

ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОТИМІКРОБНОЇ ТА ПРОТИГРИБКОВОЇ ДІЇ 2-((4-(R-АМІНО)-5-(ТІОФЕН-2-ІЛМЕТИЛ)-4Н-1,2,4-ТРІАЗОЛ-3-ІЛ)ТІО)АЦЕТАТНИХ КИСЛОТ

Сафонов А. А., Панасенко О. І., Книш Є. Г., Камишний О.М.

Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, Україна

Резюме. *В світовій фармації та сільському господарстві вже застосовуються лікарські препарати на основі 1,2,4-тріазолової системи. Таким чином з метою пошуку нових біологічно активних сполук, було проведено дослідження протимікробної та протигрибкової дії 2-((4-(R-аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот та встановлення взаємозв'язку «будова-дія». В результаті дослідження протимікробної та протигрибкової дії цього класу речовин було встановлено, що даний ряд сполук проявляє помірну протимікробну та протигрибкову дію.*

Ключові слова: *2-((4-(R-аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатні кислоти, протимікробна дія, протигрибкова активність, взаємозв'язок «будова-дія».*

Вступ. Над створенням нових ефективних препаратів у світі працює величезна кількість науковців. Розвиток сучасного оснащення синтетичних лабораторій дозволяє синтезувати все більше і більше нових субстанцій. Але тільки невеликий відсоток нових синтезованих сполук можуть в подальшому зарекомендувати себе як лікарські засоби.

Одним з перспективних напрямків сучасної фармації є розробка нових протимікробних та протигрибкових ліків. Сучасна військова медицина потребує нові антибіотики, які могли б врятувати життя солдату на різних стадіях ураження. Особливу зацікавленість виявляють вже добре описані в літературі [1-3, 5, 6] похідні 1,2,4-тріазолу, серед яких знайдені речовини, які проявляють противірусну, гепатопротекторну, діуретичну, протимікробну та ін. дії.

Метою нашого дослідження було дослідження протимікробної та протигрибкової дії 2-((4-(R-аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот та встановлення взаємозв'язку «будова-дія».

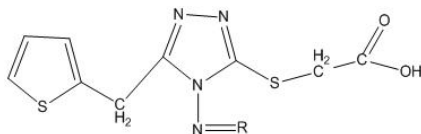
Матеріали та методи дослідження. Дослідження протимікробної та протигрибкової активності проводили за методом серійних розведень відповідно методичних рекомендацій [4]. З вихідної концентрації нових синтезованих сполук 1 мг/мл готували ряд двократних серійних розведень у бульйоні Мюлер-Хінтона в об'ємі 1 мл. Після чого до кожної пробірки додавали 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 (МБ_цК, МФ_цК) – за відсутністю росту на агарі після висівання з прозорих пробірок. Як розчинник сполук в дослідженнях використовували диметилсульфоксид.

Експериментальна частина. Первинне скринінгове дослідження нових синтезованих речовин проводили на еталонних тест-культурах як грампозитивних, так і грамнегативних бактерій, що належать до різних за морфологічними властивостями клінічно значущих груп збудників інфекційних захворювань. У якості набору стандартних тест-штамів взято *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Candida albicans* ATCC 885-653. Також проведено контроль поживних середовищ і розчинника з використанням загальноприйнятих методик[4], як препарати порівняння використовували ХЛОРГЕКСЕДИН-ЗДОРОВ'Я® (Україна) та ФЛУКОНАЗОЛІ-ДАРНИЦЯ® (Україна).

Результати дослідження та їх обговорення. В результаті дослідження протимікробної та протигрибкової дії 2-((4-(R-аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот було встановлено, що даний ряд сполук проявляє помірну протимікробну та протигрибкову дію.

2-((4-(R-аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатні кислоти



Номер сполуки	R
1	H
2	бензиліден
3	4-диметиламінобензиліден
4	4-фторбензиліден
5	2-гідроксибензиліден
6	тіофен-2-ілметилен
7	3,4-дифторбензиліден
8	2-хлор-6-фторбензиліден
9	3,5-диметоксибензиліден
10	1-(4-амінофеніл)етиліден

Результати протимікробної та протигрибкової активності
2-((4-(R-аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних
кислот

Сполука	Результати досліджень							
	Протимікробна активність						Протигрибкова активність	
	E. coli ATCC 25922		S. aureus ATCC 25923		P. aeruginosae ATCC 27853		C. albicans	
	МІК, мкг/мл	МБЦК мкг/мл	МІК, мкг/мл	МБЦК мкг/мл	МІК, мкг/мл	МБЦК мкг/мл	МІК, мкг/мл	МФЦК, мкг/мл
Хлоргексидин	-	25,0	-	18,8	-	200	-	-
Флуконазол	-	-	-	-	-	-	15,6	31,25
1	125	250	31,25	62,5	250	250	15,6	15,6
2	125	125	125	250	125	125	31,25	31,25
3	62,5	250	125	250	125	125	15,6	31,25
4	250	250	62,5	125	125	250	125	125
5	125	250	125	250	125	250	125	125
6	250	250	125	250	125	250	125	125
7	250	250	125	125	125	250	125	125
8	125	250	125	250	125	250	125	125
9	125	250	125	250	125	250	125	125
10	125	250	125	250	125	250	125	125

Найбільш активною сполукою, яка проявляє протимікробну активність відносно *Staphylococcus aureus* є 2-((4-(R-аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатна кислота (1). Мінімальна інгібуюча концентрація 31,25 мкг/мл.

Введення бензиліденового замісника (сполука 2) сполученого з аміногрупою в молекулу 1 призводить до зменшення активності відносно *Staphylococcus aureus* та підвищення протимікробної дії відносно *Escherichia coli*. Мінімальна інгібуюча концентрація 62,5 мкг/мл.

Щодо протигрибкової дії 2-((4-(R-аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот, то 2 нових синтезованих сполуки наближаються за дією, а 2-((4-(R-аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатна кислота (1) перевищує дію препарату порівняння флуконазол. Для сполуки 2 мінімальна інгібуюча концентрація 31,25 мкг/мл, мінімальна фунгіцидна концентрація 31,25 мкг/мл. Заміна бензиліденового радикалу на 4-диметиламінобензиліденовий (сполука 3) в молекулі 2-((4-(бензиліденаміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти призводить до підвищення протигрибкової активності.

Висновки

В результаті дослідження протимікробної та протигрибкової дії 2-((4-(R-аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот було встановлено, що даний ряд сполук проявляє помірну протимікробну та протигрибкову дію.

Найбільш активною сполукою є 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатна кислота (1), яка проявляє протигрибкову дію та перевищує препарат порівняння флуконазол.

Список літератури

1. Антиоксидантна активність деяких похідних 1,2,4-тріазолу при експериментальній гіперліпідемії / Є. С. Пругло, І. М. Білай, А. Г. Каплаушенко [та ін.] // Фармац. часопис. – 2010. – Вип. 1 (10). – С. 61–65.
2. Антифибрилляторная активность 3,4-дизамещенных 5-фурил-1,2,4-триазола / Самура И. Б., Панасенко А. И., Самура Б. Б. [и др.] // Ліки - людині : матеріали XXVII наук.-практ. конф. з міжнар. участю. – Х., 2011. – С. 373–377.
3. Вивчення впливу на функцію нирок S-похідних 5-(фуран-2-іл)-4-R1-1,2,4-тріазол-3-тіонів / В. В. Парченко, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш, Б. П. Зоря // Запорозж. мед. журн. – 2007. – № 6. – С. 117–119.
4. Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів (Метод. реком. [Текст] / Ю.Л. Волянський, І.С. Гриценко, В.П. Ширококов та ін.; ДФЦ МОЗ України. – К, 2004. – 38 с.)
5. Синтез та гепатопротекторна активність похідних 3,5-R-4-((5-нітрофуран-2-іл)метиленаміно- та 3,5-R-4-(3-(5-нітрофуран-2-іл)аліліденаміно)-1-R1-4H-1,2,4-тріазолі галогенідів / Британова Т. С., Пругло Є. С., Білай І. М., Книш Є. Г. // Актуальні питання фармац. та мед. науки та практики. – 2012. – № 2, додаток : тези доп. Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. Дню науки «Медицина та фармація XXI століття - крок у майбутнє», 19-20 квіт. 2012 р., м. Запоріжжя. – С. 176.
6. Синтез и противобактериальная активность 3-(5-замещенный фенил-[1,3,4]-оксадиазол-2-илметилентио)-5-(3-пиридил)-1,2,4-триазол-4-иламинов / Hu Gua-qiang, Xie Song-qiang, Xu Qiu-ju [et al.] // Yaohue xuebao = Acta pharm. sin. – 2005. – Vol. 40, N 4. – P. 337–339.
7. Anti-HIV, antimycobacterial and antimicrobial studies of newly synthesized 1,2,4-triazole clubbed benzothiazoles / N. B. Patel, I. H. Khan, C. Pannecouque, E. De Clercq // Med. Chem. Res. – 2013. – Vol. 22, issue 3. – P. 1320–1329.

Резюме. В мировой фармации и сельском хозяйстве уже применяются лекарственные препараты на основе 1,2,4-триазоловой системы. Таким образом, с целью поиска новых биологически активных соединений, было проведено исследование противомикробного и противогрибкового действия 2-((4-(R-амино)-

5-(тиофен-2-илметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетатных кислот и установления взаимосвязи «структура-действие». В результате исследования противомикробного и противогрибкового действия этого класса веществ было установлено, что данный ряд соединений проявляет умеренное противомикробное и противогрибковое действие.

Ключевые слова: 2-((4-(R-амино)-5-(тиофен-2-илметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетатные кислоты, противомикробное действие, противогрибковая активность, взаимосвязь «структура-действие».

Summary. In the world of pharmacy and agriculture are already used drugs on the basis of 1,2,4-triazole system. Thus, in order to search for new biologically active compounds, a study was conducted of the antimicrobial and antifungal activity 2-((4-(R-amino)-5-(thiophene-2-ilmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-il)thio)acetic acids and establish the relationship "structure-action." The study of the antimicrobial and antifungal activity of this class of substances was found that a number of active compounds exhibit moderate antibacterial and antifungal activity.

Key words: 2-((4-(R-amino)-5-(thiophene-2-ilmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-il)thio)acetic acids, antimicrobial action, antifungal activity, the relationship "structure-action."

УДК 658.29:615.1

МЕТОДИЧНІ ПІДХОДИ ДО РЕГЛАМЕНТАЦІЇ ПРОЦЕСУ БЮДЖЕТУВАННЯ НА ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПІДПРИЄМСТВАХ

К.С. Світлична, Ю.С. Братішко, Г.В. Кубасова

Національний фармацевтичний університет

Резюме. Обґрунтована доцільність впровадження та підтримки бюджетування на вітчизняних фармацевтичних підприємствах. Проведення регламентації процесу бюджетування дозволить уникнути розрізнені, нескоординованих дій підрозділів підприємства при плануванні своєї діяльності, погодити діяльність підрозділів і підпорядкувати її загальній стратегічній меті.

Ключові слова: бюджетування, фармацевтичне підприємство, регламентація.

Вступ. У сучасних умовах дефіциту всіх видів ресурсів багато вітчизняних фармацевтичних підприємств (ФП) вимушені розробляти і впроваджувати різні інструменти підвищення ефективності своєї діяльності. Система управлінського обліку може бути одним з таких стратегічних інструментів, важливою частиною якої є бюджетування - планування розподілу ресурсів ФП для досягнення поставлених цілей.

При цьому під бюджетуванням мається на увазі не лише формування бюджетів, але і контроль їх виконання та аналіз відхилень. Контроль є складовою частиною процесу управління ФП, що говорить про необхідність вдосконалення цієї процедури у рамках проведення антикризових заходів [1].