

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ



**СУЧАСНА ФАРМАЦІЯ:
ІСТОРІЯ, РЕАЛІЇ ТА ПЕРСПЕКТИВИ РОЗВИТКУ**

**Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю,
присвяченої 20-й річниці заснування
Дня фармацевтичного працівника України**

19-20 вересня 2019 р.
м. Харків

У 2 томах
Том 1

**MODERN PHARMACY:
HISTORY, REALITIES AND PROSPECTS OF DEVELOPMENT**

**Proceedings of the scientific-practical conference
with international participation, dedicated to the 20th anniversary
of the founding of the Day of the Pharmaceutical Worker of Ukraine**

September 19-20, 2019
Kharkiv

In two volumes
Volume 1

Харків
НФаУ
2019

Редакційна колегія:

Головний редактор: проф. А. А. Котвіцька

Заступник редактора: проф. В. П. Черних

Відповідальні секретарі: проф. Н. М. Кононенко, доц. І. М. Владимірова

Члени редакційної ради: проф. А. Л. Загайко, Т. А. Романько, В. В. Журенко, Н. І. Голубєва, О. М. Білинська

Регістраційне посвідчення УкрІНТЕІ № 54 від 31.01.2019 р.

С 89 **Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку** : матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України, м. Харків, 19-20 вересня 2019 р. : у 2 т. / редкол. : А. А. Котвіцька та ін. – Харків : НФаУ, 2019. – Т. 1. – 378 с.

Збірник містить матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України «Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку», в яких представлено сучасний стан та актуальні питання розвитку наукових напрямів фармацевтичного сектора галузі охорони здоров'я: конструювання, синтез і модифікація біологічно активних сполук та створення на їх основі лікарських субстанцій; сучасні аспекти розробки та промислового виробництва лікарських, косметичних засобів і добавок дієтичних, госпітальна фармація; біофармацевтичні аспекти створення екстемпоральних лікарських засобів, удосконалення складу і технології алопатичних і гомеопатичних лікарських засобів; сучасний стан та перспективи використання лікарських рослин і розробки фітотерапевтичних засобів; фармацевтичний аналіз, стандартизація та організація виробництва лікарських засобів; фармацевтична та медична біотехнологія, нанотехнології у фармації; організація та економіка у фармації, менеджмент та маркетинг у фармації, фармакоекономіка на етапах створення, реалізації та застосування лікарських засобів; механізми патологічних процесів та їх фармакологічна корекція; клінічна фармація: від експериментальної розробки лікарських засобів до стандартизації фармацевтичної допомоги; соціальна фармація; фармацевтична освіта в Україні.

Для широкого кола наукових та практичних працівників фармації та медицини.

Редакційна колегія не завжди поділяє погляди авторів статей.

Автори опублікованих матеріалів несуть повну відповідальність за підбір, точність наведених фактів, цитат, економіко-статистичних даних, власних імен та інших відомостей. Матеріали подаються мовою оригіналу.

Editorial board:

Editor in Chief: prof. A. A. Kotvitska

Deputy Editor: prof. V. P. Chernykh

Executive secretaries: prof. N. M. Kononenko, assoc. prof. I. M. Vladymyrova

Members of the Editorial Board: prof. A. L. Zagayko, T. A. Romanko, V. V. Zhurenko, N. I. Golubeva, O. M. Bilynska

Registration Certificate of UkrINTEI № 54 dated January 31, 2019

Modern pharmacy: history, realities and prospects of development: proceedings of the scientific-practical conference with international participation dedicated to the 20th anniversary of the founding of the Day of the Pharmaceutical Worker of Ukraine, Kharkiv, September 19-20, 2019 : in 2 vol. / ed. board. : A. A. Kotvitska et al. – Kharkiv : NUPh, 2019. – Vol. 1. – 378 p.

The collection presents the proceedings of the of scientific-practical conference with international participation dedicated to the 20th anniversary the founding of the Day of the Pharmaceutical Worker of Ukraine “Modern Pharmacy: history, realities and prospects of development”.

The current state and topical issues of development of scientific directions of the pharmaceutical sector of healthcare are presented: design, synthesis and modification of biologically active compounds and the creation of medicinal substances based on them; modern aspects of development and industrial production of medicines, cosmetics and dietary supplements, hospital pharmacy; biopharmaceutical aspects of the creation of extemporaneous drugs, improving the composition and technology of allopathic and homeopathic medicines; current state and prospects of use of medicinal plants and development of herbal medicines; pharmaceutical analysis, standardization and organization of drug production; pharmaceutical and medical biotechnology, nanotechnology in pharmacy; organization and economy in pharmacy, management and marketing in pharmacy, pharmacoeconomics at the stages of creation, sales and administration of medicines; mechanisms of pathological processes and their pharmacological correction; clinical pharmacy: from experimental drug development to standardization of pharmaceutical care; social pharmacy; pharmaceutical education in Ukraine.

For a wide range of scientific and practical workers of pharmacy and medicine.

The editorial board does not always share the views of the articles authors.

The authors of the published materials are solely responsible for the selection, accuracy of the facts, quotations, economic statistics, proper names and other information. The materials are submitted in the original language.

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Зубков В.О., Гриневиц Л.О., Кобзар Н.П., Сулейман М.М. Вивчення напрямку реакції бромовання хінолін-4-онових гетероциклів | 47 |
| Левашов Д.В., Лега Д.О., Ситнік К.М., Сюмка Є.І., Шемчук Л.А. Синтез нових карбанельованих похідних 4-арил-2-аміно-3-ціанопірану | 50 |
| Романенко М.І., Александрова К.В., Іванченко Д.Г., Долгіх О.П., Макоїд О.Б., Михальченко Є.К. Синтетичні дослідження з пошуку активних антиоксидантів та сполук з антигіпоксичною дією серед похідних ксантину | 52 |
| Ситнік К.М., Сюмка Є.І., Левашов Д.В., Лега Д.О., Колісник С.В., Цапко Є.О., Осолодченко Т.П. Синтез дослідження біологічної активності похідних на основі 2-оксо-3,3-дифеніл-2,3-дигідро-1H-тіено-[3,4-b]пірол-6-карбонової кислоти | 54 |
| Щука Н.М., Оковитий С.І., Ярмолюк С.М. Афінність зв'язування протеїн-кінази СК2 з похідними 4'-карбоксіфлавонолу. Розрахунок методом РМ7 | 56 |
| Яременко В.Д., Друговіна В.В., Березнякова Н.Л., Рахімова М.В. Конструювання речовин з протизапальною, діуретичною і антимікробною дією серед похідних β-N-арилсульфогідразидів 2 метил-5- (6) – нітрооксанілових кислот | 58 |
| Гоцуля А.С., Носуленко І.С., Малецька О.Р., Заїка Є.О. 4-R-3-тіо-1,2,4-тріазоли з індольним фрагментом – перспективний клас сполук | 60 |
| Коломієць О.В., Миронова В.В., Морозова А.Д., Семененко О.М., Павловська Т.Л., Санін Е.В., Циганков О.В., Мурликіна М.В. Синтез сполук-гібридів бетулонової кислоти із спірооксіндольним/пептидним фрагментами у «клік»-взаємодіях для пошуку нових біологічно-активних речовин | 63 |
| Гоцуля А.С., Федотов С.О. Синтез та властивості солей 2-((5-((3'-метилксантин-7'-іл)метил)-4-R-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)етанових кислот | 65 |
| Фролова Ю.С., Каплаушенко А.Г. Дослідження жарознижуючої активності серед похідних 5-(1H-тетразол-1-іл)-4-R-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу | 67 |
| Ставицький В.В., Красовська Н.І., Воскобойнік О.Ю., Мартиненко Ю.В., Коваленко С.І. Фрагмент-орієнтований дизайн у спрямованому пошуку протизапальних агентів серед заміщених азоло-(азино)-[c]хіназолінів та їх конденсованих аналогів | 69 |
| Берест Г.Г., Носуленко І.С., Сметана Є.В. Поєднання триазинохіназолінового фрагменту з залишком меркаптооцтової кислоти як перспективний напрямок конструювання біологічно активних молекул | 71 |
| Ігнатова Т.В., Каплаушенко А.Г., Фролова Ю.С. Синтез і будова 3-фенетил-4-R-5-алкілсульфоніл-1,2,4-тріазолів | 73 |
| Новодворський Е.М., Тиченко О.О., Юдіна О.В. Синтез та транквілізуюча активність похідних 3-циклоалкіламіно-6-R-1,2,4-тріазин-5-онів | 75 |
| Демченко С.А., Баглай О.Ю., Середенко О.В. Синтез та оцінка активності потенційних інгібіторів рецептора ангіотензину II першого типу | 77 |
| Яцюк Б.Г., Рокицька В.Й., Терехов Т.І. Синтез та біологічна активність похідних 7-гідрокси-4-стирилкумаринів | 80 |
| Zubkov V.O., Ruschak, N.I., Sych I.A., Yeryomina, Z.G. Chemoinformatics approach for molecular design of new inhibitors of Toll-like receptors and NLRP3 inflammasome | 82 |
| Novodvorskyi Y.M., Maziar A.S., Baglay O.Y. Synthesis and antioxidant properties of the derivatives of 8-(41-hydroxy-3R-benzylideneamino)-6-tert-butyl-8H-[1,2,4] triazolo [4,3-b] [1,2,4] triazin-7 ions | 85 |

ДОСЛІДЖЕННЯ ЖАРОЗНИЖУЮЧОЇ АКТИВНОСТІ СЕРЕД ПОХІДНИХ 5-(1*H*-ТЕТРАЗОЛ-1-ІЛ)-4-*R*-3-ТІО(АМІНО)-1,2,4-ТРИАЗОЛУ

Фролова Ю.С., Каплаушенко А.Г.

Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, Україна

Кафедра фізикоїдної хімії

frolova@zsmu.zp.ua

Показники високої температури тіла – це прояв захисної реакції організму людини на проникнення різного роду інфекцій, вірусів, які можуть спровокувати зниження імунітету людини та в подальшому захворювання. Для боротьби з цим патологічним станом сьогодні активно застосовують антипіретичні препарати.

До жарознижуючих препаратів відносяться лікарські засоби, які здатні знижувати температуру при лихоманці. Вони належать до групи нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ). Однак, ці лікарські засоби мають також знеболювальну і протизапальну дію [4].

Найважливішим є те, що даний клас лікарських засобів поряд із високими показниками антипіретичної дії виявляє досить широкий спектр побічних ефектів. Наприклад, завдяки високій токсичності обмежено застосування амінофеназону, бутадіону, амідопірину, фенацетину. Широко застосовуваний у нашій країні Анальгін (метамізол натрію) здатен спричинювати анафілактичний шок, тривалий колаптоїдний стан із гіпотермією та агранулоцитоз [3]. Саме тому його заборонили та обмежили застосування в багатьох країнах світу. ВООЗ не рекомендує застосовувати Анальгін як без рецептурний жарознижувальний засіб. Цей препарат рекомендують використовувати тільки при невідкладних станах у вигляді парентерально розчину [4].

Наступним не менш популярним препаратом є ацетилсаліцилова кислота (2-ацетоксисибензойна кислота) здатна спричинювати важку енцефалопатію з печінковою недостатністю і летальністю вище 50% (синдром Рея) у дітей із грипом, гострими респіраторними вірусними інфекціями і вітряною віспою. Завдяки цьому її заборонили застосовувати дітям до 15 років у всьому світі [3].

Тому пошук препаратів із високою антипіретичною активністю та низькою токсичністю є досить важливим та актуальним на сьогодні. Нами було проведено фармакологічний скринінг антипіретиків серед вперше синтезованих похідних 5-(1*H*-тетразол-1-іл)-4-*R*-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу [1, 4], тому що відомо, що сполуки, які містять молекулу 1,2,4-тріазолу є досить цікавими та перспективними в цьому напрямі.

Метою роботи є дослідження антиперитичної активності серед похідних 5-(1*H*-тетразол-1-іл)-4-*R*-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолів, встановлення закономірностей впливу замісників по С4-атому ядра 1,2,4-тріазолу та при заміні атома Сульфура на атом Нітрогену в третьому положенні вищезазначеного гетероциклу.

Об'єктом дослідження виступили синтезовані вперше похідні 5-(1*H*-тетразол-1-іл)-4-*R*-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу. Вищезначені сполуки синтезовані в лабораторії по синтезу біологічноактивних речовин кафедри фізикоїдної хімії Запорізького державного медичного університету.

Дослідження жарознижуючої активності проводились на кафедрі клінічної фармації, фармакотерапії та УЕФ ФПО Запорізького державного медичного університету (завідувач кафедри доктор медичних наук, професор Білай І. М., відповідальний виконавець кандидат фармацевтичних наук, доцент Пругло Є. С.).

Дослідження жарознижуючої активності серед синтезованих вперше похідних 5-(1*H*-тетразол-1-іл)-4-*R*-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу було проведене на групі білих нелінійних

щурів вагою 200-260 г. Експериментальну лихоманку відтворювали шляхом введення 2,4-днітрофенолу (2,4-ДНФ) (роз'єднувач окисного фосфорилування) в дозі 20 мг/кг [2].

Досліджувану речовину вводили через 0,5 год ($T_{0,5}$) після введення 2,4-ДНФ, фіксували ректальну температуру тіла протягом 1 год (T_1). Початкову ректальну температуру (T_0) реєстрували до внутрішньочеревинної ін'єкції 2,4-ДНФ. В якості еталонного препарату порівняння використовували ацетилсаліцилову кислоту в дозі 100 мг/кг.

Було досліджено 14 синтезованих сполук на антипіретичну дію. Всі отримані результати оброблено сучасними статистичними методами аналізу на персональному комп'ютері з використанням стандартного пакету програм Microsoft Office 2013 (Microsoft Excel) та «STATISRICA® for Windows 6.0». Було розраховано середні арифметичні (M) та стандартні похибки середньої ($\pm m$). За допомогою t -критерію Стьюдента встановлено достовірність міжгрупових відмінностей за даними досліджень. Використано 3 рівня статистичної значущості відмінностей результатів досліджень – $p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$.

Провівши дослідження антипіретичної активності, можна зробити висновок, що серед досліджуваних речовин є сполуки з досить високими показниками жарознижуючої дії. Серед отриманих даних можна вивести деякі закономірності «структура сполуки – антипіретична дія».

Що стосується жарознижуючої дії 5-(1*H*-тетразол-1-ілметил)-4-*R*-1,2,4-тріазол-3-тіолів, то вона проявляється, але не перевищує показники ацетилсаліцилової кислоти.

2-((5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)(ацето-, пропано-, бензо)нітрили також майже не проявляють даний вид активності.

Перехід до 2-(5-(1*H*-тетразол-1-ілметил)-4-*R*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанових (пропанових) і 2-, 4-(5-(1*H*-тетразол-1-ілметил)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-ілтіометил)бензойних кислот відмічається значним підвищенням жарознижуючої активності та перевищує за своєю дією препарат-порівняння.

Солі 2-, 4-(5-(1*H*-тетразол-1-ілметил)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-ілтіометил)бензойних кислот не призводить до збільшення показників даної фармакологічної активності сполук.

Цікавим було дослідити похідні 1,2,4-тріазолу, що містять Нітроген у третьому положенні цього гетероциклу. Дані сполуки мають досить високі показники жарознижуючої активності, але не перевищують показники ацетилсаліцилової кислоти.

В ході даної наукової праці було досліджено жарознижуючу дію для 14 нових синтезованих сполук. Встановлено, що серед похідних 5-(1*H*-тетразол-1-іл)-4-*R*-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу найбільші показники антипіретичної активності мають 2-(5-(1*H*-тетразол-1-ілметил)-4-метил-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанова та 2-(5-(1*H*-тетразол-1-ілметил)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанова кислоти, що перевищують дані ацетилсаліцилової кислоти. Всі інші досліджені речовини не перевищили показники препарату-порівняння чи мали приблизно такі ж дані.

Список використаної літератури:

1. Samelyuk Y. G., Kaplaushenko A. G. Synthesis of 3-alkylthio(sulfo)-1,2,4-triazoles, containing methoxyphenyl substituents at C5 atoms, their antipyretic activity, propensity to adsorption and acute toxicity. *J. Chem. Pharm. Res.* 2014. Vol. 6, Iss. 5. P. 1117–1121.
2. Гацура В. В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ. М. : Медицина, 1974. 143 с.
3. Сирова Г. О. Вивчення дозозалежних жарознижуючих властивостей нового лікарського засобу. Український біофармацевтичний журнал. 2009. Т. 1, № 3. С. 8–11.
4. Щербина Р. О. Дослідження жарознижувальної дії нових S-похідних 1,2,4-тріазолу, що містять морфолінометиленовий замісник. Фармацевтичний журнал. 2016. № 3-4. С. 100-104.