

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 2

---

---

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

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

September 19-20, 2019  
Kharkiv

In two volumes  
Volume 2

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. 2. – 498 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 20<sup>th</sup> 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. 2. – 498 p.

The collection presents the proceedings of the of scientific-practical conference with international participation dedicated to the 20<sup>th</sup> 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.

## ДОСЛІДЖЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ПОХІДНИХ КСАНТИНУ В ЕКСПЕРИМЕНТІ НА ЩУРАХ

Білай І. М., Цис О. В.

*Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, Україна*

*Кафедра клінічної фармації, фармакотерапії та УЕФ*

*belay250455@gmail.com*

Розробка лікарських засобів для профілактики і лікування проявів гіперліпідемії та атеросклерозу, що впливають на різні ланки патологічного процесу, є актуальним завданням фармакології.

Гостра токсичність – токсикометрична характеристика фармакологічної речовини або лікарського препарату, що виражає його здатність викликати загибель тварин при одноразовому введенні або при введенні через короткі (не більше 6 год) інтервали часу протягом доби.

Здатність лікарських засобів викликати ті чи інші ускладнення, в процесі фармакотерапії або після неї безпосередньо залежить від токсичності препарату в умовах його одно- або багаторазового надходження в організм. Токсичність є ключовим параметром токсикометрії як цілісної системи принципів і методів в оцінці потенційної і реальної небезпеки хімічних сполук, в тому числі лікарських засобів для людини.

Метою вивчення гострої токсичності речовин є визначення здатності організму переносити токсичні і летальні дози фармакологічної речовини і причин настання загибелі тварин з аналізом експериментальної картини інтоксикації.

Незважаючи на високий гіполіпідемічний ефект, група статинів має цілу низку недоліків пов'язаних, як з економічною доцільністю для хворих, так і з суттєвою побічною дією (гепатотоксичність з підвищенням сироваткових рівнів білірубіну та трансаміназ, розвиток міодистрофій скелетних м'язів та ін.). Все це спонукає науковців до пошуку нових ефективних та малотоксичних гіполіпідемічних засобів.

Створення нових високоефективних та малотоксичних лікарських засобів з широким спектром біологічної активності та їх впровадження в клінічну практику є важливим завданням фармакологічної та медичної науки. Перспективним напрямом в цьому плані є пошук ефективних та малотоксичних гіполіпідемічних засобів, зокрема на основі похідних ксантину.

Сьогодні в медичній практиці вже застосовуються препарати – похідні ксантину – засоби для системного застосування при обструктивних захворюваннях дихальних шляхів (теофілін, амінофілін, ацефілін); засоби, які покращують мозковий кровообіг (теобромін) та інші, які мають діуретичну, протизапальну, анагетичну, нейролептичну, антибактеріальну, протигрибкову активності. Також на сьогоднішній день в медичній практиці активно досліджуються препарати похідні ксантину з гіполіпідемічною активністю (тіофібрат).

Тому вивчення нових похідних ксантину та їх гіполіпідемічних ефектів, які б мали значний терапевтичний ефект при мінімальній побічній дії є актуальним. Необхідно акцентувати увагу на тому, що вітчизняна фармацевтична промисловість не виробляє оригінальних синтетичних субстанцій для виготовлення лікарських препаратів – похідних ксантину, за деяким винятком, що робить проблему розробки оригінальних препаратів перспективною та актуальною.

При дослідженні майбутніх лікарських засобів одне з ключових місць займає вивчення комплексу їхніх токсикометричних параметрів, що характеризують ступінь їх токсичності та безпечності. Одним з таких параметрів є гостра токсичність.

Метою дослідження було вивчення гострої токсичності похідних 3-метил-(1,3-диметил)-7-β-гідрокси-γ-арилоксипропілксантиніл-8-тіооцтової кислоти у щурів.

Об'єктами дослідження були похідні 3-метил-(1,3-диметил)-7-β-гідрокси-γ-арилоксипропілксантиніл-8-тіооцтової кислоти, синтезовані в ЗДМУ під керівництвом професора М. І. Романенка, які є перспективними для створення лікарських засобів. В наших дослідженнях вони вивчаються як гіполіпідемічні засоби.

При вивченні гострої токсичності нами був вибраний табличний експрес-метод по В.Б. Прозоровському. В основі методу лежить пропозиція використовувати досліджувані речовини в дозах, котрі розміщені по логарифмічній шкалі з інтервалом 0,1, а всі можливі достовірні результати LD<sub>50</sub> та їх похибки розраховані попередньо за програмою пробіт-аналізу. Використовувались 4 групи тварин по 2 спостереження в кожній з додатковим використанням однієї попередньої та наступної дози.

Сполуки вводили лабораторним тваринам з додержанням правил асептики та антисептики у вигляді тонкодисперсної водної суспензії, яку стабілізували твіном-80 з розрахунку 0,2 мл твіну-80 на 50 мг речовини. Спостереження проводились через 24 години.

В наших дослідженнях проводилось вивчення гострої токсичності 20 сполук похідних 3-метил-(1,3-диметил)-7-β-гідрокси-γ-арилоксипропілксантиніл-8-тіооцтової кислоти. Аналіз досліджень проводили за класифікацією К.К. Сидорова.

Фармакологічна реакція живого організму на дію синтетичних та природних речовин залежить від хімічної структури, а також обумовлена їхньою взаємодією з різними ферментними системами мікросомального та немікросомального характеру. У зв'язку з цим нами були проведені дослідження гострої токсичності нових синтетичних похідних 3-метил-(1,3-диметил)-7-β-гідрокси-γ-арилоксипропілксантиніл-8-тіооцтової кислоти.

Аналіз отриманих даних показує, що гостра токсичність нових одержаних сполук знаходиться в інтервалі 304 – 726 мг/кг. За класифікацією Сидорова усі синтезовані похідні 3-метил-(1,3-диметил)-7-β-гідрокси-γ-арилоксипропілксантиніл-8-тіооцтової кислоти виявилися малотоксичними речовинами та відносяться до III-IV класу токсичності (малотоксичні та помірно токсичні речовини) при внутрішньошлунковому введенні.

Серед досліджуваних речовин найбільш токсичною виявилася сполука 6042, а найменш токсичними є сполуки 5797 та 8406. Їх LD<sub>50</sub> знаходиться в межах 304 та 726 мг/кг відповідно.

#### **Висновки.**

1. В результаті дослідження було виявлено, що всі 20 похідних 3-метил-(1,3-диметил)-7-β-гідрокси-γ-арилоксипропілксантиніл-8-тіооцтової кислоти відносяться до малотоксичних та помірно токсичних речовин.
2. Найбільш токсичною виявилася сполука 6042 (304 мг/кг).
3. Найменш токсичними були сполуки 5797 та 8406 (726 мг/кг).

#### **Література**

1. Белай И.М. Влияние 7-(2-гидрокси-3-изопропоксипропил)-3-метил-8-(4-метилпиперидин-1-ил)-ксантина на показатели липидного обмена / И. М. Белай, А. А. Остапенко, Н. И. Романенко, Н. П. Красько // Запорожский медицинский журнал. – 2011. – Т. 13, № 3. – С. 120-123.
2. Лукьянчук В. Д. Токсикометрия лекарственных средств на доклиническом этапе: состояние проблемы, дискуссионные аспекты (обзор литературы) / В. Д. Лукьянчук // Современные проблемы токсикологии. – 1998. – №2. – С. 12-14.
3. Прозоровский В. Б. Статистическая обработка результатов фармакологических исследований / В. Б. Прозоровский // Психофармакология и биологическая наркология. – 2007. – Т. 7, вып. 3-4. – С. 2090-2120.
4. Сидоров К. К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения / К. К. Сидоров // Токсикология новых пром. веществ. – 1973. – Вып. 13. – С. 45-71.
5. Toth P.P. et al. Management of Statin Intolerance in 2018: Still More Questions Than Answers / P.P. Toth et al. // Am. J. Cardiovasc. Drugs. – 2018. – №18. – P. 157-173.