

DOI: 10.33380/2305-2066-2019-8-1-7-13
УДК 615.22:661.124; 547.831.6

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ, РАЗРАБОТАННЫЕ АО «ВНЦ БАВ» ПОД РУКОВОДСТВОМ АКАДЕМИКА М. Д. МАШКОВСКОГО (ОБЗОР)

С. Я. Скачилова^{1*}, Г. А. Ермакова¹, Н. К. Желтухин¹, Э. Ф. Зуева¹, Н. К. Давыдова²

1 – АО «Всероссийский научный центр по безопасности биологически активных веществ», 142450, Россия, Московская область, г. Старая Купавна, ул. Кирова, д. 23

2 – ФГБУН «Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова» Российской академии наук (ИНЭОС РАН), 119991, Россия, г. Москва, ул. Вавилова, д. 28

*Контактное лицо: Скачилова София Яковлевна. E-mail: skachilova@mail.ru

Статья получена: 30.10.2018. Статья принята к печати: 29.12.2018

Резюме

Введение. В статье представлены данные по разработке лекарственных препаратов, выполненных под руководством академика М. Д. Машковского. Приведены материалы по препаратам, относящимся к важнейшим фармакотерапевтическим группам, как дженерикам, так и оригинальным препаратам. Разработаны оригинальные методы синтеза известных препаратов-дженериков, усовершенствованная технология их получения с целью их выпуска в промышленном масштабе. Обращено внимание на обеспечение высокого качества получаемых лекарственных средств. При разработке оригинальных структур в ряду производных нитробензамида было синтезировано более 200 новых молекул. Изучены их фармакологические и токсикологические характеристики, что позволило выбрать и создать оригинальные антиаритмики нибентан и ниферидил. Препараты зарегистрированы в МЗ РФ и находятся в Перечне жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств.

Текст. Филиал ВНИХФИ (ныне АО «ВНЦ БАВ»), основанный в 1966 году по предложению М. Д. Машковского с целью расширения научной и экспериментальной базы по созданию лекарственных препаратов, успешно продолжает научные исследования по поиску и разработке новых лекарственных средств, включая синтез оригинальных молекул, промышленную технологию их получения, доклинические исследования фармакологической активности, лекарственной безопасности, токсикологии. В обзоре описаны оригинальные методы синтеза, по которым разработаны промышленные технологии получения фармакопейных субстанций: аминалона (гамма-аминомасляной кислоты) – одного из важнейших медиаторов нервной системы, применяемого для лечения черепно-мозговых травм и в педиатрии для улучшения обучения и памяти; дофамин – эндогенный амин, используемый в кардиохирургии, для лечения шоковых состояний различной этиологии, для лечения послеоперационных синдромов, инфаркта миокарда; высокоочищенной субстанции анальгина, которая была пригодна для приготовления инъекционных растворов; оригинальные антиаритмические препараты III класса: нибентан и ниферидил. Особое внимание было обращено на выпуск разработанных препаратов в промышленном производстве отечественных предприятий.

Заключение. Разработка отечественных лекарственных препаратов всегда поддерживалась М. Д. Машковским ценными предложениями, постоянным вниманием к поисковым исследованиям, к качеству лекарственных средств, выпуску их в промышленном масштабе для обеспечения здравоохранения нашей страны отечественными лекарствами.

Ключевые слова: оригинальный синтез, импортозамещение, химическая чистота препаратов, оригинальный препарат, промышленное производство.

Конфликт интересов: конфликта интересов нет.

Для цитирования: Скачилова С. Я., Ермакова Г. А., Желтухин Н. К., Зуева Э. Ф., Давыдова Н. К. Лекарственные препараты, разработанные АО «ВНЦ БАВ» под руководством академика М. Д. Машковского. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2019; 8(1): 7–13.

DRUGS DEVELOPED AT «ARC BASS» WITH M.D. MASHKOVSKII LEAD (REVIEW)

S. Ya. Skachilova^{1*}, G. A. Ermakova¹, N. K. Zheltukhin¹, E. F. Zueva¹, N. K. Davydova²

1 – All-Union Research Center for Biological Active Substances Safety «ARC BASS», 23, Kirova str., Staraya Kupavna, Moscow region, 142450, Russia

2 – A. N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds of Russian Academy of Sciences (INEOS RAS), 28, Vavilova str., Moscow, 119991, Russia

*Corresponding author: Sofia Ya. Skachilova. E-mail: skachilova@mail.ru

Received: 30.10.2018. Accepted: 29.12.2018

Abstract

Introduction. There are presented data on drugs development with M.D. Mashkovskii lead. There are given materials on drugs belonging to important pharmacotherapeutic groups of drugs such as generic and original drugs. Original syntheses of famous generic drugs and improved industrial technologies have been developed. The attention is paid to high quality of produced drugs. More than 200 new molecules were synthesized while developing original structures of nitrobenzamide derivatives. The studies of pharmacological and toxicological characteristics have helped to choose and create original antiarrhythmic nibentan and niferidyl. The drugs are registered in the Ministry of Healthcare of the Russian Federation and included in essential drugs list.

Text. VNIKHFI branch called today VNC BAV founded in 1966. M.D. Mashkovskii offered that creation to expand scientific and experimental base of drugs development. It continues to research and develop new drugs including syntheses of original molecules, developing of industrial technology, and preclinical research of pharmacological activities, drug safety, and toxicology. Original synthesis schemes are described shortly in the article. Industrial technologies of pharmacopoeial substance synthesis are developed out of these schemes such as γ -butyric acid, dopamine, analgin for injection, and original drugs nibentan – ((RS) N-[5-(diethylamino)-1-phenylpentyl]-4-nitrobenzamide hydrochloride), niferidyl – N-1-[(4-fluorophenyl)-2-(1-ethyl-4-piperidyl)ethyl]-4-nitrobenzamide hydrochloride. The release of developed drugs to the national industrial production is specially noted.

Conclusion. M.D. Mashkovskii always supported national drugs development by submitting valuable offers, paying constant attention to scientific research, quality of drugs, and drugs production in industrial quantities for securing national healthcare with national drugs.

Keywords: original synthesis, import substitution, chemical purity, original drugs, industrial production.

Conflict of interest: no conflict of interest.

For citation: Skachilova S. Ya., Ermakova G. A., Zheltukhin N. K., Zueva E. F., Davydova N.K. Drugs developed at «ARC BASS» with M. D. Mashkovskii lead. *Drug development & registration*. 2019; 8(1): 7–13.

ВВЕДЕНИЕ

АО «Всесоюзный научный центр по безопасности биологически активных веществ» (ВНЦ БАВ) был создан в 1986 объединением двух институтов: филиала Всесоюзного научно-исследовательского химико-фармацевтического института (ВНИХФИ) им. С. Орджоникидзе и НИИ по биологическим испытаниям химических соединений. Филиал ВНИХФИ был основан в 1966 году по предложению М. Д. Машковского с целью расширения научной и экспериментальной базы по созданию лекарственных препаратов. Основные направления научных исследований, проводимые в филиале ВНИХФИ, практически сохранились в ВНЦ БАВ: синтез новых молекул, разработка оригинальных синтезов и промышленные технологии получения синтетических лекарственных средств, включая пожаровзрывобезопасность, промышленную токсикологию, экологию, изучение биологической активности, доклинические исследования фармакологической активности, лекарственной безопасности, токсикологии. В виварном комплексе содержатся и участвуют в экспериментах основные необходимые виды животных: кролики, крысы, мыши, морские свинки, собаки бигль.

Текст. М. Д. Машковский уделял огромное внимание не только созданию оригинальных отечественных препаратов, но и воспроизведению препаратов-дженериков, которые представляют собой золотой фонд мировой медицины: сульфаниламидные препараты, анальгетики пиразолонового ряда (анальгин для инъекций), препараты для лечения сердечно-сосудистых заболеваний (антиаритмики, антигипертензивные, дофамин), спазмолитики, антигистаминные препараты, ноотропы (ГАМК, пирацетам, деманол, глутаминовая кислота), ангиопротекторы (этамзилат, добезилат кальция), глюкокортикостероиды (триамцинолон, триамцинолона ацетонид, будесонид). В Министерстве медицинской промышленности СССР были разработаны специальные программы по срокам разработки и выпуска в промышленное производство этих препаратов. Филиал ВНИХФИ принимал активное участие в разработке химии, методов анализа, технологии, токсикологических и пожаровзрывоопасных исследований этих препаратов. Сотрудники филиала ВНИХФИ

участвовали во внедрении разработанных препаратов на химико-фармацевтических предприятиях.

М. Д. Машковским был предложен для разработки ряд препаратов, над которыми работали в лаборатории химии и технологии синтетических лекарственных средств филиала ВНИХФИ под его руководством.

АМИНАЛОН

ГАМК (гамма-аминомасляная кислота) является одним из важнейших медиаторов нервной системы. В 70-е годы XX века японский препарат Gammalon на основе ГАМК был крайне популярен для лечения черепно-мозговых травм и в педиатрии для улучшения обучения и памяти. Препарат закупался в больших объемах.

Нами был разработан оригинальный синтез ГАМК (рисунок 1, 2) [1].

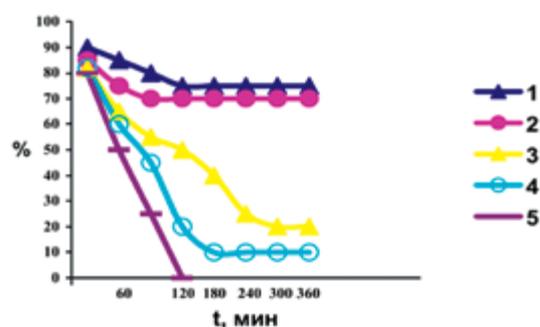


Рисунок 2. Зависимость скорости гидролиза бутиролактама от мольного отношения щелочи и лактама:

$T=90\text{ }^{\circ}\text{C}$ (1-4); $T=100\text{ }^{\circ}\text{C}$ (5); $V_0=3,34$ моль/л; $V_0/A_0=0,3$ (1); 0,5 (2); 1,0 (3); 1,5 (4); 1,1 (5)

Figure 2. The dependence of the hydrolysis rate of butirolactam on the molar ratio of alkali and lactam:

$T=90\text{ }^{\circ}\text{C}$ (1-4); $T=100\text{ }^{\circ}\text{C}$ (5); $V_0=3.34$ mol/l; $V_0/A_0=0.3$ (1); 0.5 (2); 1.0 (3); 1.5 (4); 1.1 (5)

В промышленности отечественный препарат аминалон на основе ГАМК долгие годы выпускался на химфармкомбинате «Акрихин». Страна отказалась от закупок японского Gammalon [2]. В настоящее время аминалон выпускает предприятие «УФАВИТА».

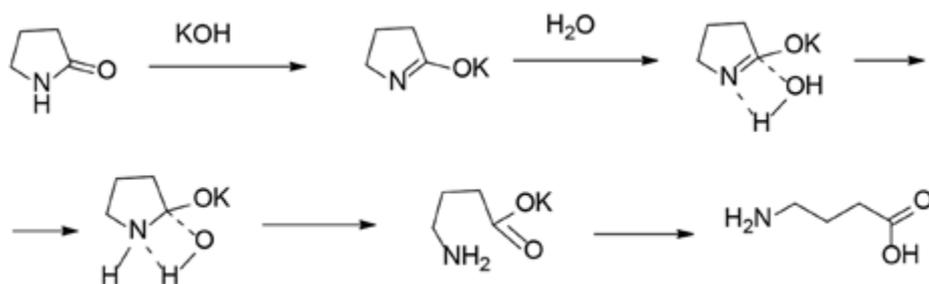


Рисунок 1. Кинетика реакции получения ГАМК

Figure 1. Kinetics of the reaction of obtaining GABA

ДОФАМИН

Дофамин – эндогенный амин. В настоящее время дофамин имеет широкое распространение в кардиохирургии, для лечения шоковых состояний различной этиологии, для лечения послеоперационных синдромов, инфаркта миокарда. Аналогичные по действию препараты в отечественной медицинской практике в 80-е годы прошлого столетия отсутствовали. Особенность синтеза дофамина – 2-(3,4-дигидроксифенил)-этиламина – заключается в том, что вещество в виде основания крайне лабильно, сразу же после выделения из реакционной среды подвергается термо- и фотоокислительной деструкции, разлагается, полимеризуется и осмоляется. Вещество выделяют и охарактеризовывают в виде гидрохлорида или гидробромида. В качестве лекарственного препарата применяется гидрохлорид 2-(3,4-дигидроксифенил)-этиламина (рисунок 3).

Побочные продукты синтеза III, IV и V выделены и идентифицированы, разработаны методы очистки дофамина с удалением этих примесей [3–5]. Нами разработан новый каталитический способ синтеза дофамина (рисунок 4) [4, 5].

Разработанный каталитический метод деметилирования в мягких условиях позволил получать высокочистый дофамин в типовом промышленном оборудовании.

При промышленном выпуске дофамина на Ирбитском химико-фармацевтическом заводе было получено высокое качество субстанции дофамина [6].

АНАЛЬГИН ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ

М. Д. Машковский долгие годы был председателем Фармакопейного комитета при Министерстве здравоохранения СССР и позднее РФ. Особое внимание он уделял качеству отечественных препаратов. Считал, что отечественные препараты должны быть на

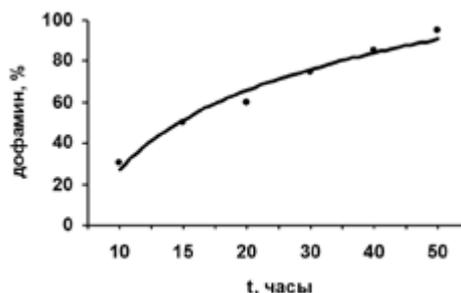


Рисунок 4. Каталитическое деметилирование

3,4-метоксифенилэтиламина при атмосферном давлении; выход дофамина 96–97%

Figure 4. Catalytic Demethylation

3,4-methoxyphenylethylamine at atmospheric pressure; dopamine yield 96–97%

уровне или даже выше по качеству, чем зарубежные препараты.

По предложению М. Д. Машковского необходимо было разработать технологию получения и новые показатели качества специальной субстанции анальгина для инъекций. Ранее выпускаемый фармакопейный анальгин содержал более 3% различных примесей, использовался как для изготовления таблеток, так и растворов для инъекций (рисунок 5) [7].

При разработке метода очистки анальгина нами впервые выделена и идентифицирована не описанная ранее примесь в субстанции анальгина, которая образуется при термоокислительной деструкции монометиламиноантипирина. Нами разработана оригинальная технология получения высокочистой субстанции анальгина, которая была пригодна для приготовления инъекционных растворов [8–10].

При разработке фармакопейной статьи на субстанцию анальгина для инъекций М. Д. Машковский предложил новые показатели качества для этой субстанции, содержание примесей — не более 0,5%. Вы-

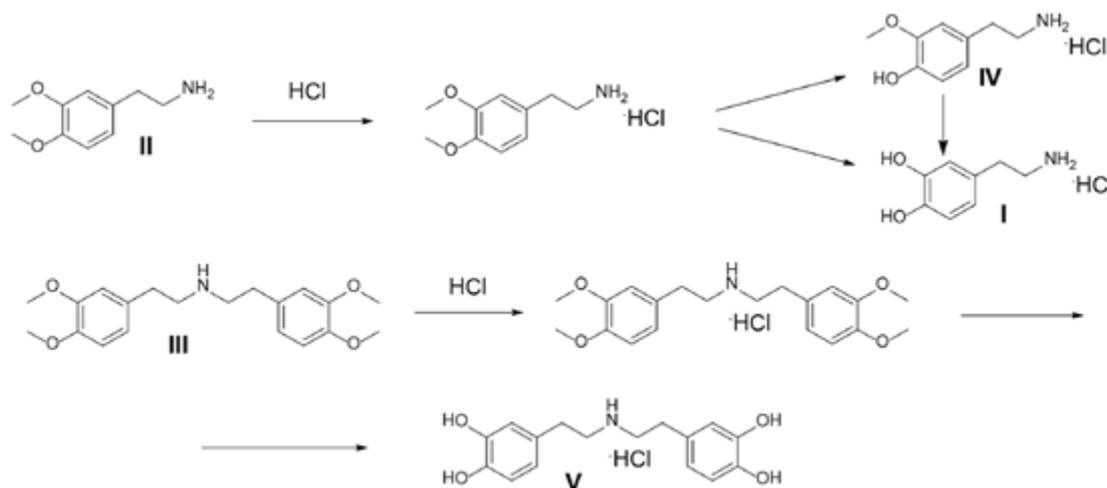


Рисунок 3. Синтез дофамина [3] и образование примесей

Figure 3. Dopamine synthesis [3] and the formation of impurities

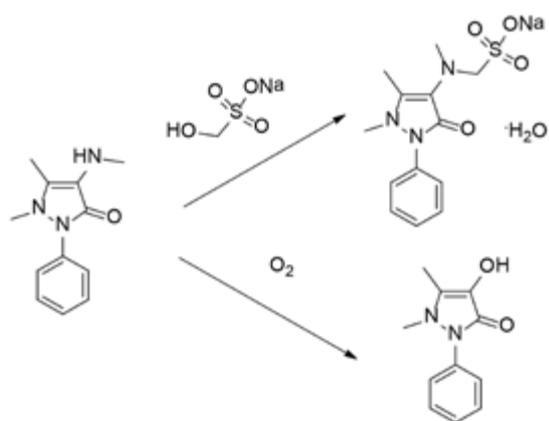


Рисунок 5. Схема синтеза анальгина и образования примеси 4-гидроксиантипирин

Figure 5. Scheme of the synthesis of dipyrone and the formation of impurities 4-hydroxyantipyrin

сокочистая субстанция анальгина для инъекций в промышленном масштабе выпускалась на Усолье-Сибирском химико-фармацевтическом комбинате [10].

НИБЕНТАН

Одним из направлений фармакологической деятельности М. Д. Машковского являлось изучение и создание препаратов для лечения аритмий. Нами синтезировано около 200 новых оригинальных структур, которые были внимательно изучены М. Д. Машковским и его учениками. Из производных аминокетидов арилпентанового ряда изучен пирбентан, который представляет собой 5-(N-пиперидино)-1-фенил-1-бензоиламинопентана гидрохлорид. Однако, несмотря на высокую антиаритмическую активность пирбентана, он был токсичен. М. Д. Машковский активно участвовал в обсуждении новых структур и предлагал модифицировать основную активную молекулу различными фрагментами. Нами модифицирована реакция Лейкарта (восстановительное аминирование кетонов), что позволило синтезировать новые фенилгетероалкилдиаминопентаны — структурные основы в синте-

зе аминокетидов арилпентанового ряда [11, 12]. Для детальных исследований антиаритмической активности после пирбентана был выбран нибентан, предложенный М. Д. Машковским (рисунок 6) [13].

Нами было установлено, что нибентан существует в двух полиморфных модификациях [15]: одна — стабильная, с высокой температурой плавления (155–157 °С), вторая — метастабильная, низкоплавкая, с температурой плавления 98–105 °С, при нагревании переходит в стабильную модификацию. Фармакологическое изучение нибентана проведено на стабильной полиморфной модификации [16].

Полиморфные модификации нибентана различаются конформацией молекул в кристаллической структуре (рисунок 7).

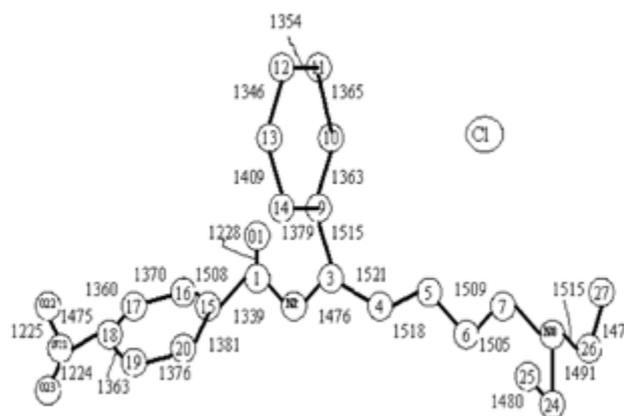


Рисунок 7. Молекулярная конформация стабильной полиморфной модификации нибентана

Figure 7. Molecular conformation of stable polymorphic modification of nibentan

По предложению М. Д. Машковского нибентан-рацемат был разделен нами на оптические энантиомеры [15].

Токсикологические и фармакологические исследования нибентана свидетельствуют, что по антиаритмической активности L-нибентан в 2 раза эффективнее

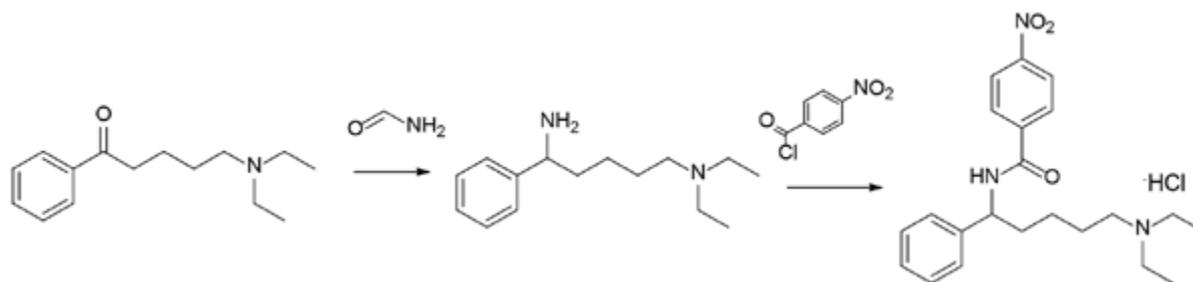


Рисунок 6. Схема синтеза нибентана

(RS) N-[5-(диэтиламино)-1-фенилпентил]-4-нитробензамида гидрохлорида [14]

Figure 6. Synthesis of nibentan

(RS) N-[5-(Diethylamino)-1-phenylpentyl]-4-nitrobenzamide hydrochloride [14]

D-изомера. Однако, L-изомер оказался и более токсичным, чем D-изомер.

В связи с этим для практических целей нецелесообразно разделять нибентан на энантиомеры. В медицинской практике применяют рацемат нибентана [17].

Препарат RS Нибентан™ по разработанной нами технологии выпускался отечественными предприятиями: опытно-экспериментальный завод Московского Кардиоцентра (госрегистрация № 001727/01-2002), ЗАО «Верофарм» (госрегистрация № 003356/01-2004).

Препарат нибентан был включен в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств. Создание первого отечественного антиаритмика III класса было отмечено Государственной премией [18].

НИФЕРИДИЛ

После внедрения в производство и медицинскую практику российского антиаритмического препарата (ААП) III класса нибентана (рег. № 003356/01 от 22.04.2004) в Центре химии лекарственных средств (ЦХЛС-ВНИХФИ) был создан препарат ниферидил, впоследствии зарегистрированный под торговым названием рефралон (рег. № ЛП-002510 от 24.06.2014) [19–29].

Гидрохлорид N-1-[(4-фторфенил)-2-(1-этил-4-пиперидил)этил]-4-нитробензамида – активное действующее вещество ниферидил было выбрано для дальнейших исследований из серии новых производных 4-нитробензамида и пиперидил-4-этана как наиболее активное соединение, обладающее высокой антиаритмической активностью, длительностью действия более 240 мин. и сравнительно низкой острой токсичностью (рисунок 8) [26].

Впервые антиаритмическая активность ниферидила была выявлена в ЦХЛС-ВНИХФИ, в лаборатории академика РАМН М. Д. Машковского, где проводились углубленные фармакологические исследования препарата в сравнении с известными ААП III класса семаптидом, D-сотололом, нибентаном, дофетелидом.

При доклиническом исследовании было установлено, что ниферидил не проявляет алергизирующих свойств (тесты общей анафилаксии – аллергический шок, реакция активной кожной анафилаксии, реакция гиперчувствительности «замедленного» типа, псевдоаллергическая реакция на конканавалин А), не обладает способностью индуцировать генные мутации, не обладает цитогенетической активностью. ЛД₅₀ у мышей при внутривенном введении составляет 39.3 мг/кг [26].

Проведенные исследования показали, что нибентан и ниферидил в дозе 0,125 мг/кг и 20 мкг/кг соответственно проявляют электрофизиологические эффекты, характерные для ААП III класса по классификации Вогана Вильямса.

Электрофизиологический механизм действия ниферидила аналогичен механизму действия нибентана и основан на подавлении выходящего калиевого тока замедленного выпрямления I_K, вследствие чего увеличивается продолжительность фазы реполяризации потенциала действия кардиомиоцитов и происходит удлинение рефрактерных периодов предсердий и желудочков сердца.

При дальнейшем клиническом изучении нибентана и ниферидила было показано, что при введении этих препаратов наблюдается увеличение:

- эффективного рефрактерного периода правого предсердия соответственно на 20,4 и 21,9%, левого предсердия – на 18,9% и 20,9%, верхушки правого желудочка – на 16 и 11%;

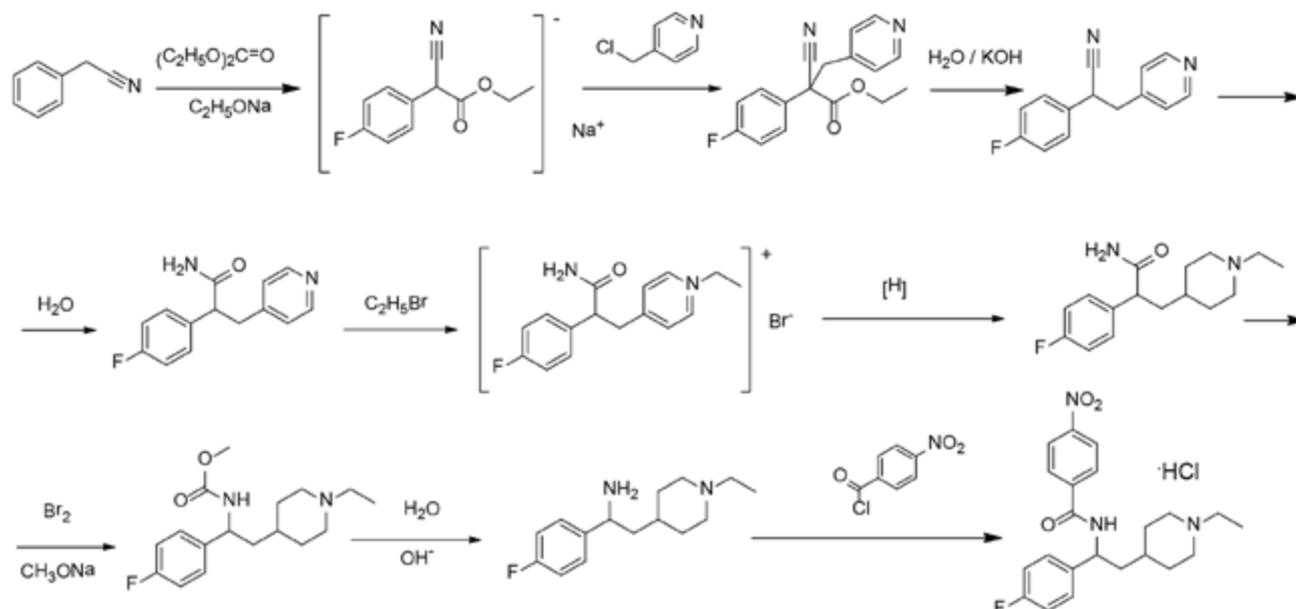


Рисунок 8. Схема синтеза Ниферидила

Figure 8. Synthesis scheme of Niferidil

- функционального рефрактерного периода специализированной проводящей системы сердца на 27,8 и 35%, и пучков Кента на 25,5 и 34,4% соответственно;
- средней продолжительности среднего сердечного цикла на 8,3 и 5,1%, соответственно, а также удлинение интервалов QT/QTc на ЭКГ на 22,4/21,9% и на 22,6/20,9%, соответственно [30].

Ниферидил восстанавливает синусовый ритм в меньших дозах (10, 20 и 30 мкг/кг), чем нибентан (0,0625 и 0,125 мг/кг). Например, эффективность медикаментозной кардиоверсии с использованием нибентана составила 67,8% при персистирующей фибрилляции предсердий (ФП) и 100% при персистирующем трепетании предсердий (ТП), тогда как ниферидил восстанавливал синусовый ритм в дозе 30 мкг/кг у 84,6% с ФП и 100% больных с ТП [30].

Нибентан и ниферидил не влияют на скорость синоатриального, внутри- и межпредсердного проведения, проведения по атриовентрикулярному узлу и системе Гиса-Пуркинье.

Таким образом, медикаментозная кардиоверсия с использованием ниферидила была предложена в качестве альтернативы электрической кардиоверсии при восстановлении синусового ритма у больных с персистирующей формой ФП ТП [30].

Результаты фармакологических исследований, доклинических и клинических испытаний показали, что ниферидил обладает высокой антиаритмической активностью и по основным показателям не уступает зарубежному ААП III класса дофетилиду.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

М. Д. Машковский был истинным патриотом отечественной науки. При разработке лекарственных препаратов его ценные предложения, постоянное внимание к поисковым исследованиям, к качеству получаемых лекарственных средств и интересные обсуждения при совместной разработке препаратов были основой для их создания, выпуска в промышленном масштабе и обеспечения отечественными лекарствами здравоохранения нашей страны.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авторское свидетельство SU 452196. Способ получения гамма-аминомасляной кислоты / Скачилова С. Я., Плешаков М. Г., Кривашов А. В., Корнилов А. А. – Заявл. 12.02.1973, опубл. 12.05.1976.
2. Машковский М. Д., Плешаков М. Г., Альтшулер Р. А., Скачилова С. Я. Новый нейротропный препарат аминалон. *Химико-фармацевтический журнал*. 1975; 9: 60–62.
3. Авторское свидетельство SU 1094263. Способ получения дофамина / Глушков Р. Г., Скачилова С. Я., Зуева Э. Ф., Саяпина Ф. А. – Заявл. 15.12.1982, зарегистрировано в Госреестре 22.01.1984.
4. Авторское свидетельство SU 1098217. Способ очистки 2-(3,4-оксифенил)-этиламина гидрохлорида / Скачилова С. Я., Зуева Э. Ф., Фелицына М. И. – Заявл. 15.06.1982, зарегистрировано в Госреестре 15.02.1984.
5. Авторское свидетельство SU 1282705. Способ количественного определения 2-(3-метокси-4-оксифенил)-этиламина в дофамине / Скачилова С. Я., Дозорова И. И., Колчанова Л. А., Зуева Э. Ф. – Заявл. 23.03.1985, зарегистрировано в Госреестре 08.09.1986.
6. Машковский М. Д., Трубицына Т. К., Скачилова С. Я., Голубева М. И., Шашкина Л. Ф., Абсава Г. И. Фармакологические свойства и клиническое изучение дофамина. *Химико-фармацевтический журнал*. 1989; 8: 1018–1023.
7. Авторское свидетельство SU 882184. Способ выделения анальгина / Скачилова С. Я., Фелицына М. И., Воронин В. Г., Зуева Э. Ф., Аристов Л. И., Крюкова Ю. И., Рыжова З. А., Соколов Ю. А., Варвенко Н. Т. – Заявл. 13.04.1979, зарегистрировано в Госреестре 14.07.1981.
8. Дозорова И. И., Колоскова Л. И., Грешных Р. Д., Чичиро В. Е., Скачилова С. Я., Маркова В. А. К вопросу о повышении качества анальгина для инъекций. *Химико-фармацевтический журнал*. 1982; 10: 1236–1238.
9. Авторское свидетельство SU 823384. Способ очистки анальгина / Скачилова С. Я., Фелицына М. И., Зуева Э. Ф., Воронин В. Г., Дозорова И. И. – Заявл. 27.12.1978, опубл. 23.04.1981.
10. Авторское свидетельство SU 1011125. Способ получения раствора анальгина для инъекций / Скачилова С. Я., Маркова В. А., Зуева Э. Ф., Воронин В. Г., Пуоджюнас А. С., Дуденас Г. Э., Макаускас И. И., Дозорова И. И., Чичиро В. Е., Серафимене З. И., Грешных Р. Д., Лукошевичене Г.-Р. П. – Заявл. 04.08.1981, опубл. 15.04.1983.
11. Авторское свидетельство SU 1474918. Способ получения анальгина для инъекций / Скачилова С. Я., Зуева Э. Ф., Воронин В. Г., Шамшин В. П., Мирошников Ф. Ф., Крюкова Ю. И., Варвенко Н. Т., Пыресева Е. А. – Заявл. 02.10.1986, зарегистрировано в Госреестре 22.12.1988.
12. Патент RU 1833612. Гидрохлориды 1-фенил-1-(N-нитробензоиламино)-5-(N-пиперидино) или (N-диэтиламино)пентанов, проявляющие антиаритмическую и антифибрилляторную активность / Машковский М. Д., Глушков Р. Г., Скачилова С. Я., Дородникова Е. В., Розенштраух Л. В., Воронин В. Г., Желтухин Н. К., Ануховский В. В., Нестеренко В. В., Черкасова Е. М. Патентообладатель ЦХЛС, ВНИЦ БАВ, ВКНЦ АМН СССР. – Заявл. 08.12.1987, зарегистрировано в Госреестре 13.10.1992.
13. Скачилова С. Я., Желтухин Н. К., Сергеев В. Н., Давыдова Н. К. Восстановительное аминирование стерически затрудненных арилнаокетанов с использованием модифицированной реакции Лейкарта. *Химико-фармацевтический журнал*. 2018; 52(6): 44–48. DOI: 10.30906/0023-1134-2018-52-6-44-48.
14. Авторское свидетельство SU 1249903. Способ получения 5-(N-пиперидино)-1-фенил-1-бензоиламинопентана / Глушков Р. Г., Скачилова С. Я., Желтухин Н. К., Петругова Н. П., Борисова Е. Я., Черкасова Е. М. Заявл. 20.12.1984, зарегистрировано в Госреестре 03.04.1986.
15. Авторское свидетельство SU 1822143. Гидрохлориды 1-фенил (или его замещенные)-1-(N-ациламино)-5-пиперидинопентанов, проявляющие антиаритмическую активность / Машковский М. Д., Глушков Р. Г., Дородникова Е. В., Зайцева К. А., Скачилова С. Я., Воронин В. Г., Желтухин Н. К., Черкасова Е. М. Заявл. 08.12.1987, зарегистрировано в Госреестре 12.10.1992.
16. Желтухин Н. К. Аминоамиды арилпентанового ряда. Синтез и свойства: диссертация к.хим.н. – М., 1989; 137 с.
17. Дородникова Е. В. Антиаритмические и антифибрилляторные свойства аминоамидов арилпентанового ряда: диссертация к.мед.н. – М., 1989; 143 с.
18. Машковский М. Д., Глушков Р. Г., Дородникова Е. В., Южаков С. Д. Поиск антиаритмических средств среди производных 1,5-диаминопентана. *Химико-фармацевтический журнал*. 1995; 3: 27–31.
19. Глушков Р. Г., Голицын С. П., Дородникова Е. В., Майков Е. Б., Машковский М. Д., и др. Первый оригинальный отечественный антиаритмик III класса нибентан. *Вестник РАМН*. 1998;11: 38–41.
20. Патент RU 2059612. Способы получения гидрохлорида 1-фенил-1-п-нитробензоиламино-5-N,N-диэтиламинопентана и 1-фенил-1-амино-5-N,N-диэтиламинопентана / Глушков Р. Г., Львов А. И., Давыдова Н. К., Сизова О. С., Санжарова Г. М., Полякова М. Я., Скачилова С. Я., Желтухин Н. К., Черкасова Е. М. Патентообладатель ЦХЛС-ВНИХФИ. – Заявл. 25.02.1993. Опубл. *Бюл. "Изобретения"*. 10.05.1996; 13: 177.
21. Glushkov R. G., Mashkovski M. D., Yuzhakov S. D. Nibentan. *Drugs of the Future*. 1997; 22(1): 30–33.
22. Davydova N. K., Sizova O. S., Vinogradova, S. M., L'vov A. I., Glushkov R. G., Yuzhakov S. D., Mashkovskiy M. D. Synthesis and antifibrillatory activity of nibenentan and its analogues. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2000; 35(2): 205–215.
23. Синтез и применение в медицине антиаритмического препарата Нибентан // Сборник тезисов докладов. С. 51–52. Научно-практическая конференция «Биологически активные вещества: фундаментальные и прикладные вопросы получения и применения». *Новый Свет*, Крым, Украина. 23–28 мая 2011 (In Ukraine).
24. Давыдова Н. К. Изучение зависимости «структура-активность» среди производных 1-фенилпентана // Сборник тезисов докладов. С. 107–108. Международная междисциплинарная научная конференция «Биологически активные вещества и материалы:

- фундаментальные и прикладные вопросы получения и применения. *Новый Свет*, Крым, Украина. 27 мая – 1 июня 2013 (In Ukraine).
25. Davydova N. K., Fominova O. S., Glushkov R. G. The Synthesis of Structural Analogues of the Antiarrhythmic Drug Nibentan // Abstract Book for Organic Chemistry. P. 77. 26th National Chemistry Congress. – Mugla, Turkey. 1–6 October, 2012 (In Turkey).
 26. Патент RU 2415128. Гидрохлорид N-1-[(4-фторфенил)-2-(1-этил-4-пиперидил)этил]-4-нитробензамида, проявляющий антиаритмическую и антифибрилляторную активность / Глушков Р. Г., Южаков С. Д., Давыдова Н. К., Жихарева Г. П., Розенштраух Л. В., Голицын С. П., Соколов С. Ф. – Заявл. 07.05.2009, опубл. *Бюл. «Изобретения»*. 27.03.2011; 9: 1–9.
 27. Глушков Р. Г., Южаков С. Д., Львов А. И., Жихарева Г. П., Давыдова Н. К., Сизова О. С., Аснина В. В., Салин Е. Н. Новая группа антиаритмических средств III класса – производных пиперидил-4-этана. *Химико-фармацевтический журнал*. 2011; 45 (2): 3–12. DOI: 10.1007/s11094-011-0562-6.
 28. Давыдова Н. К., Глушков Р. Г. Создание российских антиаритмических препаратов // Сборник тезисов докладов. С. 50. *Первая Российская конференция по медицинской химии с международным участием*. – Москва, Россия. 8–12 сентября 2013.
 29. Davydova N. K., Skachilova S. Ya., Sergeev V. N. Research and development of Russian class III antiarrhythmic drugs // Book of Abstracts. P. 18. 5th International Conference on Recent Advances in Health and Medical Sciences. – Paphos, Cyprus. July 6–12th, 2014.
 30. Майков Е. Б. Антиаритмические препараты III класса нибентан и ниферидил: электрофизиологические эффекты, механизмы антиаритмического действия и антиаритмическая эффективность у больных с наджелудочковыми тахикардиями: автореферат диссертации д.мед.н. 14.01.05. – М., 2014; 49 с.

REFERENCES

1. Copyright certificate SU 452196. The method of obtaining gamma-aminobutyric acid / Skachilova S. Ya., Pleshakov M. G., Krivashov A. V., Kornilov A. A. – Appl. 12.02.1973, publ. 12.05.1976. (In Russ.).
2. Mashkovskii M. D., Pleshakov M. G., Altshuler R. A., Skachilova S. Ya. New Neurotropic Preparation Aminationol // *Chemical Pharmaceutical Journal*. 1975; 9: 60–62. (In Russ.).
3. Copyright certificate SU 1094263. Method for producing dopamine / Glushkov R. G., Skachilova S. Ya., Zueva E. F., Sajapina F. A. – Declared. 15.12.1982, registered in the State Register on 22.01.1984 (In Russ.).
4. Copyright certificate SU 1098217. The method of purification of 2-(3,4-hydroxyphenyl)-ethylamine hydrochloride / Skachilova S. Ya., Zueva E. F., Felicyna M. I. – Declared. 15. 06.1982, registered in the State Register on 15. 02.1984 (In Russ.).
5. Copyright certificate SU 1282705. Method for the quantitative determination of 2-(3-methoxy-4-hydroxyphenyl)-ethylamine in dopamine / Skachilova S. Ya., Dozorova I. I., Kolchanova L. A., Zueva E. F. – Appl. 23.03.1985, registered in the State Register 09.08.1986 (In Russ.).
6. Mashkovskii M. D., Trubicyna T. K., Skachilova S. Ya., Golubeva M. I., Shashkina L. F., Absava G. I. Pharmacological properties and clinical study of dofamine. *Chemical Pharmaceutical Journal*. 1989; 8, 1018–1023. (In Russ.).
7. Copyright certificate SU 882184. Method for isolating analgin / Skachilova S. Ya., Felicyna M. I., Voronin V. G., Zueva E. F., Aristov L. I., Krukova U. I., Ryzhova Z. A., Sokolov U. A., Varvenko N. T. – Declared. 13.04.1979, registered in the State Register on July 14, 1981 (In Russ.).
8. Dozorova I. I., Koloskova L. I., Greshnykh R. D., Chichiro V. E., Skachilova S. Ya., Markova V. A. To the question of improving the quality of analgin for injection. *Chemical Pharmaceutical Journal*. 1982; 10: 1236–1238. (In Russ.).
9. Copyright certificate SU 823384. Cleaning method for dipyrone / Skachilova S. Ya., Felitsyna M. I., Zueva E. F., Voronin V. G., Dozorova I. I. – Claim. 27.12.1978, publ. 23.04.1981 (In Russ.).
10. Copyright certificate SU 1011125. A method of obtaining a solution of dipyrone for injection / Skachilova S. Ya., Markova V. A., Zueva E. F., Voronin V. G., Puodzhyunas A. S., Dudenas G. E., Maskauskas I. I., Dozorova I. I., Chichiro V. E., Serafimene Z. I., Greshnykh R. D., Lukoshevichene G.-R. P. – Declared. 04.08.1981, publ. 15.04.1983 (In Russ.).
11. Copyright certificate SU 1474918. The method of obtaining analgin for injection / Skachilova S. Ya., Zueva E. F., Voronin V. G., Shamshin V. P., Miroshnikov F. F., Kryukova Yu. I., Varvenko N. T., Pyreseva E. A. – Appl. 02.10.1986, registered in the State Register on 22.12.1988 (In Russ.).
12. Patent RU 1833612. Hydrochlorides 1-phenyl-1-(N-nitrobenzoylamino)-5-(N-piperidino) or (N-diethylamino) pentanes exhibiting antiarrhythmic and antifibrillation activity / Mashkovskii M. D., Glushkov R. G., Skachilova S. Ya., Dorodnikova E. V., Rozenshtraukh L. V., Voronin V. G., Zheltukhin N. K., Anukhovskiy V. V., Nesterenko V. V., Cherkasova E. M. Patent holder TSHLS, VNTS BAV, VKNTs Academy of Medical Sciences of the USSR. – Appl. 08.12.1987, registered in the State Register on October 13, 1992 (In Russ.).
13. Skachilova S. Ya., Zheltukhin N. K., Sergeev V. N., Davydova N. K. Reductive Amination of Sterically Hindered Arylaminoketones Using a Modified Leuckart Reaction. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2018; 52(6): 545–549. DOI: 10.1007/s11094-018-1857-7 (In Russ.).
14. Copyright certificate SU 1249903. The method of obtaining 5-(N-piperidino)-1-phenyl-1-benzoylamino-pentane / Glushkov R. G., Skachilova S. Ya., Zheltukhin N. K., Petrugova N. P., Borisova E. Ya., Cherkasova E. M. Decl. 12.20.1984, registered in the State Register 03.04.1986 (In Russ.).
15. Copyright certificate SU 1822143. Hydrochlorides 1-phenyl (or its substituted)-1-(N-acylamino)-5-piperidinopentanes exhibiting antiarrhythmic activity / Mashkovskii M. D., Glushkov R. G., Dorodnikova E. V., Zayceva K. A., Skachilova S. Ya., Voronin V. G., Zheltukhin N. K., Cherkasova E. M. Claims 08.12.1987, registered in the State Register on 12.10.1992 (In Russ.).
16. Zheltukhin N. K. Aminoamides of arylpentane series. Synthesis and properties: PhD thesis (Chem.) – M., 1989; 137 p. (In Russ.).
17. Dorodnikova E. V. Antiarrhythmic and antifibrillatory properties of aminoamides of arylpentane series: PhD thesis (Med.) – M., 1989; 143 p. (In Russ.).
18. Mashkovskii M. D., Glushkov R. G., Dorodnikova E. V., Yuzhakov S. D. Search for antiarrhythmic drugs among 1,5-diaminopentane derivatives. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 1995; 29(3): 181–185 (In Russ.).
19. Glushkov R. G., Golitsyn S. P., Golitsyn S. P., Dorodnikova E. V., Maikov E. B., Mashkovskii M. D., et al. The first original Russian class-III antiarrhythmic nibenentan. *Bulletin of RAMS*. 1998;11: 38–41. (In Russ.).
20. Patent RU 2059612. Process for the preparation of 1-phenyl-1-p-nitrobenzoylamino-5-N,N-diethylaminopentane hydrochloride and 1-phenyl-1-amino-5-N,N-diethylaminopentane / Glushkov R. G., L'vov A. I., Davydova N. K., Sizova O. S., Sanzharova G. M., Polyakova M. Ya., Skachilova S. Ya., Zheltukhin N. K., Cherkasova E. M. Patent holder Centre for Drug Chemistry, – Appl. 25.02.1993, publ. *Bul. «Inventions»*. 10.05.1996, 13:177 (In Russ.).
21. Glushkov R. G., Mashkovskii M. D., Yuzhakov S. D. Nibenentan // *Drugs of the Future*. 1997; 22(1): 30–33.
22. Davydova N. K., Sizova O. S., Vinogradova, S. M., L'vov A. I., Glushkov R. G., Yuzhakov S. D., Mashkovskiy M. D. Synthesis and antifibrillatory activity of nibenentan and its analogues. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2000; 35(2): 205–215.
23. [Davydova N. K. Synthesis and medical application of a novel antiarrhythmic drug Nibenentan // Book of Abstracts. P. 51–52. Scientific conference «Biological active substances: Fundamental and Applied Problems». *Novy Svet*, AR Crimea, Ukraine. May 23–28, 2011 (In Ukraine).
24. Davydova N. K. A Study of the «structure-activity» relationships among the derivatives of 1-phenylpentane // Book of Abstracts. P. 107–108. International Interdisciplinary Scientific Conference «Biologically active substances and materials: fundamental and applied problems». *Novy Svet*, AR Crimea, Ukraine. May 27 – June 1, 2013 (In Ukraine).
25. Davydova N. K., Fominova O. S., Glushkov R. G. The Synthesis of Structural Analogues of the Antiarrhythmic Drug Nibenentan // Abstract Book for Organic Chemistry. P. 77. 26th National Chemistry Congress. – Mugla, Turkey. 1–6 October, 2012. (In Turkey).
26. Patent RU 2415128.N-1-[(4-fluorophenyl)-2-(1-ethyl-4-пиперидил)этил]-4-нитробензамид гидрохлорид exhibiting antiarrhythmic and antifibrillatory activity / Glushkov R. G., Yuzhakov S. D., Davydova N. K., Zhikhareva G. P., Rozenshtraukh L. V., Golitsyn S. P., Sokolov S. F. – Appl. 07.05.2009, publ. *Bul. «Inventions»*. 27.03.2011; 9: 1–9 (In Russ.).
27. Glushkov R. G., Yuzhakov S. D., L'vov A. I., Zhikhareva G. P., Davydova N. K., Sizova O. S., Asnina V. V., Salin E. N. New group of class III antiarrhythmic drugs: piperid-4-ylethane derivatives. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2011; 45 (2): 3–12. DOI: 10.1007/s11094-011-0562-6 (In Russ.).
28. Davydova N. K., Glushkov R. G. Design of Russian antiarrhythmic drugs // Book of Abstracts. P. 50. 1st Russian Conference on Medicinal Chemistry (MedChem Russia-2013). – Moscow, Russia. 8–12 September 2013 (In Russ.).
29. Davydova N. K., Skachilova S. Ya., Sergeev V. N. Research and development of Russian class III antiarrhythmic drugs // Book of Abstracts. P. 18. 5th International Conference on Recent Advances in Health and Medical Sciences. – Paphos, Cyprus. July 6–12th, 2014.
30. Майков Е. Б. Класс III антиаритмических препаратов Нибентан и Ниферидил: электрофизиологические эффекты, механизмы антиаритмического действия и антиаритмическая эффективность у пациентов с суправентрикулярными тахикардиями: abstract of DSc thesis (Med.) 14.01.05. – М., 2014; 49 p. (In Russ.).