



# PHARM PROM

## V Міжнародна виставка технологій фармацевтичної промисловості PHARMPROM

### 14 - 16 жовтня 2014 року



Україна, Київ  
вул. Салютна, 2-Б  
павільйон №2

#### За підтримки:

- Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я
- Міністерства охорони здоров'я України
- Державної служби України з лікарських засобів

- Національної академії наук України
- Національної академії медичних наук України
- Національного фармацевтичного університету

#### Організатор:



#### Партнери:



PHARM SOLUTIONS  
PHARM RAW  
PHARM EQUIPMENT  
PHARM WATER  
PHARM COLD&CLIMA  
PHARM LAB&Control  
PHARM CLEANTECH  
PHARM PACK  
PHARM HR  
PHARM SERVICE



### СПЕЦІАЛЬНА ПРОГРАМА «ДНІ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ПРОМИСЛОВОСТІ»\*

#### 14 жовтня 2014 року

- 11.00–13.00**  
зал № 2  
Відкрите обговорення «Баланс інтересів держави і бізнесу в регуляторному просторі фармацевтичної галузі»  
**Організатор:** Державна служба України з лікарських засобів
- 10.00–14.30**  
зал № 1  
Науково-практична конференція «Фармакопейні вимоги контролю якості лікарських засобів в Україні»  
**Організатор:** ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів»
- 15.00–18.00**  
зал №1  
Семінар «Проблеми виробництва і дистрибуції ветеринарних препаратів у сучасних умовах»  
**Організатор:** Громадський союз «Українська асоціація виробників і дистрибуторів ветеринарних препаратів і кормових добавок»
- 13.30**  
вхід F  
PHARMDemo-тур: «Сучасне обладнання, сировина і прилади для фармацевтичного виробництва»

#### 15 жовтня 2014 року

- 10.00–18.00**  
зал № 1  
Семінар «Клапани і технології для стерильних процесів від провідного світового виробника Gemü (Німеччина)»  
**Організатор:** Компанія «КСК-Автоматизація»

#### 16 жовтня 2014 року

- 10.00–15.00**  
зал № 1  
Семінар «Проведення доклінічних досліджень лікарських засобів» \*\*  
**Організатор:** ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України»
- 10.00–14.00**  
зал № 2  
Семінар «Техніка виконання аналітичного експерименту. Помилки аналітичного експерименту в фармацевтичному аналізі» \*\*  
**Організатор:** Компанія «Стандарти Технології Розвиток»
- 12.00**  
вхід F  
PHARMDemo-тур: «Сучасна лабораторія у фармацевтичному виробництві»

\*\* Для спеціалістів передбачена видача сертифікатів  
\*У програмі можливі зміни та доповнення

### ОДНОЧАСНО ВІДБУДЕТЬСЯ



### VII Міжнародний форум «Комплексне забезпечення лабораторій»

www.labcomplex.com

Міжнародні  
інформаційні  
партнери:



Інформаційні  
партнери:



З питань участі у виставках:

+380 (44) 526-92-97 @ pharm@lmt.kiev.ua

З питань участі у науковій та бізнес програмах:

+380 (44) 526-92-89 @ marketing@pharmcomplex.com

**www.pharmcomplex.com**

**Синтез та вивчення фармакологічної дії***Саліонов В.О., Панасенко О.І., Книш Є.Г., Камишний О.М., Поліщук Н.М.*Протимікробна активність іліденгідрозидів  
2-(4-R-5-(тіофен-2-іл)-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)оцтових кислот ..... 85*Назарова О.С., Вербова Ю.М., Веселова О.А.*Оцінка еквівалентності *in vitro* генеричного лікарського засобу  
в формі таблеток з кандесартану цилексетилом ..... 90**Фармакологічні дослідження***Яковлева Л.В., Єгорова О.О., Кошова О.Ю., Ларьяновська Ю.Б.*Вплив елгацину на вікові зміни морфоструктури  
сім'яників та передміхурової залози щурів ..... 99**Фармако-економічні та маркетингові дослідження***Панфілова Г.Л., Цурікова О.В.*Аналіз нормативно-правових та фармакотерапевтичних підходів  
у формуванні державних закупівель лікарських засобів  
для хворих на гемобластози в Україні ..... 107

## Синтез та вивчення фармакологічної дії

УДК 547.792:615.28.015.11

Саліонов В.О., Панасенко О.І., Книш Є.Г., Камишний О.М., Поліщук Н.М.  
Запорізький державний медичний університет

### Протимікробна активність іліденгідразидів 2-(4-*R*-5-(тіофен-2-іл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)оцтових кислот

Проведено скринінг протимікробної активності в ряду іліденгідразидів 2-(4-*R*-5-(тіофен-2-іл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)оцтових кислот. Чутливість мікроорганізмів до синтезованих сполук досліджували відповідно до методичних рекомендацій. Під час досліджень готували ряд дворазових серійних розведень препарату в бульйоні Мюллер-Хінтона в об'ємі 1 мл, після чого додавали у кожен пробір по 0.1 мл мікробної завісі ( $10^6$  м.к./мл). Мінімальну інгібуючу концентрацію визначали за відсутністю видимого росту в пробірці з мінімальною концентрацією препарату, мінімальну бактерицидну / фунгіцидну концентрацію (МБЦК, МФЦК) — за відсутністю росту на агарі після висівання з прозорих пробірок. У якості розчинника сполук у дослідженнях використовували диметилсульфоксид, вихідні розчини доводили до концентрації 1 мг/мл. Для первинного скринінгового дослідження сполук були застосовані еталонні тест-культури як грампозитивних, так і грамнегативних бактерій, що належать до різних за морфо-фізіологічними властивостями клінічно значущих груп збудників інфекційних захворювань. Додатково проведено контроль живильних середовищ і розчинника за допомогою загальноприйнятих методик.

Із отриманих даних експерименту встановлена залежність «хімічна структура — біологічна дія» для досліджуваних сполук. Так, найбільший протимікробний ефект виявляє 2-(5-(тіофен-2-іл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-*N*'-(3-(5-нітрофуран-2-іл)аліліден)ацетогідразид. Виявлена сполука може бути рекомендована до подальших доклінічних досліджень в якості потенційного протимікробного засобу.

**Ключові слова:** іліденгідразиди, 1,2,4-тріазол, протимікробна активність.

Своєчасне використання ефективних протимікробних препаратів може врятувати людину від загибелі або від неминучої інвалідності. Проте, за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, неналежне та неконтрольоване використання цих препаратів призводить до утворення та поширення стійких форм мікроорганізмів [9]. Причина цього — антибактеріальна резистентність — стійкість мікроорганізму до протимікробних препаратів, до яких раніше він був чутливий [1, 10]. Такі мікроорганізми представляють велику загрозу для людини. Таким чином, при безконтрольному прийомі ефективності препаратів знижується або зовсім втрачається. Тому пошук нових антибактеріальних препаратів є доцільним та обґрунтованим.

Після проведення аналізу наукової літератури за останні десятиліття нами було встановлено, що похідні 1,2,4-тріазолу мають величезний та різноманітний спектр фармакологічної дії. На основі цієї нітрогеновмісної гетероциклічної системи в медичній практиці використовуються досить ефективні препарати [3-8]. Так, наприклад, є відомими сучасні протигрибкові препарати «Вориконазол» [11], «Ітраконазол» [12], «Позаконазол» [13], «Тіотриазолін», які мають широкий спектр фармакологічної дії.

Крім того, знайдені дані, що іліденгідразиди 1,2,4-тріазол-3-тіокарбонових кислот широко застосовуються як гербіциди, фунгіциди, регулятори росту рослин та проявляють спазмо-

літичну, антиоксидантну, утеротонічну активності, застосовуються в синтетичній та аналітичній хімії, а також в техніці як ініціатори полімеризації, пластифікатори і стабілізатори полімерів [4].

Також аналіз наукової літератури показав, що протягом 60 років у медичній практиці і ветеринарії для лікування бактеріальних і деяких протозойних інфекцій застосовуються препарати — похідні 5-нітрофурану. Протимікробна активність цього класу хімічних сполук була вперше вивчена в 1944 р. М. Dodd, W. Stillman [14] і одразу привернула велику увагу медиків. Дослідження показали, що серед численних похідних фурану, що вивчалися ще з кінця XVIII століття, протимікробними властивостями характеризуються тільки сполуки, що містять нітрогрупу ( $\text{NO}_2$ ) суворо в 5-му положенні фуранового циклу. Нітрогрупа має істотне значення для прояву антимікробних властивостей ряду хімічних сполук, яке добре демонструється на прикладі нітрофуранів, нітроімідазолів і хлорамфеніколу. Так, нітрофурани досі застосовуються в медичній практиці і на сьогоднішній день практичний інтерес мають «Нітрофурантоїн» («Фурадонін»), «Фуразолідон» і запропонований дещо пізніше «Фуразидин» («Фурагін»).

Тому метою нашого дослідження був скринінг протимікробної активності в ряду нових іліденгідразидів 2-(4-*R*-5-(тіофен-2-іл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)оцтових кислот.

## Матеріали та методи

Дослідження протимікробної активності проводилося на кафедрі мікробіології, вірусології та імунології (відповідальні – зав. кафедрою, д.мед.н., проф. Камишний О.М. і старший викладач, к.мед.н. Поліщук Н.М.).

Чутливість мікроорганізмів до новосинтезованих іліденгідразидів 2-(4-*R*-5-(тіофен-2-іл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)оцтових кислот (Табл. 1) досліджували відповідно до методичних рекомендацій [2]. Під час досліджень готували ряд дворазових серійних розведень препарату в бульйоні Мюллер-Хінтона в об'ємі 1 мл, після чого додавали в кожен пробір по 0.1 мл мікробної завісі ( $10^6$  м.к./мл). Мінімальну інгібуючу концентрацію (МІК) визначали за відсутністю видимого росту в пробірці з мінімальною концентрацією препарату, мінімальну бактерицидну / фунгіцидну концентрацію (МБЦК, МФЦК) – за відсутністю росту на агарі після висівання з прозорих пробірок. У якості розчинника сполук в дослідженнях використовували диметилсульфоксид, вихідні розчини доводили до концентрації 1 мг/мл. Для первинного скринінгового дослідження іліденгідразидів 2-(4-*R*-5-(тіофен-2-іл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)оцтових кислот були застосовані еталонні тест-культури як грам-

позитивних, так і грамнегативних бактерій, що належать до різних за морфо-фізіологічними властивостями клінічно значущих груп збудників інфекційних захворювань. У якості набору стандартних тест-штамів взято *Escherichia coli* ATCC 25922, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Candida albicans* ATCC 885-653. Всі тест-штами було отримано у баклабораторії ДУ «Запорізький обласний лабораторний центр держсанепідслужби України». Додатково проведено контроль живильних середовищ і розчинника за допомогою загальноприйнятих методик.

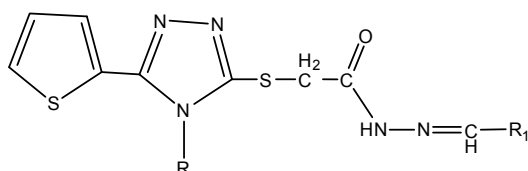
## Результати та їх обговорення

Аналізуючи дані протимікробної активності іліденгідразидів 2-(4-*R*-5-(тіофен-2-іл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)оцтових кислот (Табл. 2), можна зробити висновок, що досліджувані сполуки вибірково проявляють свою протимікробну дію.

Введення в молекулу гідразиду 2-(4-*R*-5-(тіофен-2-іл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)оцтової кислоти більшості ароматичних замісників не давало суттєвих результатів протимікробної активності. Слід зауважити, що при введенні у вихідні сполуки фрагмента молекули альдегіду, який містить 5-нітрофуран, відзначалися суттєві результати протимікробної активності.

Таблиця 1

Структурна характеристика іліденгідразидів 2-(4-*R*-5-(тіофен-2-іл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)оцтових кислот



Номер сполуки	R	R <sub>1</sub>
1	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ONO <sub>2</sub> -5
2	H	C <sub>4</sub> H <sub>2</sub> ONO <sub>2</sub> -5
3	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ONO <sub>2</sub> -5
4	CH <sub>3</sub>	C <sub>4</sub> H <sub>2</sub> ONO <sub>2</sub> -5
5	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NO <sub>2</sub> -2
6	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OH-4
7	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NO <sub>2</sub> -3
8	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Cl-4
9	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ONO <sub>2</sub> -5
10	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>4</sub> H <sub>2</sub> ONO <sub>2</sub> -5
11	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OH-4
12	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NO <sub>2</sub> -2
13	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OH-2
14	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N
15	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> F-4
16	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>3</sub> -4
17	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (F) <sub>2</sub> -3,4
18	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Cl-2-F-6

Таблиця 2

Результати протимікробної активності іліденгідрозидів 2-(4-*R*-5-(тіофен-2-іл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо) оцтових кислот

Номер сполуки	Штами, що використовувались під час досліджень	Результат дослідження	
		МІК, мкг/мл	МБцК (МФцК для <i>C. albicans</i> ), мкг/мл
1	<i>E. coli</i>	3.9	7.8
	<i>S. aureus</i>	3.9	7.8
	<i>P. aeruginosa</i>	31.25	125
	<i>C. albicans</i>	15.6	15.6
2	<i>E. coli</i>	3.9	7.8
	<i>S. aureus</i>	3.9	7.8
	<i>P. aeruginosa</i>	15.6	125
	<i>C. albicans</i>	31.25	31.25
3	<i>E. coli</i>	3.9	7.8
	<i>S. aureus</i>	3.9	7.8
	<i>P. aeruginosa</i>	31.25	250
	<i>C. albicans</i>	15.6	15.6
4	<i>E. coli</i>	3.9	7.8
	<i>S. aureus</i>	3.9	7.8
	<i>P. aeruginosa</i>	31.25	125
	<i>C. albicans</i>	31.25	62.5
5	<i>E. coli</i>	62.5	250
	<i>S. aureus</i>	62.5	250
	<i>P. aeruginosa</i>	125	125
	<i>C. albicans</i>	62.5	62.5
6	<i>E. coli</i>	125	125
	<i>S. aureus</i>	31.25	125
	<i>P. aeruginosa</i>	62.5	250
	<i>C. albicans</i>	62.5	62.5
7	<i>E. coli</i>	62.5	125
	<i>S. aureus</i>	62.5	125
	<i>P. aeruginosa</i>	62.5	125
	<i>C. albicans</i>	62.5	62.5
8	<i>E. coli</i>	62.5	125
	<i>S. aureus</i>	62.5	250
	<i>P. aeruginosa</i>	62.5	125
	<i>C. albicans</i>	31.25	62.5
9	<i>E. coli</i>	7.8	15.6
	<i>S. aureus</i>	3.9	7.8
	<i>P. aeruginosa</i>	62.5	250
	<i>C. albicans</i>	31.25	31.25
10	<i>E. coli</i>	7.8	15.6
	<i>S. aureus</i>	3.9	7.8
	<i>P. aeruginosa</i>	62.5	125
	<i>C. albicans</i>	62.5	62.5
11	<i>E. coli</i>	62.5	250
	<i>S. aureus</i>	7.8	15.6
	<i>P. aeruginosa</i>	62.5	125
	<i>C. albicans</i>	62.5	62.5
12	<i>E. coli</i>	62.5	250
	<i>S. aureus</i>	62.5	250
	<i>P. aeruginosa</i>	62.5	125
	<i>C. albicans</i>	62.5	62.5



Таблиця 2 (продовження)

Номер сполуки	Штами, що використовувались під час досліджень	Результат дослідження	
		МІК, мкг/мл	МБЦК (МФЦК для <i>C. albicans</i> ), мкг/мл
13	<i>E. coli</i>	62.5	250
	<i>S. aureus</i>	62.5	125
	<i>P. aeruginosa</i>	62.5	125
	<i>C. albicans</i>	62.5	62.5
14	<i>E. coli</i>	31.25	250
	<i>S. aureus</i>	62.5	250
	<i>P. aeruginosa</i>	62.5	250
	<i>C. albicans</i>	62.5	62.5
15	<i>E. coli</i>	62.5	250
	<i>S. aureus</i>	62.5	250
	<i>P. aeruginosa</i>	31.25	125
	<i>C. albicans</i>	62.5	125
16	<i>E. coli</i>	125	250
	<i>S. aureus</i>	62.5	250
	<i>P. aeruginosa</i>	62.5	125
	<i>C. albicans</i>	62.5	125
17	<i>E. coli</i>	62.5	250
	<i>S. aureus</i>	62.5	125
	<i>P. aeruginosa</i>	31.25	125
	<i>C. albicans</i>	62.5	125
18	<i>E. coli</i>	125	250
	<i>S. aureus</i>	62.5	250
	<i>P. aeruginosa</i>	62.5	125
	<i>C. albicans</i>	62.5	62.5

Таким чином, в ряду досліджуваних сполук нами була встановлена залежність «хімічна структура – біологічна дія». Так, особливої уваги заслуговує 2-(5-(тіофен-2-іл)-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-N'-(3-(5-нітрофуран-2-іл)аліліден)ацетогідразид (сполука 1, Табл. 1), для якого за відсутності радикала за N<sub>4</sub>-атомом 1,2,4-тріазолового гетероциклу та в присутності молекули 3-(5-нітрофуран-2-іл)акриальдегіду були відмічені такі результати активності: *E. coli* – МІК 3.9 мкг/мл, МБЦК 7.8 мкг/мл; *S. aureus* – МІК 3.9 мкг/мл, МБЦК 7.8 мкг/мл; *P. aeruginosa* – МІК 31.25 мкг/мл, МБЦК 125 мкг/мл; *C. albicans* – МІК 15.6 мкг/мл, МФЦК 15.6 мкг/мл (сполука 1, Табл. 2).

При заміщенні в молекулі 2-(5-(тіофен-2-іл)-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-N'-(3-(5-нітрофуран-2-іл)аліліден)ацетогідразиду (сполука 1, Табл. 1) 3-(5-нітрофуран-2-іл)акриальдегіду на 5-нітро-2-фуральдегід (сполука 2, Табл. 1) спостерігався дещо менший протимікробний ефект для штаму *C. albicans* та отримано такі дані: *E. coli* – МІК 3.9 мкг/мл, МБЦК 7.8 мкг/мл; *S. aureus* – МІК 3.9 мкг/мл, МБЦК 7.8 мкг/мл; *P. aeruginosa* – МІК 15.6 мкг/мл, МБЦК 125 мкг/мл; *C. albicans* – МІК 31.25 мкг/мл, МФЦК 31.25 мкг/мл (сполука 2, Табл. 2).

Варто відзначити, що введення метильного радикала за N<sub>4</sub>-атомом 1,2,4-тріазолового циклу

та 3-(5-нітрофуран-2-іл)акриальдегіду в молекулу 2-(4-R-5-(тіофен-2-іл)-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетогідразиду (сполука 3, Табл. 1) незначно зменшувало протимікробну активність для штаму *P. aeruginosa*, та, відповідно, зафіксовані такі результати: *E. coli* – МІК 3.9 мкг/мл, МБЦК 7.8 мкг/мл; *S. aureus* – МІК 3.9 мкг/мл, МБЦК 7.8 мкг/мл; *P. aeruginosa* – МІК 31.25 мкг/мл, МБЦК 250 мкг/мл; *C. albicans* – МІК 15.6 мкг/мл, МФЦК 15.6 мкг/мл (сполука 3, Табл. 2).

Слід також зауважити, що при заміщенні в молекулі 2-(4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-N'-(3-(5-нітрофуран-2-іл)аліліден)ацетогідразиду 3-(5-нітрофуран-2-іл)акриальдегіду на 5-нітро-2-фуральдегід (сполука 4, Табл. 1) були відмічені дещо нижчі результати протимікробної активності: для *E. coli* – МІК 3.9 мкг/мл, МБЦК 7.8 мкг/мл; *S. aureus* – МІК 3.9 мкг/мл, МБЦК 7.8 мкг/мл; *P. aeruginosa* – МІК 31.25 мкг/мл, МБЦК 125 мкг/мл; *C. albicans* – МІК 31.25 мкг/мл, МФЦК 62.5 мкг/мл (сполука 4, Табл. 2).

#### Висновки

1. Проведено скринінг протимікробної активності іліденгідразидів 2-(4-R-5-(тіофен-2-іл)-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)оцтових кислот.

2. Встановлена залежність «хімічна структура – біологічна дія» досліджуваних сполук.

3. Відмічено, що введення в молекули 2-(5-(тіофен-2-іл)-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетогідразида та 2-(4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетогідразида 3-(5-нітрофуран-2-іл)акриальдегіду, а також 5-нітро-2-фураальдегіду призводить до суттєвого збільшення протимікробної активності.

4. Найбільший протимікробний ефект виявляє 2-(5-(тіофен-2-іл)-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-N'-(3-(5-нітрофуран-2-іл)аліліден)ацетогідразид, внаслідок чого ця речовина розглядається як потенційний протимікробний засіб, і для неї розпочато проведення доклінічних досліджень.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Антибіотикорезистентність мікроорганізмів. Стан проблеми та шляхи її вирішення / Ю.І. Феценко, М.І. Гуменюк, О.С. Денисов // Український хіміотерапевтичний журнал. — 2010. — № 1-2. — С. 4-10.
2. Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів // Методичні рекомендації / Ю.А. Волянський, І.С. Гриценко, В.П. Ширококов та ін.; ДФЦ МОЗ України. — К., 2004. — 38 с.
3. Розробка технології і стандартизація таблетованих лікарських препаратів на основі похідних 1,2,4-тріазолів: автореф. дис. ... д-ра фарм. наук: 15.00.03 / Л.І. Кучеренко. — Харків, 2010. — 44 с.
4. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості N- і S-замещенных 1,2,4-триазола: дисс. ... д-ра фарм. наук / Е.Г. Кныш. — Харьков, 1987. — 350 с.
5. Георгієвський Г.В. Аналітичне забезпечення синтезу, стандартизації та організації виробництва похідних 1,2,4-тріазолу та їх лікарських форм: автореф. дис. ... д-ра фарм. наук: 15.00.03 / Г.В. Георгієвський. — Харків, 2013. — 44 с.
6. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 2-(5-R<sub>1</sub>-R<sub>2</sub>-1,2,4-тріазол-3-ілтіо) ацетатних кислот / Каплаушенко А.Г., Панасенко О.І., Книш Є.Г., Щербина Р.О. // Фарм. журнал. — 2008. — № 2. — С. 67-72.
7. Synthesis of some new 1,3,4-thiadiazol-2-ylmethyl-1,2,4-triazole derivatives and investigation of their antimicrobial activities / Demirbas A., Sahin D., Demirbas N., Karaoglu S.A. // Eur. J. Med. Chem. — 2009. — № 44. — P. 2896-2903.
8. Synthesis, antimicrobial and cytotoxic activities of oxadiazoles, 1,3,4-thiadiazoles and 1,2,4-triazoles / Padmavathi V., Sudhakar Reddy G., Padmaja A., Kondaiah P., Ali-Shazia // Eur. J. Med. Chem. — 2009. — № 44. — P. 2106-2112.
9. Drugresistance [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://www.who.int/drugresistance/use/ru/> (дата звернення — 19.06.13).
10. Antimicrobial resistance [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/en/index.html> (дата звернення — 19.06.13).
11. Compendium, 2012 [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://compendium.com.ua/inn/86/64589/voriconazolum> (дата звернення — 19.06.13).
12. Open Data Drug & Drug Target Database [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB01167> (дата звернення — 19.06.13).
13. Posaconazole: clinical pharmacology and potential for management of fungal infections / Groll A., Walsh T. // Expert Rev. Antifungal Ther. — 2005. — № 34. — P. 467-87.
14. The in vitro bacteriostatic action of some simple furan derivatives / Dodd M.C., Stillman W.B. // J. Pharmacol. Exptl. Therap. — 1944. — № 82. — P. 8-11.

УДК 547.792:615.28.015.11

## Резюме

Салионов В.А., Панасенко А.И., Книш Е.Г., Камышный А.М., Полищук Н.Н.

Запорожский государственный медицинский университет

**Противомикробная активность илиденгидразидов 2-(4-R-5-(тиофен-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-илтіо)уксусных кислот**

Проведен скрининг противомикробной активности в ряду илиденгидразидов 2-(4-R-5-(тиофен-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-илтіо)уксусных кислот. Чувствительность микроорганизмов к синтезированным соединениям исследовали в соответствии с методическими рекомендациями. Во время исследований готовили ряд двукратных серийных разведений препарата в бульоне Мюллер-Хинтона в объеме 1 мл, после чего прибавляли в каждую пробирку по 0.1 мл микробной взвеси ( $10^6$  м.к./мл). Минимальную ингибирующую концентрацию определяли по отсутствию видимого роста в пробирке с минимальной концентрацией препарата, минимальную бактерицидную / фунгицидную концентрацию (МБЦК, МФЦК) — по отсутствию роста на агаре после высевания из прозрачных пробирок. В качестве растворителя соединений в исследованиях использовали диметилсульфоксид, исходные растворы довели до концентрации 1 мг/мл. Для первичного скрининга соединений были применены эталонные тест-культуры как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий, принадлежащих к разным по морфо-физиологическим свойствам клинически значимым группам возбудителей инфекционных заболеваний. Дополнительно проведен контроль питательных сред и растворителя с помощью общепринятых методик.

Из полученных данных эксперимента установлена зависимость «химическая структура — биологическая действие» для исследуемых соединений. Так, наибольшим противомикробным эффектом обладает 2-(5-(тиофен-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-илтіо)-N'-(3-(5-нитрофуран-2-ил)алиліден)ацетогідразид. Выявленное соединение может быть рекомендовано для дальнейших доклинических исследований в качестве потенциального противомикробного средства.

**Ключевые слова:** илиденгидразиды, 1,2,4-триазол, противомикробная активность.

UDC 547.792:615.28.015.11

## Summary

Salionov V.A., Panasenko A.I., Knish E.G., Kamyshnyi A.M., Polishchuk N.N.

Zaporizhzhia State Medical University

**Antimicrobial activity of the ylidenehydrazides of 2-(4-R-5-(thiophen-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)acetic acids**

Screening of antimicrobial activity among the ylidenehydrazides of 2-(4-R-5-(thiophen-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)acetic acids was carried out. The sensitivity of microorganisms to the synthesized compounds was studied in accordance with methodical recommendations. During the researches a row of double serial dilutions of the drug in 1 ml of Muller-Hinton broth was prepared, then 0.1 ml of microbial suspension ( $10^6$  m.c./ml) was added to each tube. Minimal inhibiting concentration was determined by the absence of visible growth in the tube with a minimal concentration of the drug, the minimal bactericidal/fungicidal concentration (MBTsC, MFtsC) was determined by the absence of growth on agar after seeding from transparent tubes. Dimethylsulfoxide was used as a solvent in researches; the initial solutions were adjusted to a concentration of 1 mg/ml. For primary screening research of compounds reference test-cultures both of gram-positive and gram-negative bacteria belonging to different morphological and physiological clinically significant groups of infectious diseases agents were used. Ad-

ditionally the control of nutrient media and solvent by means of generally accepted methods was held.

From the obtained experimental facts the dependence of «chemical structure – biological effect» has been established for the studied compounds. Thus, 2-(5-(thiophen-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)-N'-(3-(5-nitrofuranyl)allylidene)acetohydrazide has the highest antimicrobial effect. Detected compound can be recommended for further preclinical researches as a potential antimicrobial agent.

**Keywords:** ylidenhidrazydes, 1,2,4-triazol, antimicrobial activity.

**Саліонов Володимир Олександрович.** Здобувач, старший лаборант кафедри токсикологічної та неорганічної хімії ЗДМУ.

**Панасенко Олександр Іванович.** Д.фарм.н., професор, завідувач кафедри токсикологічної та неорганічної хімії ЗДМУ.

**Книш Євгеній Григорович.** Д.фарм.н., професор, завідувач кафедри управління та економіки фармації ЗДМУ.

**Камишиний Олександр Михайлович.** Д.мед.н., професор, завідувач кафедри мікробіології, вірусології та імунології ЗДМУ.

**Поліщук Наталія Миколаївна.** К.мед.н., ст. викладач кафедри мікробіології, вірусології та імунології ЗДМУ.

УДК 615.07:615.224:615.453.6

Назарова О.С., Вербова Ю.М., Веселова О.А.

Державне підприємство «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції» ПАТ «Луганський хіміко-фармацевтичний завод»

## Оцінка еквівалентності *in vitro* генеричного лікарського засобу в формі таблеток з кандесартану цилексетилом

Проведено вивчення кінетики розчинення лікарських препаратів у формі таблеток з кандесартану цилексетилом відповідно до вимог з проведення процедури «Біолейвер» згідно з рекомендаціями Державної Фармакопеї України і вимогами Всесвітньої організації охорони здоров'я. Зроблено висновок, що профілі розчинення *in vitro* (кінетичні криві розчинення) оригінального лікарського засобу «Атаканд» (Atacand®), таблетки по 8 мг і 16 мг (фірма Astra Zepes, Швеція), і препарату-генерика «Кандесартан-Лугал», таблетки по 8 мг і 16 мг, виробництва ПАТ «Луганський хіміко-фармацевтичний завод» в середовищах розчинення з рН 1.2, 4.5 і 6.8 з додаванням солюбілізатора натрію додецилсульфату еквівалентні.

**Ключові слова:** кандесартану цилексетил, кінетика розчинення, *in vitro*, біолейвер, метод абсорбційної спектрофотометрії, таблетки.

На сьогоднішній день на фармацевтичному ринку України зареєстровано близько 13 тис. лікарських засобів (ЛЗ), при цьому більше 90 % з них — це генерики і традиційні препарати [1]. У рамках проблеми ефективності та безпеки відтворених ЛЗ важливе значення відводиться вивченню їх біодоступності та біоеквівалентності у порівнянні з оригінальними лікарськими препаратами (ЛП) [2]. Відмінності в якості субстанції, якісному або кількісному складі допоміжних речовин і технології виготовлення можуть істотно змінювати фармакокінетику і біодоступність відтвореного препарату по відношенню до оригіналу. З клінічної точки зору це означає зміну рівнів, а також часу досягнення необхідних значень концентрацій лікарських речовин (ЛР) у біологічних рідинах. Все це може змінюватися як у бік зменшення, так і в бік збільшення кількості ЛР, що призводить до недостатньої ефективності або розвитку несприятливих побічних реакцій при прийманні таких препаратів. Тому вибір якісної субстанції, оптимального складу і раціонального техно-

логічного процесу є першочерговим завданням виробництва ЛЗ.

Дослідження еквівалентності — це дослідження, які визначають еквівалентність між генеричними і референтними препаратами при проведенні досліджень *in vivo* та/або *in vitro*. Для доказу біоеквівалентності нового складу генерика оригінальному препарату недоцільно щоразу на стадії фармацевтичної розробки проводити дослідження *in vivo*. Тому дослідження *in vitro*, що дозволяють визначити швидкість і ступінь вивільнення/розчинення ЛР з лікарської форми (ЛФ), можуть бути використані як альтернативні дослідженням *in vivo* [3]. Дослідження еквівалентності *in vitro* — це комплексне дослідження, яке ґрунтується на класифікації діючих речовин згідно з Біофармацевтичною системою класифікації (БСК) і розчиненням препарату, а також включає порівняння профілів розчинення генеричних та референтних препаратів у трьох середовищах розчинення зі значеннями рН 1.2, 4.5 і 6.8 [2, 4].

Еквівалентність кінетики розчинення ЛП в формі таблеток оцінюють за значенням фактора