

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ДП «ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МОЗ УКРАЇНИ»  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ДП «ДЕРЖАВНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ І МЕДИЧНОЇ ПРОДУКЦІЇ»

Науково-практичний  
рецензований журнал  
Виходить шість разів на рік  
ЗАСНОВАНИЙ У 1928 р.

# ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

## № 6

ЛИСТОПАД-ГРУДЕНЬ  
2014 • Київ  
ДП «Державний експертний центр  
МОЗ України»

### З М І С Т

#### ПОДІЇ, ФАКТИ

- До 75-річчя видатного науковця Валентина Петровича Черниха ..... 3  
3 нагоди 70-річчя видатного вченого Миколи Семеновича Пономаренка ..... 6

#### ОРГАНІЗАЦІЯ І УПРАВЛІННЯ ФАРМАЦІЄЮ

- Трохимчук В. В., Беляєва О. І.* Експертне дослідження ефективності та безпечності лікарських препаратів для лікування дітей, хворих на пневмонію ..... 8  
*Котвицька А. А., Карло В. В.* Підходи щодо оптимізації фармацевтичного та медичного забезпечення хворих на псоріаз ..... 18  
*Хейломський О. Б., Дацюк Н. О., Жогов І. В., Білокобильський С. А.* Зовнішнє референтне ціноутворення в системі регулювання цін на лікарські засоби ..... 23  
*Івко Т. І., Германюк Т. А.* Визначення вартісно-ефективних переваг схем терапії цукрового діабету 2 типу із застосуванням сучасних інгібіторів ДПП-4 ..... 29  
*Борищук В. О., Соловійов О. С., Загорій Г. В., Краснянська Т. М., Клименко І. В., Аугунас С. В., Кирпач О. В., Батталова Р. І.* Історичний генезис розвитку аптечної справи в Україні на різних етапах її суспільно-економічного та державно-політичного розвитку. Повідомлення II. Дослідження періоду 1930–1960 рр. .... 35

#### СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПЛУК

- Гоцуля А. С., Панасенко О. І., Книш Є. Г., Прийменко А. О., Варинський Б. О.* Синтез та фізико-хімічні властивості деяких похідних 7-((3-тіо-4R-4H-1,2,4-триазол-5-іл)метил)теофіліну ..... 43  
*Гречана О. В.* Спектральна характеристика та електронна будова синтетичних похідних кумарину. Повідомлення V. Вивчення електронної будови варфарину ..... 53  
*Аксьонова І. І., Панасенко О. І., Книш Є. Г., Поліщук Н. М.* Синтез та протимікробна активність похідних 4-аміно-5-(4-третбутилфеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолу ..... 62

#### ФАРМАКОГНОСТИЧНІ, ФІТОХІМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- Марчишин С. М., Шостак Л. Г.* Анатомічна будова листя і квіток первоцвіту весняного (*Primula veris* L.) ..... 69  
*Гудзенко А. В.* Розроблення підходів до стандартизації имину піскового (*Helichrysum arenarium* (L.) Moench.) в рослинних сумішах ..... 77

## ВИРОБНИЦТВО, КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ, СТАНДАРТИЗАЦІЯ ЛІКІВ

*Березнякова Н. Л.* Розроблення методів ідентифікації та кількісного визначення хімопірону ..... 82

## СУДОВА ФАРМАЦІЯ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНЕ ПРАВО

*Шаповалов В. В., Шаповалова В. О., Шаповалов В. В., Мовсіян А. Г.* Аспекти коморбідності у фармакотерапії адиктивної залежності ..... 88

## ЗАГАЛЬНА ТА КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ

*Вельчинська О. В.* Одержання нового препарату на основі хіміко-біологічного аддукту 1,1-біс-[5-бромопіримідин-2',4'-діон-1'-іл]-2-бромо-2'-хлороетилену та бактерійного лектину, вивчення його активності на Саркомі 45 ..... 95

*Капелянович Є. В., Щербина Р. О., Пругло С. С., Панасенко О. І., Киши Є. Г.* Дослідження аналгетичної активності похідних 4-R-3-(морфолінометилен)-1,2,4-тріазол-5-тіолу ..... 100

---

---

### **До відома авторів! Адреса редакції:**

**03680, м. Київ-680, вул. Ежена Потьє, 14, кімната 205.  
Тел./факс (+38044) 536-13-37.**

---

---

*Засновники журналу: Міністерство охорони здоров'я України, Національний фармацевтичний університет, Державне підприємство «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції», Державне підприємство «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України».*

**Журнал зареєстровано** 24 березня 2010 року, свідоцтво: КВ 16485-4957ПР.

**Мова видання:** українська.

**Журнал включено** до переліку видань, в яких можуть публікуватись основні результати дисертаційних робіт. (Постанова президії ВАК України від 30. 03. 2011 № 1-05/3. Бюлетень ВАК України, № 5, 2011).

Електронна версія журналу наведена на сайті НБУ ім. В. І. Вернадського.

Рекомендовано до друку Науково-експертною радою Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України» 30. 10. 2014 р., протокол № 09.

Відповідальність за достовірність наведених у наукових публікаціях фактів, цитат, статистичних та інших даних несуть автори.

З питання надходження коштів звертатися до редакції.

Фармацевтичний журнал № 6, листопад-грудень, 2014. Науково-практичний рецензований журнал.

Виходить шість разів на рік. Заснований у 1928 р. Видавець

ДП «Державний експертний центр МОЗ України». 03151, м. Київ, вул. Ушинського, 40.

Головний редактор В. В. Трохимчук.

Редактор (відповідальний секретар) І. О. Власенко.

Технічний редактор Т. А. Тромса. Верстка Ю. І. Литвиненко.

Коректор Л. П. Бабенко.

Здано до набору 30. 12. 2014 р. Підписано до друку 24. 11. 2014 р. Формат 70x108/16.

Папір офсетний. Друк офсетний. Ум. друк. арк. 18.2. Обл. вид. арк. 13.0. Ум. фарбо-відб. 13.0.

Наклад 150. Зам. № 12108.

Друк ПАТ «ПВК «ДЕСНА». Проспект Перемоги, 62. м. Чернігів, 14000.

Адреса редакції: 03680, Київ-680, вул. Ежена Потьє, 14, кім. 205. Тел./факс. (044) 536-13-37.

E-mail: pharmjournal@dec.gov.ua

## ЗАГАЛЬНА ТА КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ

УДК 547.854.4+547.431.4+547.96

О. В. ВЕЛЬЧИНСЬКА, д-р фарм. наук, проф.

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

### ОДЕРЖАННЯ НОВОГО ПРЕПАРАТУ НА ОСНОВІ ХІМІКО-БІОЛОГІЧНОГО АДДУКТУ 1,1-БІС-[5-БРОМОПІРИМІДИН-2',4'-ДІОН-1'-ІЛ]-2-БРОМО-2'-ХЛОРОЕТИЛЕНУ ТА БАКТЕРІЙНОГО ЛЕКТИНУ, ВИВЧЕННЯ ЙОГО АКТИВНОСТІ НА САРКОМІ 45

**Ключові слова:** 5-бромоурацил, протипухлинна активність, фторотан, бактерійний лектин

Ліки, які відносять до гетероциклічних систем, вважають найефективнішими протипухлинними лікарськими засобами [1–5]. Одним з перспективних шляхів пошуку засобів лікування пухлинної хвороби є створення нових антиметаболітів піримідинового обміну, здатних впливати на структуру та функції нуклеїнових кислот та малих активних молекул. Наявність цих речовин в організмі людини і зумовила актуальність дослідження їх ролі у фізіології макроорганізму [6–9]. Пошуки шляхів елімінації пухлинних клітин із множинною лікарською стійкістю продовжуються.

Завданням нашої роботи було одержання нового хіміко-біологічного аддукту на основі 1,1-біс-[5-бромопіримідин-2',4'-діон-1'-іл]-2-бромо-2'-хлороетилену та протипухлинного бактерійного лектину *Bacillus polymyxa*, вивчення параметрів його гострої токсичності ( $LD_{50}$ ) порівняно із параметрами токсичності гетероциклічної та лектинової компоненти аддукту, дослідження його протипухлинної активності на Саркомі 45, індексу ефективності та селезінкового ефекту.

#### Матеріали та методи дослідження

Об'єктом дослідження був хіміко-біологічний аддукт 1,1-біс-[5-бромопіримідин-2',4'-діон-1'-іл]-2-бромо-2'-хлороетилену (біс-похідне 5-бромоурацилу) та бактерійного лектину *Bacillus polymyxa* 102 KGU з Української колекції мікроорганізмів Інституту мікробіології і вірусології імені Д. К. Заболотного НАН України (далі лектин 102). Хіміко-біологічний аддукт одержували механічним перемішуванням двох компонентів у співвідношенні 1:1 у фізіологічному розчині. Основні серії експериментальних досліджень здійснювали на дорослих білих нелінійних мишах-самцях (маса тіла  $17,0 \pm 2,0$  г та  $22,0 \pm 2,0$  г) та щурах-самцях (маса тіла  $160,0 \pm 20,0$  г), яких утримували у віварії ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України». Утримання та досліди на тваринах виконували відповідно до правил «Європейської конвенції захисту хребетних тварин, які використовують в експериментальних та інших наукових цілях» (Страсбург, 1986). Визначення протипухлинної активності здійснено згідно з рекомендаціями Державного Експертного центру МОЗ України на моделі експериментального пухлинного росту – Саркомі 45. Шлях введення розчинів – внутрішньоочеревинний. Загальноприйнятим критерієм значення для речовин з протипухлинною активністю вважали відсоток гальмування росту пухлини – понад 50% [10, 11]. Кров та пухлина дослідного щура-пухлиноносія були відібрані через 30 хв після введення сполук в терапевтичній дозі [9, 10]. Препарат порівняння – 5-фторурацил (5-ФУ).

Статистичну обробку виконували по В. Б. Прозоровському та ін. [11].

1,1-Біс-[5'-бромопіримідин-2',4'-діон-1'-іл]-2-бромо-2'-хлороетилен. 20 мл сухого бензену за температури 60 °С перемішують із 0,25 г (0,0044 моль) калій гідроксиду і

0,025 г ДБ-18-краун-6 (близько 15 хв) до утворення на стінках хімічного реактора білого нальоту. Одержану суміш охолоджують до кімнатної температури, до неї додають по краплям розчин 0,87 г (0,0044 моль) фторотану в 20 мл сухого етеру. Додають 1,67 г (0,0088 моль) 5-бромоурацилу, перемішують за температури 80–90 °С протягом 12 год. Синтезовану сполуку – кристалічний порошок кремового забарвлення – промивають 30 мл метилового спирта, 10 мл етилового етеру, висушують у вакуумі водострунного насосу.  $T_{\text{пл}}$  з осмоленням 270–275 °С, вихід – 30% (3,69 г).

#### Результати дослідження та обговорення

За розробленим автором методом синтезу одержано новий 1,1-*bis*-[5-бромопіримідин-2',4'-діон-1'-іл]-2-бромо-2'-хлороетилен з фармакофорною групою C=СBrCl, який синтезовано за взаємодії 5-бромоурацилу із 2-бромо-1,1,1-трифлуоро-2-хлороетаном (фторотаном) у молярному співвідношенні реагентів 2:1, в системі розчинників диметилформамід–бензен в умовах міжфазного каталізу ДБ-18-краун-6 в лужному середовищі. Хімічну будову сполуки наведено на рисунку.

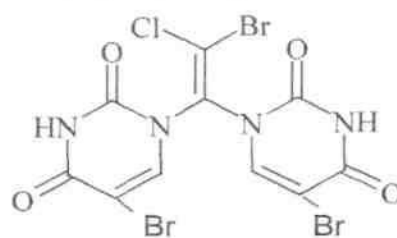


Рис. Хімічна будова 1,1-*bis*-[5-бромопіримідин-2',4'-діон-1'-іл]-2-бромо-2'-хлороетилен

Дані елементного аналізу синтезованого *bis*-похідного 5-бромоурацилу відповідають обчисленим значенням. Віднесення сигналів в  $^{13}\text{C}$ - та  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектрах сполуки наведено в табл. 1.

Таблиця 1

Елементний аналіз та спектральні характеристики *bis*-похідного 5-бромоурацилу

Сполука	Знайдено, N, %	Брутто-формула, М. м.	Обчислено, N, %	$^{13}\text{C}$ -спектр: КВг, $\text{cm}^{-1}$	Спектр $^1\text{H}$ -ЯМР: ДМСО- $D_6$ , ТМС, $\delta$ , м. ч., J, Гц
<i>bis</i> -похідне 5-бромоурацилу	10,75	$\text{C}_{10}\text{H}_4\text{Br}_3\text{ClN}_4\text{O}_4$ 519,33	10,78	550–695 (C–Br); 1710, 1750(C=O)	4,04 (2H, с., $2\text{N}_{(3)}\text{H}$ in $\text{H}_2\text{O}$ ); 7,66 (2H, с., $2\text{C}_{(6)}\text{H}$ )

В  $^{13}\text{C}$ -спектрах синтезованого *bis*-похідного 5-бромоурацилу ідентифіковано сигнали валентних коливань зв'язків C–Hal за 550–695  $\text{cm}^{-1}$  інтенсивні сигнали карбонільних груп  $\text{C}=\text{O}$  за 1710, 1750  $\text{cm}^{-1}$ . Співвідношення інтегральних інтенсивностей сигналів в  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектрах *bis*-похідного 5-бромоурацилу підтверджує відсутність протону при атомі  $\text{N}^{(1)}$  молекул урацилу, наявність протонів в положенні  $-\text{C}^{(6)}\text{H}$  фрагментів урацилу в області  $\delta$  7,66 м. ч. та протонів в положенні  $\text{N}^{(3)}\text{H}$  гетероциклічних ядер за  $\delta$  4,04 м. ч., які частково знаходяться в дейтерообміні.

Одержані параметри токсичності хіміко-біологічного аддукту 1,1-*bis*-[5-бромопіримідин-2',4'-діон-1'-іл]-2-бромо-2'-хлороетилену та лектину 102, а також гетероциклічної та лектинової компоненти аддукту свідчать, що за показниками середньотоксичних доз сполуки належать до малотоксичних. Значення їх  $\text{LD}_{50}$  коливаються в межах від 635 мг/кг до 248 мг/кг (табл. 2).

Таблиця 2

## Параметри токсичності сполук порівняно з 5-фторурацилом

Сполука	LD <sub>50</sub> , мг/кг
Лектинова компонента аддукту: лектин 102	248
Гетероциклічна компонента аддукту: 1,1-біс-[5-бромопіримідин-2',4'-діон-1'-іл]-2-бromo-2'-хлороетилен	415
Хіміко-біологічний аддукт 1,1-біс-[5-бромопіримідин-2',4'-діон-1'-іл]-2-бromo-2'-хлороетилену та лектину 102	635
5-Фторурацил (препарат порівняння)	375

Вивчення протипухлинної активності на Саркомі 45 виявило виражений ефект препарату 1,1-біс-[5-бромопіримідин-2',4'-діон-1'-іл]-2-бromo-2'-хлороетилену та лектину 102 (82,0%) у дозі 35 мг/кг, водночас гальмування росту пухлини за дії препарату порівняння 5-фторурацилу – 18,4%. Здатність гальмувати експериментальний пухлинний ріст Саркоми 45 аддукту перевищує за протипухлинною дією препарат порівняння 5-фторурацил у 4,46 рази. Індекс ефективності досліджуваного аддукту на Саркомі 45 дорівнював 5,56. Що стосується селезінкового ефекту, то вищезазначений показник у тварин-носіїв пухлин знаходився в межах 0,71–0,77. Це пояснює відносно м'яку дію зазначених препаратів на систему кровотворення в умовно-лікувальних дозах. В цілому, пошук протипухлинних засобів на основі комбінацій ряду гетероциклічних сполук з бактерійними лектинами слід вважати перспективним новим напрямом, розвиток якого передбачає можливість одержання нових ліків з вираженою протипухлинною дією.

## Висновки

- З метою одержання нових потенційних протипухлинних засобів створено оригінальний хіміко-біологічний аддукт на основі 1,1-біс-[5-бромопіримідин-2',4'-діон-1'-іл]-2-бromo-2'-хлороетилену та лектину *Bacillus polytuxa*.
- Хіміко-біологічний аддукт біс-похідного піримідину та лектину є малотоксичним (LD<sub>50</sub> = 635 мг/кг), проявляє значущий протипухлинний ефект на Саркомі 45 із гальмуванням пухлинного росту 82,0%.
- Одержані результати свідчать, що новий хіміко-біологічний аддукт є перспективним для подальшого вивчення як малотоксична речовина з високою протипухлинною активністю на Саркомі 45.

## ЛІТЕРАТУРА

- Карануба Т. А., Шарикіна Н. І., Щеглов В. І. та ін. Сучасні можливості лікарської дії на ріст та процеси метастазування злоякісних пухлин // Ліки. – 2002. – Т. 2. № 3–6. – С. 32–37.
- Карануба Т. А., Шарикіна Н. І., Щеглов В. І. та ін. Сучасні можливості впливу фармакотерапії на ріст та процеси метастазування злоякісних пухлин // Там само. – 2002. – Т. 1. № 3–4. – С. 3–6.
- Кудрявцева І. Г., Шарикіна Н. І. Сучасний стан пошуку і вивчення ФАР з протипухлинною дією серед похідних кислоти фосфору // Там само. – 2004. – № 1–2. – С. 31–40.
- Aschele C., Debermardis D. et al. Thymidilate synthase protein expression in colorectal cancer metastases predicts for clinical outcome to leucovorinmodulated lobus or infusional 5-fluorouracil but not methotrexate – modulates lobus 5-fluorouracil // Ann. Oncol. – 2002. – V. 13. – P. 1882–1892.
- Twelves C., Boyer M., Findlay M. et al. Capecitabine (Xeloda) improves medical resource use compared with 5-fluorouracil plus leucovorin in a phase III trial conducted in patients with advanced colorectal carcinoma // Eur. J. Cancer. – 2001. – V. 37. – P. 597–604.

6. Baba H., Kohno S., Endo K. (Eds.) State of the treatment for gastrointestinal cancer // Gan To Kagaku Ryoho. – 2000. – V. 27. – P. 1233–1246.
7. Клецький М. Е., Цунак Е. Б., Назаров Д. А. Структура и реакционная способность производных урацила // ХГС. – 2002. – № 8. – С. 1106–1108.
8. Noordhuis P., Holwerda U. 5-fluorouracil incorporation into RNA and DNA in relation to thymidilate synthetase inhibition human colorectal cancer // Ann. Oncol. – 2004. – V. 15. – P. 1025–1032.
9. Longley D. B., Harkin D. P. Mechanisms of action of 5-fluorouracil // Nat. Rev. Cancer. – 2004. – V. 4. – P. 230–238.
10. Софьина З. П., Сыркин А. Б., Голдин А., Кляйн А. Экспериментальная оценка противоопухолевых препаратов в СССР и США. – М.: Медицина, 1979. – 296 с.
11. Прозоровский В. Б., Прозоровский В. П., Демченко В. М. Экспресс метод определения средней эффективности дозы и ее ошибки // Фармакол. токсикол. – 1978. – Т. 41. № 4. – С. 407–509.

Надійшла до редакції 28. 10. 2014.

*Е. В. Вельчинская*

*Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, г. Киев*

ПОЛУЧЕНИЕ НОВОГО ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ ХИМИКО-БИОЛОГИЧЕСКОГО АДДУКТА  
1,1-БИС-[5-БРОМОПИРИМИДИН-2',4'-ДИОН-1'-ИЛ]-2-БРОМО-2'-ХЛОРОЭТИЛЕНА И  
БАКТЕРИАЛЬНОГО ЛЕКТИНА, ИЗУЧЕНИЕ ЕГО АКТИВНОСТИ НА САРКОМЕ 45

**Ключевые слова:** 5-броморашид, противоопухолевая активность, фторотан, бактериальный лектин

АННОТАЦИЯ

С целью получения новых потенциальных противоопухолевых средств разработан метод синтеза нового бис-производного 5-броморашида, создан оригинальный химико-биологический аддукт на основе 1,1-бис-[5-бромопиримидин-2',4'-дион-1'-ил]-2-бromo-2'-хлороэтилена и противоопухолевого бактериального лектина *Bacillus poytuxa*.

Объектом исследования было новое бис-производное 5-броморашида, синтезированное на основе замещенного пиримидина и фторотана. Исследование острой токсичности нового соединения проведено в ГУ «Институт фармакологии и токсикологии НАМН Украины». Лектиновые препараты получены обработкой культуральной жидкости сапрофитных штаммов *Bacillus* из Украинской коллекции микроорганизмов Института микробиологии и вирусологии имени Д. К. Заболотного НАН Украины. Белые нелинейные мыши и экспериментальные модели опухолевого роста – опухоли Саркома 45 – использованы согласно описанным процедурам по Прозоровскому. Экспериментальные опухоли, используемые для исследований, получали из Банка штаммов онкологического центра Российской академии медицинских наук. Молекулярный комплекс бис-аддукта и бактериального лектина получен перемешиванием двух компонентов в физиологическом растворе в соотношении 1:1.

Установлено, что химико-биологический аддукт бис-производного 5-броморашида и бактериального лектина является матотоксичным ( $LD_{50} = 635$  мг/кг) и проявляет значительный противоопухолевый эффект на Саркоме 45 (процент торможения опухолевого роста – 82,0). Это свидетельствует о том, что новый химико-биологический аддукт является перспективным для дальнейшего изучения как малотоксичное вещество с высокой противоопухолевой активностью на Саркоме 45.

Противоопухолевая активность молекулярного комплекса бис-производного 5-броморашида и *Bacillus poytuxa* 102 KGU подтверждает, что вещество является перспективным для дальнейших исследований как потенциальный противоопухолевый препарат для лечения людей в будущем. Конструирование принципиально новых медицинских препаратов на основе сапрофитных культур бактериальных лектинов и гетероциклических бис-аддуктов является весьма перспективным.