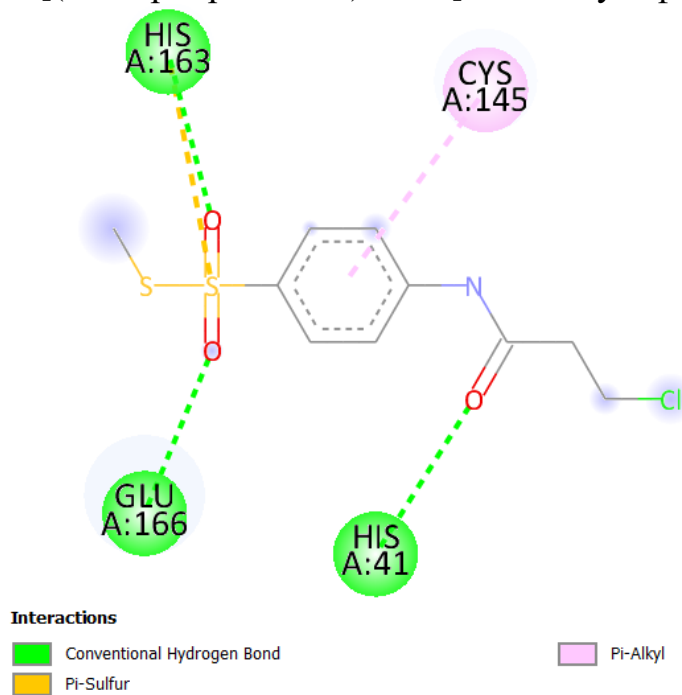
- Pi-Pi T-shaped
- Pi-Alkyl

2D візуалізація

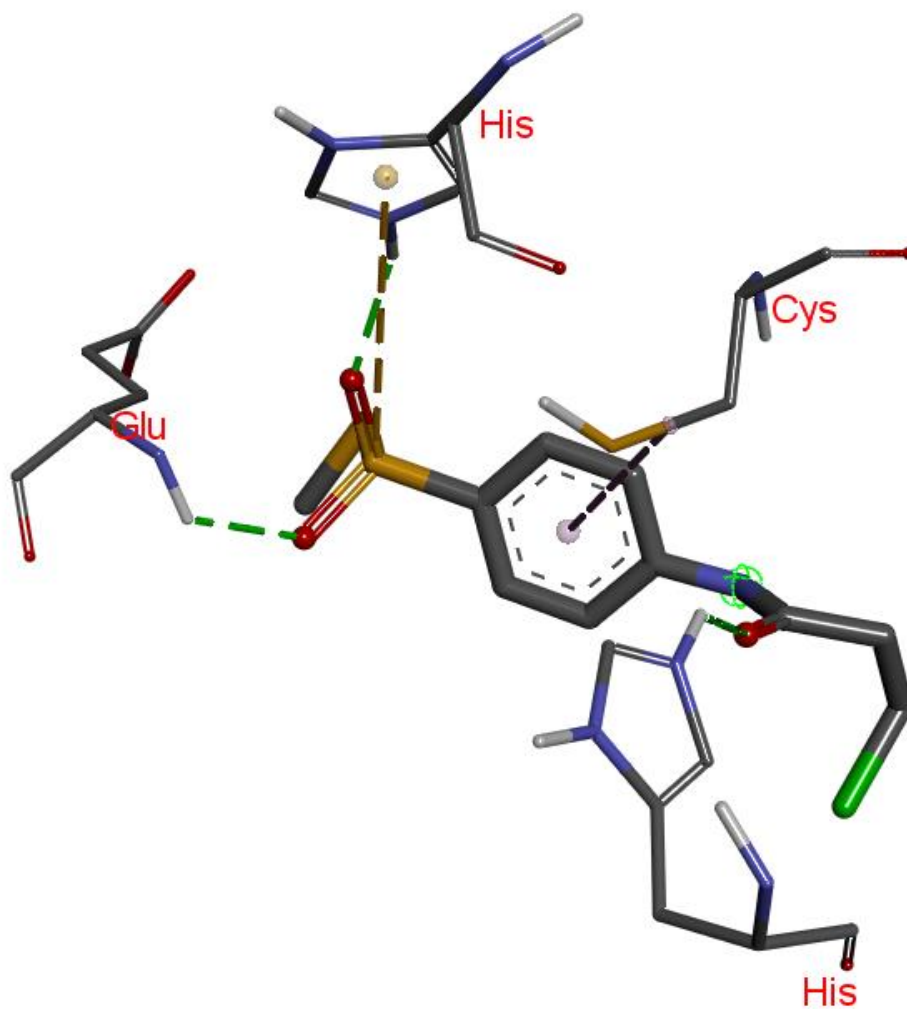


3D візуалізація

S-Метил 4-[(3-хлоропропаноїл)аміно] бензенсульфоніоат **3a**

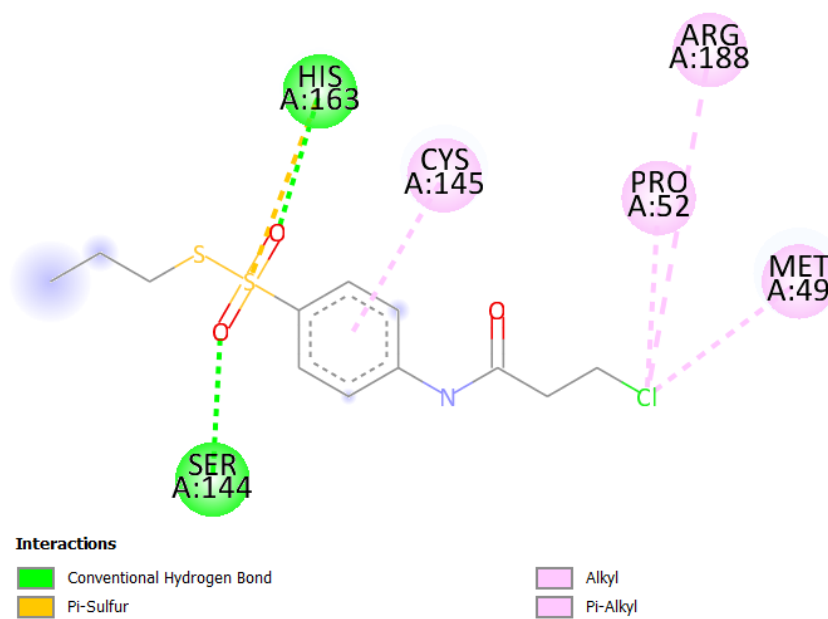


2D візуалізація

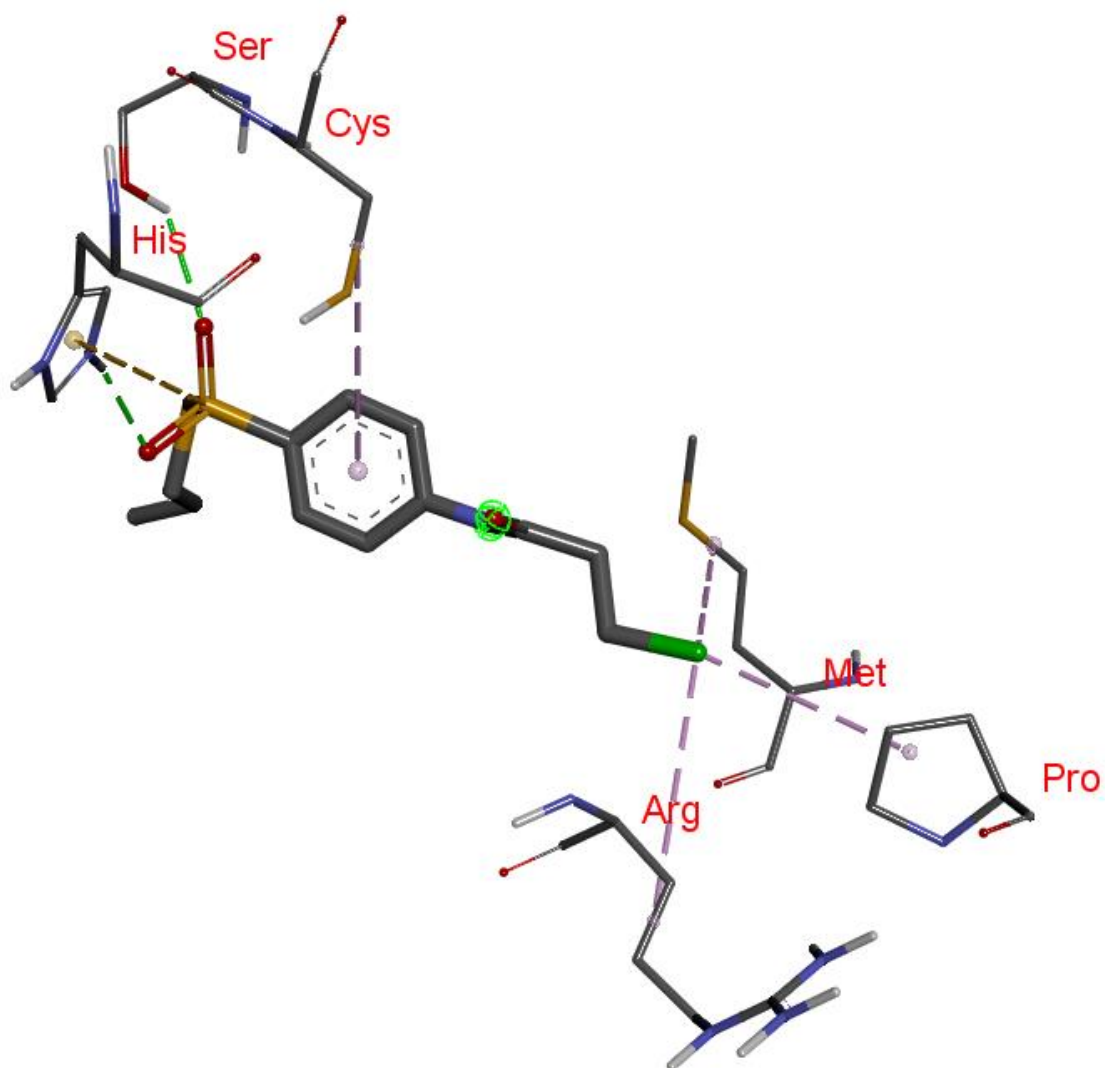


3D візуалізація

S-Пропіл 4-[(3-пропаноїл)аміно] бензенсульфонотіоат **3b**

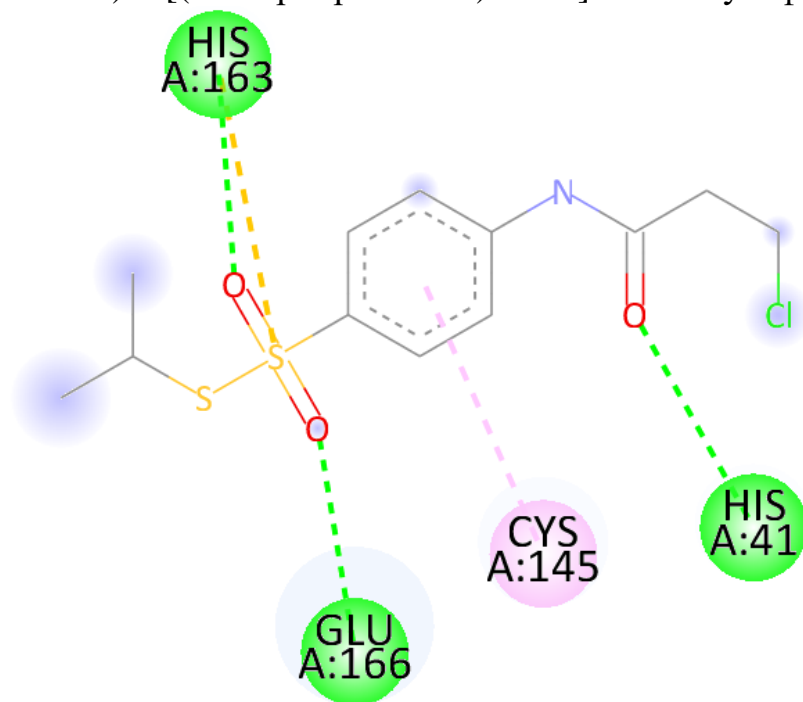


2D візуалізація



3D візуалізація

S-(1-Метилетил) 4-[(3-хлоропропаноїл)аміно] бензенсульфонотіоат **3c**

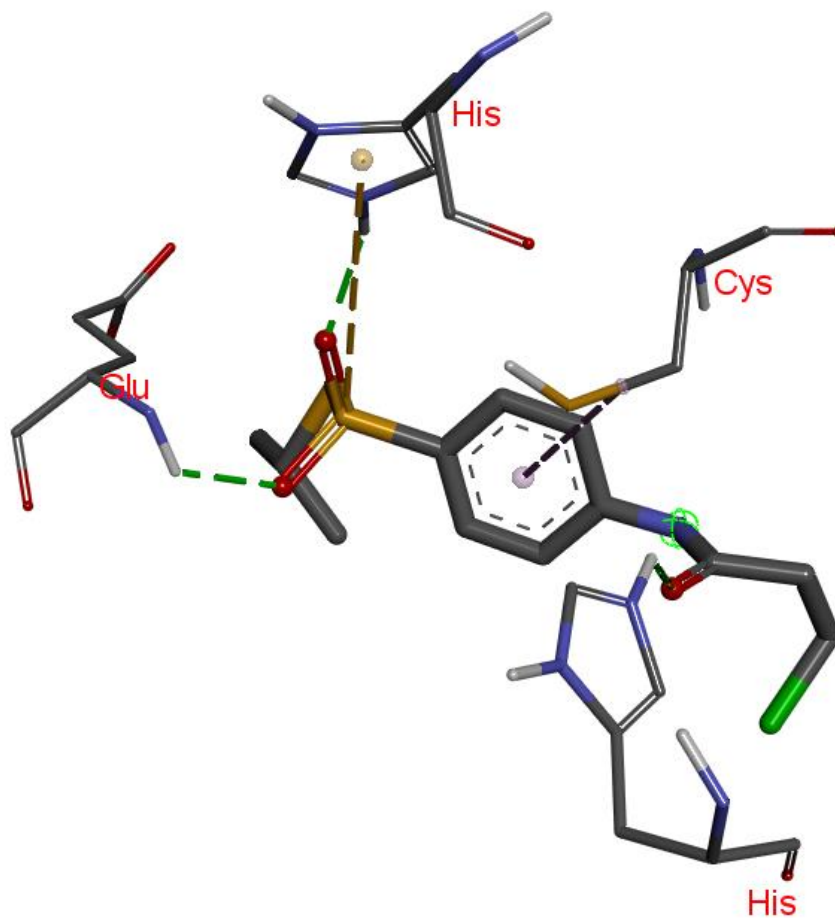


Interactions

- Conventional Hydrogen Bond
- Pi-Sulfur

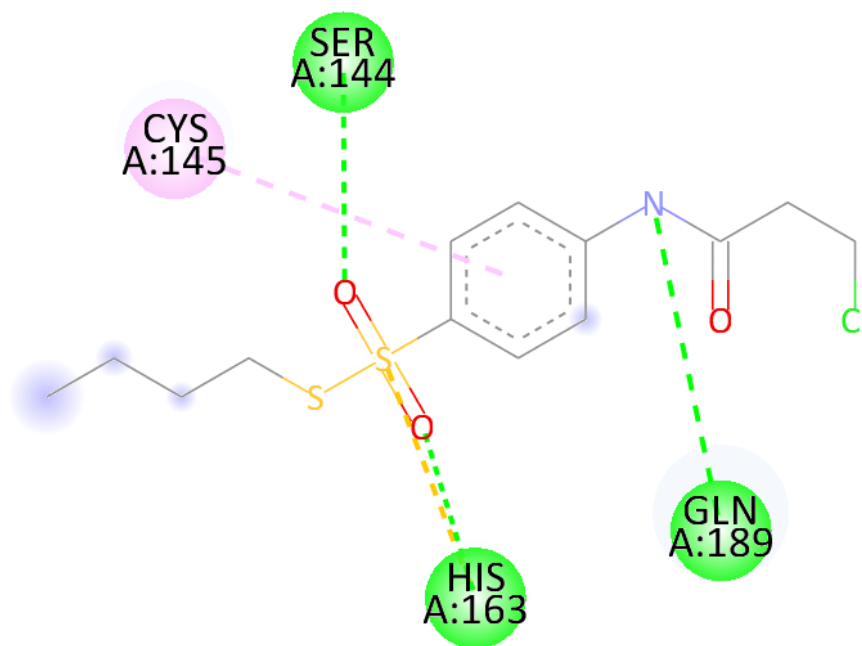
- Pi-Alkyl

2D візуалізація





3D візуалізація

S-Бутил 4-[(3-хлоропроаноїл)аміно] бензенсульфонотіоат **3d**



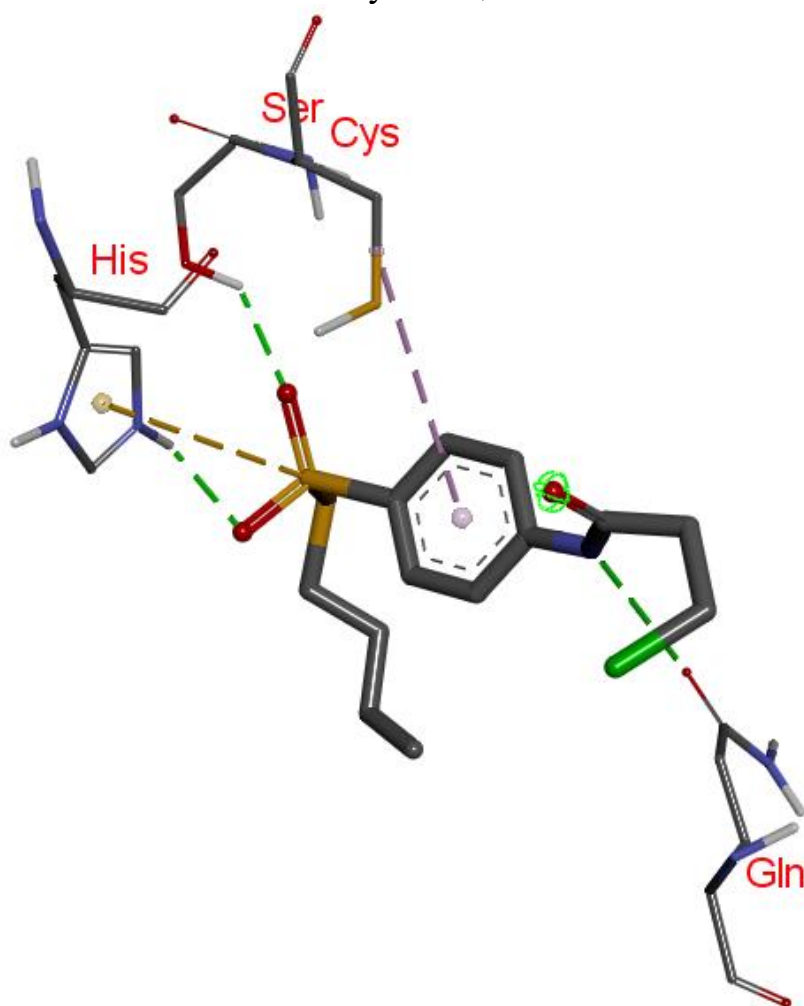
Interactions

 Conventional Hydrogen Bond

 Pi-Sulfur

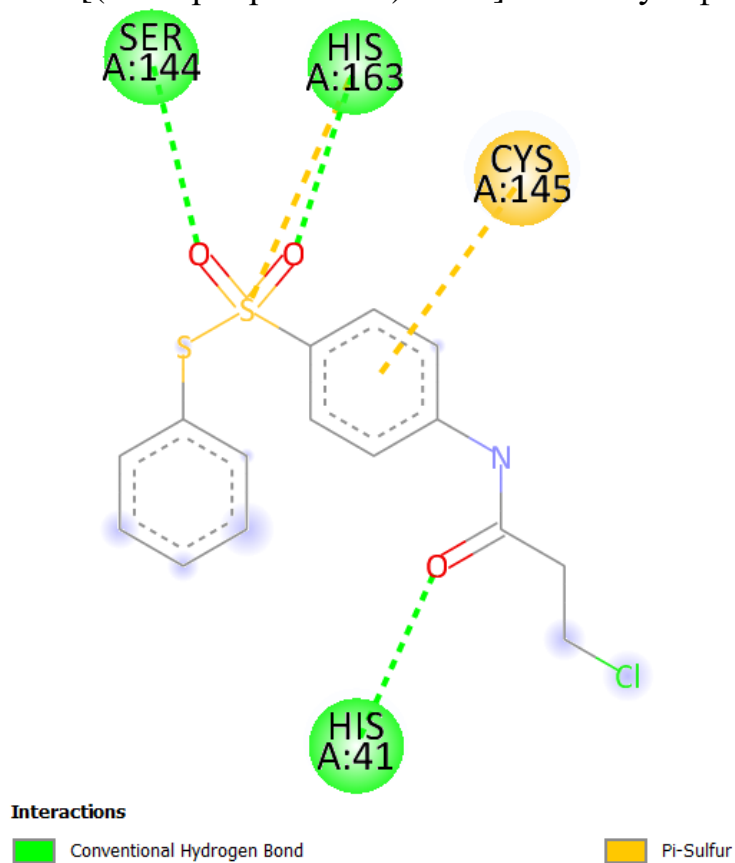
 Pi-Alkyl

2D візуалізація

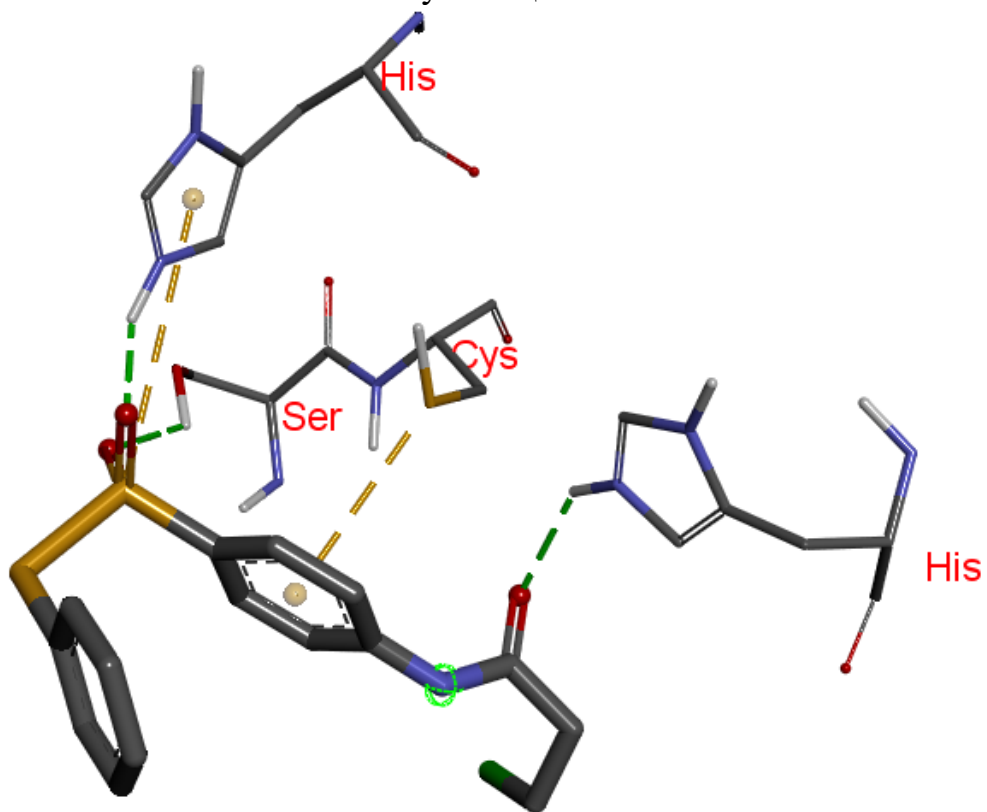


3D візуалізація

S-Феніл 4-[(3-хлоропроаноїл)аміно] бензенсульфонотіоат **3e**

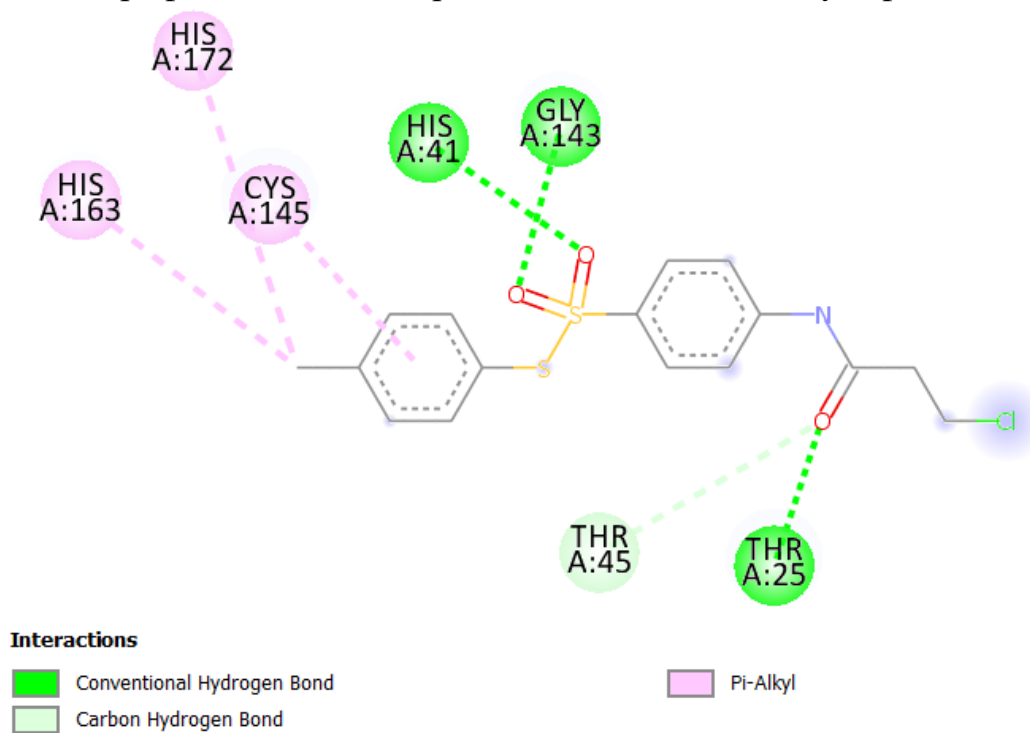


2D візуалізація

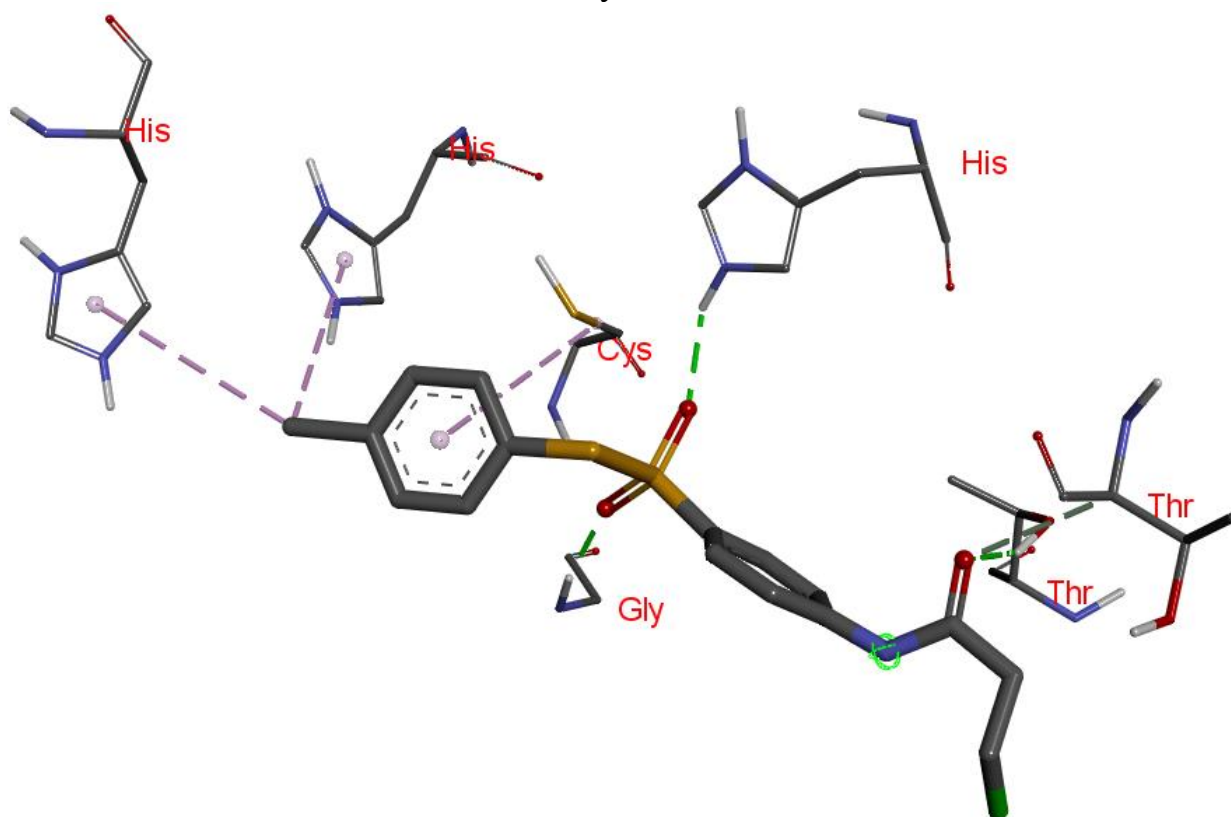


3D візуалізація

S-(4-Хлорофеніл) 4-[(3-хлопропаноїл)аміно] бензенсульфонотіоат **3f**

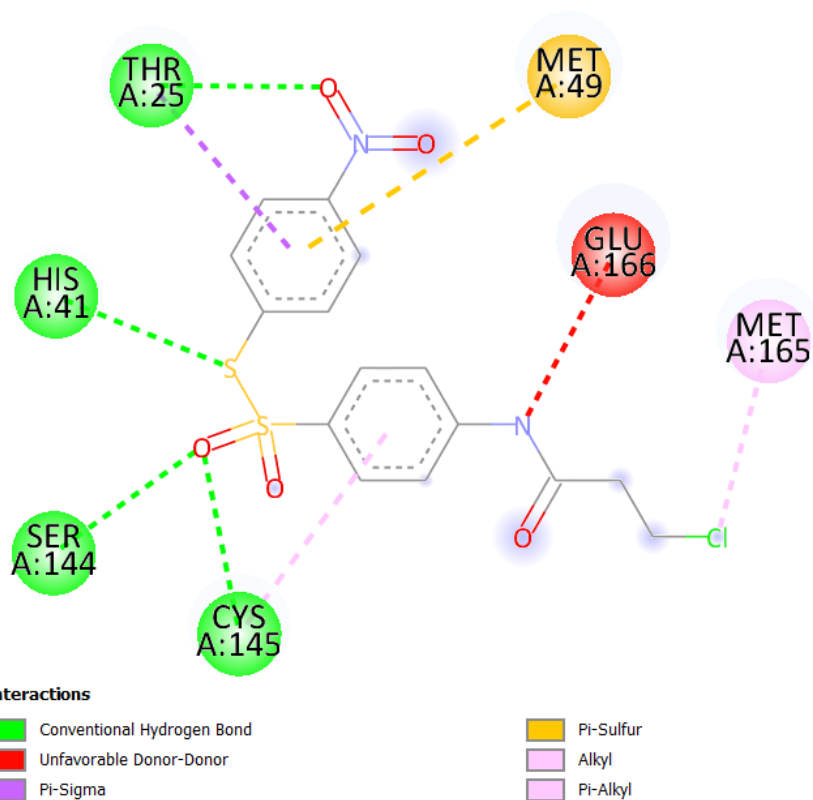


2D візуалізація

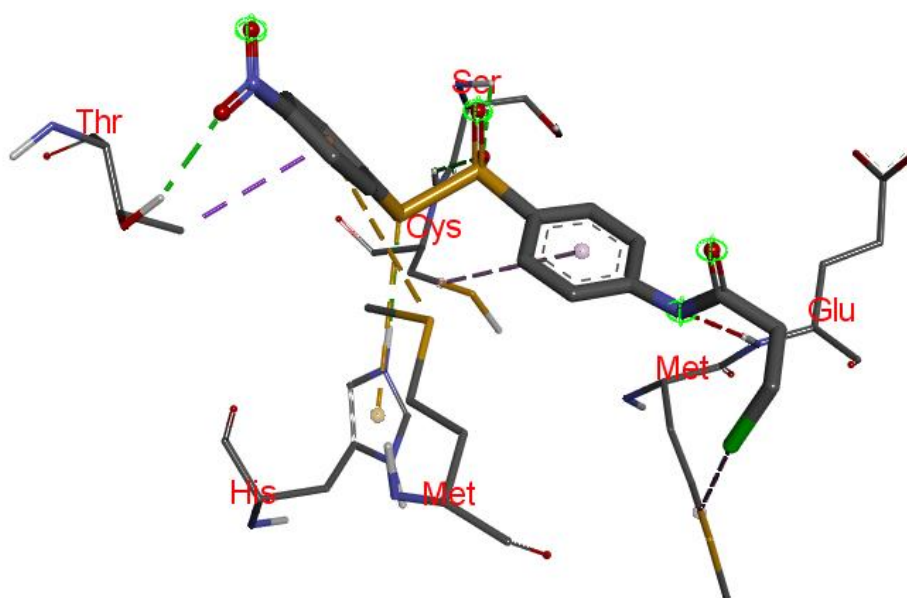


3D візуалізація

S-(4-Нітрофеніл) 4-[(3-хлоропроаноіл)аміно] бензенсульфонотіоат **3g**



2D візуалізація



3D візуалізація