

**ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ  
ЖУРНАЛ** **№ 4**  
**FARMATSEVTYCHNYI  
ZHURNAL**

Науково-практичний  
рецензований журнал  
Виходить шість разів на рік

ЗАСНОВАНИЙ У 1928 р.

ЛИПЕНЬ-СЕРПЕНЬ  
2019 • Київ  
ДП «Державний експертний центр  
МОЗ України»

**З М І С Т**

**CONTENT**

**ОРГАНІЗАЦІЯ І УПРАВЛІННЯ  
ФАРМАЦІЄЮ**

**ORGANIZATION AND  
MANAGEMENT OF PHARMACY**

*Вонс Б. В., Чубка М. Б., Грошовий Т. А.,  
Стечишин І. П.* Порівняльний аналіз  
асортименту лікарських засобів для  
місцевого лікування опіків на національному  
та закордонних ринках..... 4

*Vons B. V., Chubka M. B.,  
Groshovyi T. A. Stechyshyn I. P.*  
Comparative analysis of medications for  
local treatment of burns on national and  
foreign markets.....4

*Гала Л. О.* Розроблення сучасних  
підходів до формування екологічної  
відповідальності аптечних працівників за  
належне знищення лікарських засобів.....12

*Hala L. O.* Development of modern  
approaches to forming ecological  
responsibility of pharmacists for good  
disposal of medicine.....12

*Рев'яцький І. Ю* Реляційна база  
даних із фармацевтичною інформацією:  
проблеми створення та первинного  
наповнення для забезпечення якісної  
статистичної обробки.....23

*Rervyatskyy I. Yu.* A relational  
database with pharmaceutical information:  
problems of creation and primary filling  
for provision of a qualitative statistical  
processing.....23

**ФАРМАКОЕКОНОМІКА**

**PHARMACOECONOMICS**

*Заліська О. М., Стасів Х.-О. Я.*  
Науково-методичне обґрунтування  
та використання методології «Угоди  
керованого доступу» для інноваційних  
лікарських засобів у системі оцінки  
медичних технологій в Україні.....32

*Zaliska O. M., Stasiv Hh.-O. J.*  
Scientific methodology and practical  
use of managed entry agreements  
for innovative medicines in system  
of health technology assessment in  
Ukraine.....32

*Яковлєва Л. В., Тітова А. А.* Дослідження  
асортименту групи лікарських засобів  
НПЗЗ на фармацевтичному ринку в  
Україні за період 2014–2018 років.....41

*Iakovlieva L. V., Titova A. A.* Research  
of medicinal products of the nsaid of the  
pharmaceutical market in Ukraine for the  
period 2014–2018.....41

## **СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК**

Чабан Т. І. Синтез деяких нових тiazоло[4,5-*b*]піридин-2-онів та дослідження їхньої протизапальної активності.....52

Драпак І. В. *In silico* скринінг лікоподібних молекул для лікування серцево-судинних захворювань на основі привілейованих п'ятичленних гетероциклів .....61

## **ВИРОБНИЦТВО, КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ, СТАНДАРТИЗАЦІЯ ЛІКІВ**

Войтюк О. Д., Єгорова А. В., Скрипинець Ю. В., Кашуцький С. М., Антонович В. П. Люмінесцентне визначення залишкових кількостей trazодону гідрохлориду та мелатоніну після очищення фармацевтичного обладнання.....73

## **ФАРМАКОЛОГІЯ**

Приступа Б. В., Шишкін І. О., Рожковський Я. В., Гельмбольдт В. О. Оцінка протизапальної активності 2-,3-,4-карбоксиметилпіридинію гексафторосилікатів на каррагінановій моделі запалення.....82

Губський Ю. І., Серединська Н. М., Бухтіарова Т. А., Бабенко Л. П. Антиоксидантні властивості гідазепаму й амітриптиліну за болювого синдрому у щурів ..... 88

Гринчук Н. І., Вринчану Н. О. Антибактеріальні властивості тіоридазину..96

## **SYNTHESIS AND ANALYSIS OF BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS**

Chaban T. I. Synthesis of some new thiazolo[4,5-*b*]pyridin-2-ones and research of their anti-inflammatory activity.....52

Drapak I. V. *In silico* screening of drug-like molecules for the treatment of cardiovascular diseases on the basis of five-membered privileged heterocycles.....61

## **PRODUCTION, QUALITY CONTROL AND STANDARTIZATION OF THE MEDICINES**

Voitiuk O. D., Yegorova A. V., Scrypynets Yu. V., Kashutsky S. N., Antonovich V. P. Luminescent determination of residues of trazodon hydrochloride and melatonin after cleaning pharmaceutical equipment.....73

## **PHARMACOLOGY**

Pristupa B. V., Shyshkin I. O., Rozhkovsky Ya. V., Gelmboldt V. O. Antiinflammatory activity of 2-,3-,4-carboxymethylpyridinium hexafluorosilicates on carrageenan model of inflammation.....82

Gubskiy Yu. I., Seredynska N. M., Buchtiarova T. A., Babenko L. P. Antioxidant properties of hidazepam and amitriptyline with pain syndrome of rats.....

Hrynchuk N. I., Vrynchanu N. O. Antibacterial properties of thioridazine...96

**Засновники журналу:** 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** 19 квітня 2018 року, свідоцтво: КВ 23258-13098ПР.

**Мова видання:** статті – українська, англійська, анотації – українська, російська, англійська.

**Електронну версію** наведено на сайті журналу <https://pharmj.org.ua> і сайті НБУ ім. В. І. Вернадського.

Видання Farmatsevychnyi zhurnal включено до реферативних і наукометричних бази даних: worldcat.org (із 1930 р.), elibrary.ru (із 1973 р.), Google Академія (із 2011 р.), DOAJ (із 2015 р.), НБУ ім. В. І. Вернадського (із 2011 р.).

Видання індексується Google Scholar, DOAJ. Видання відображається в реферативній базі даних «Наукова періодика України».

Журнал включено до переліку наукових фахових видань України (категорія «Б») за спеціальностями 226 «Фармація, промислова фармація» (Наказ Міністерства освіти і науки України від 18. 12. 2018 р. № 1412), 091 «Біологія» (Наказ Міністерства освіти і науки України від 07. 05. 2019 р. № 612).

Рекомендовано до друку Вченою радою при Національному фармацевтичному університеті 25. 06. 2019 р., протокол № 6.

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

З питання надходження коштів звертатися до редакції.

Фармацевтичний журнал № 4, липень-серпень, 2019. Науково-практичний рецензований журнал. Виходить шість разів на рік. Заснований у 1928 р. Видавець ДП «Державний експертний центр МОЗ України». 03057, м. Київ, вул. Антона Цедіка, 14.

Головний редактор Л. Л. Давтян.

Заступник головного редактора 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 22. 07. 2019 р. Підписано до друку 16. 08. 2019 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. № 16888

Друк ПАТ «ПВК «ДЕСНА». Проспект Перемоги, 62. м. Чернігів, 14000. Свідоцтво ДК № 4292 від 02. 04. 2012 року.

**Адреса редакції:** 03057, Київ-57, вул. Антона Цедіка, 14, кім. 205.

Тел./факс (044) 536-13-37.

E-mail: [pharmjournal@dec.gov.ua](mailto:pharmjournal@dec.gov.ua)

**Офіційний сайт** «Фармацевтичного журналу» <https://pharmj.org.ua>

Б. В. ВОНС (<https://orcid.org/0000-0003-1276-0114>),

М. Б. ЧУБКА (<https://orcid.org/0000-0002-5666-5496>), канд. фарм. наук, доцент,

Т. А. ГРОШОВИЙ (<https://orcid.org/0000-0002-6427-2158>), д-р фарм. наук, проф.,

І. П. СТЕЧИШИН (<https://orcid.org/0000-0002-5360-2780>), канд. біол. наук

*ДВНЗ «Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського  
МОЗ України»*

## **ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ АСОРТИМЕНТУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ МІСЦЕВОГО ЛІКУВАННЯ ОПІКІВ НА НАЦІОНАЛЬНОМУ ТА ЗАКОРДОННИХ РИНКАХ**

**Ключові слова:** опіки, м'які лікарські засоби, аналіз фармацевтичного ринку

B. V. VONS (<https://orcid.org/0000-0003-1276-0114>),

M. B. CHUBKA, (<https://orcid.org/0000-0002-5666-5496>),

T. A. GROSHOVYI (<https://orcid.org/0000-0002-6427-2158>),

I. P. STECHYSHYN (<https://orcid.org/0000-0002-5360-2780>)

*Horbachevsky Ternopil National Medical University*

## **COMPARATIVE ANALYSIS OF MEDICATIONS FOR LOCAL TREATMENT OF BURNS ON NATIONAL AND FOREIGN MARKETS**

**Key words:** burns, semisolid dosage forms, analysis of the pharmaceutical market

Питання лікування опікових ран залишаються актуальними в сучасній медицині, оскільки опіки є одними з найпоширеніших видів травм та займають третє місце серед усіх видів травм мирного часу. З усіх опіків за локалізацією найчастіше спостерігаються термічні ураження шкіри на різних ділянках тіла. Покращенню результатів лікування пацієнтів з опіками сприяє правильне і своєчасне надання медичної допомоги. Тому і актуальність проблеми лікування опікових травм визначається високою частотою їх виникнення, складністю і тривалістю лікування таких хворих, серйозними наслідками [1, 2].

На сьогодні у світі зареєстрована велика кількість лікарських засобів (ЛЗ) для місцевого лікування опіків (МЛО) у вигляді різних форм (мазі, гелі, креми, аерозолі, розчини для зовнішнього застосування, пластирі), використовуються також біологічні препарати [3].

Попередньо нами проведено порівняльний аналіз асортименту ЛЗ для місцевої терапії опіків, які представлено на фармацевтичних ринках Росії та Польщі, та встановлено що для місцевого лікування опікових поверхонь у Росії та Польщі поряд із традиційними лікарськими формами зареєстровано ЛЗ у формі губок медичних та пластирів, аналогів яким в Україні немає.

Зокрема, в Росії зареєстровано 5 найменувань лікарських препаратів у вигляді губок медичних, а саме Метуракол, Альгімаф, Альгіпор, Губка з канаміцином та Комбутек-2, які призначено для закриття пошкоджених ділянок шкіри при глибоких опіках, а також із лікувальною метою, адже у складі цих ЛЗ активними фармацевтичними інгредієнтами (АФІ) є: метилурацил, кальцію глюконат, мафеніду ацетат, кислота фенанова, канаміцину сульфат, нітрофурал, хінозол, кислота борна та ін. [4].

Польські фармацевтичні підприємства для місцевого лікування опіків випускають пластирі різних розмірів на основі гідрогелю – DermaPlast, Urgo Burns. Наприклад, Versiva ХС виробництва фірми «Bristol Myers Squibb» складається з природних і синтетичних полімерів (полівінілпіролідон, поліетиленгліколь і агар) [5, 6].

**Метою** роботи стало проведення порівняльного аналізу асортименту зареєстрованих ЛЗ для МЛО на національному ринку з препаратами цього сегменту ринку, за-

реєстрованими у Грузії, країні яка не є членом ЄС та Франції, яка входить у п'ятірку країн-лідерів за експортом ЛЗ та є членом ЄС, з метою визначення актуальності та доцільності розроблення нових ЛЗ цієї групи.

Під час аналізу ЛЗ, які зареєстровано на фармацевтичних ринках Франції та Грузії, більш детально розглянуто ті препарати, аналогів яким в Україні немає, здебільшого це патчі (пластирі).

### Матеріали та методи дослідження

Вивчення номенклатурного асортименту ЛЗ проводили згідно з Державним реєстром ЛЗ і Анатомо-терапевтично-хімічною класифікацією (Anatomical Therapeutic Chemical). Об'єктом дослідження була інформація про зареєстровані ЛЗ на території України, розміщена на сайті «Нормативно-директивні документи МОЗ України» [7], при цьому використано метод аналізу вторинної маркетингової інформації. Як інформаційне джерело використано Компендіум [8].

При аналізі асортименту препаратів, які використовують для лікування опікових ран в Грузії та Франції, використовували онлайн-довідники [9–11]. Під час роботи застосовано системно-оглядовий, графічний, документальний та маркетинговий методи дослідження.

### Результати дослідження та обговорення

Згідно з результатами проведених досліджень, станом на кінець 2018 року в Україні нараховується близько 105 ЛЗ різної форми випуску, які безпосередньо використовують для МЛО. Кількість препаратів, зареєстрованих впродовж аналізованого періоду на фармацевтичних ринках Грузії та Франції становить відповідно 101 ЛЗ та 64 ЛЗ.

Для детальнішого вивчення цього сегмента ринку асортимент аналізували за формою випуску (рис. 1).

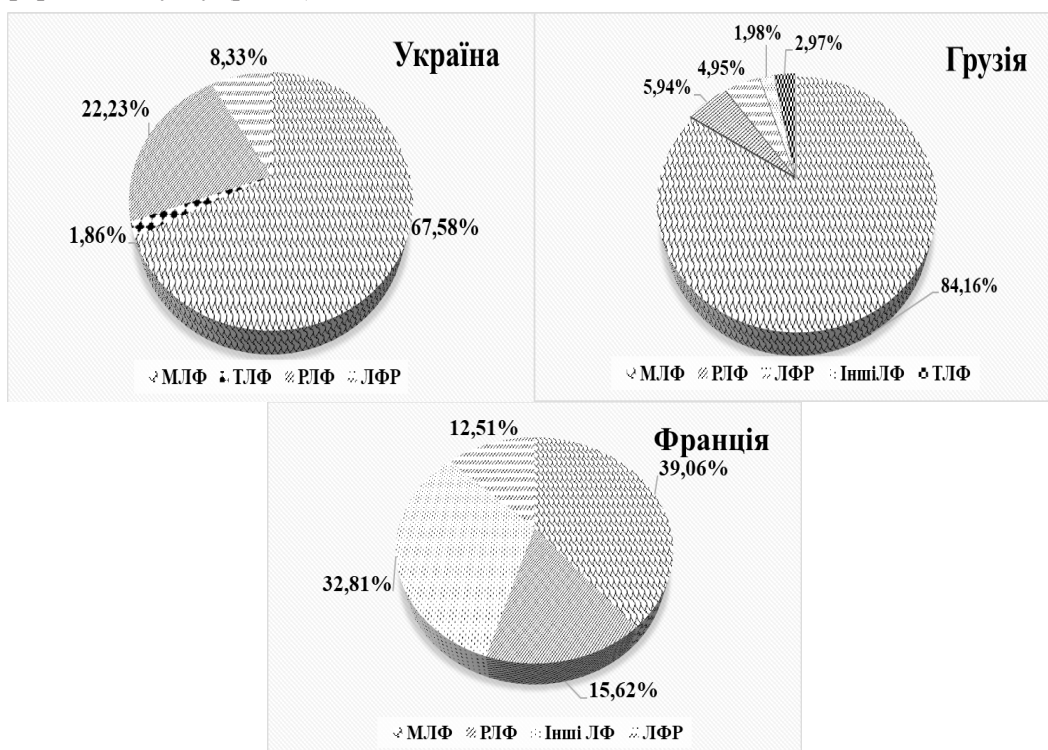


Рис. 1. Співвідношення асортименту лікарських засобів для лікування опіків, зареєстрованих в Україні, Франції та Грузії, за видом лікарської форми



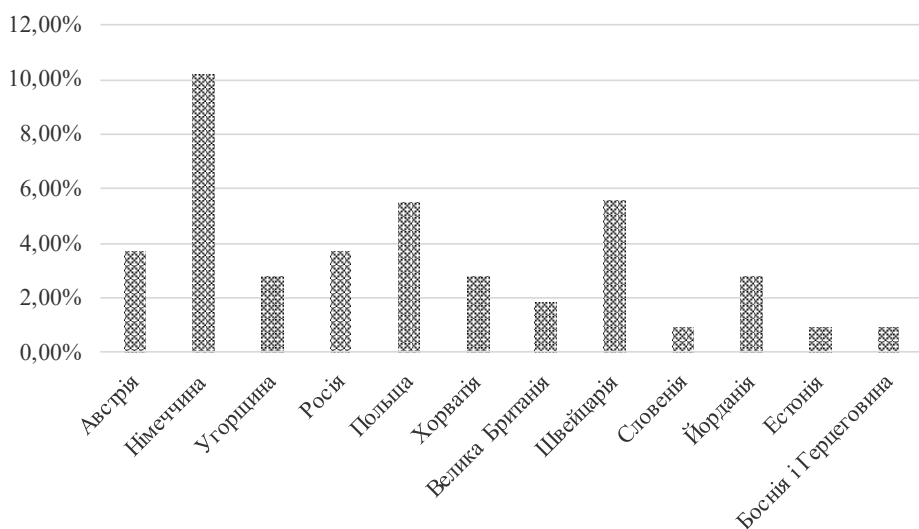
Так, на вітчизняному ринку більшість препаратів представлені м'якими лікарськими формами – 67,58%, серед яких домінують мазі – 53,43%, на другому місці – креми (23,29%), в значно меншій кількості представлені гелі (12,33%) та лініменти (10,95%). Рідким лікарським формам (розчини для зовнішнього застосування, емульсії та настоянки) належить 22,23% ринку, лікарським формам, що розпилюються (аерозолі та спреї) та твердим формам випуску (порошки) – 8,33% та 1,86% відповідно.

На ринку Грузії також переважають ЛЗ м'якої форми випуску – 84,16%, значно в меншій кількості представлені рідкі (5,94%), тверді (2,97%) форми, а також лікарські форми, що розпилюються (4,95%). Пластирі різного виду займають 1,98% даного асортименту.

У Франції м'які лікарські форми для МЛО займають лише 39,06% фармацевтичного ринку, рідкі лікарські форми – 15,62%, лікарські форми, що розпилюються – 12,51%, інші лікарські форми (компресові пов'язки, патчі) – 32,81%. Характерною особливістю асортименту ЛЗ, які призначено для МЛО відповідно до інструкцій ЛЗ, є наявність патчів (гідрогелеві або тканинні пластирі), які призначено для загоєння травмованих ділянок тіла.

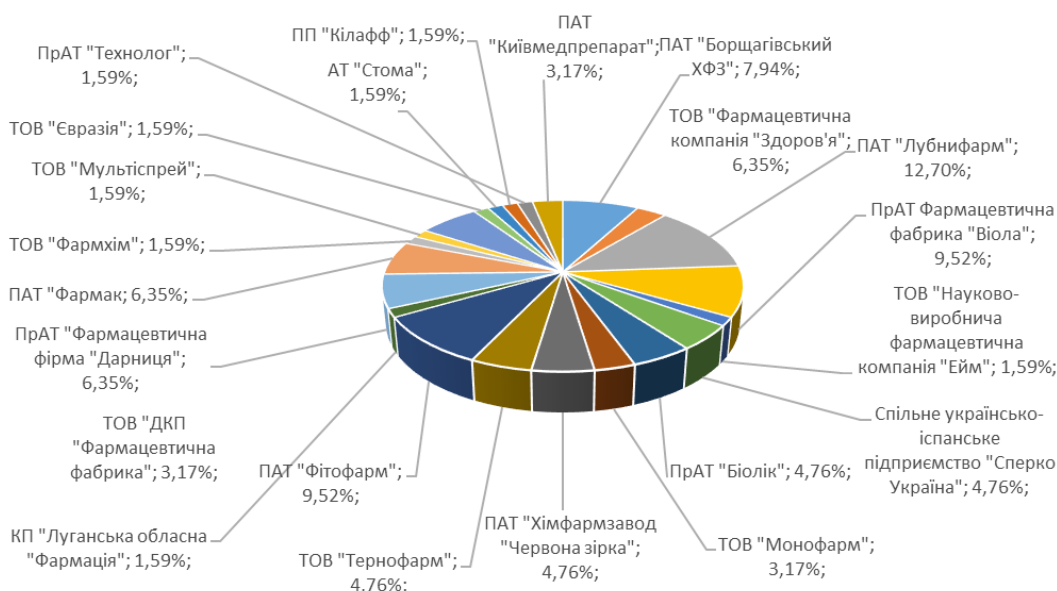
В Україні ЛЗ для МЛО вітчизняного виробництва становлять 58,33%, тоді як імпорتنі препарати займають 41,67% асортименту.

ЛЗ для лікування опіків на українському ринку представлено 12 країн світу, з-поміж яких лідерами є Німеччина (24,45%), Польща (13,32%), Швейцарія (13,32%), Росія (8,88%). Інші країни, імпорт вказаних ЛЗ яких є незначним, займають сумарно 40,03% українського ринку (рис. 2).



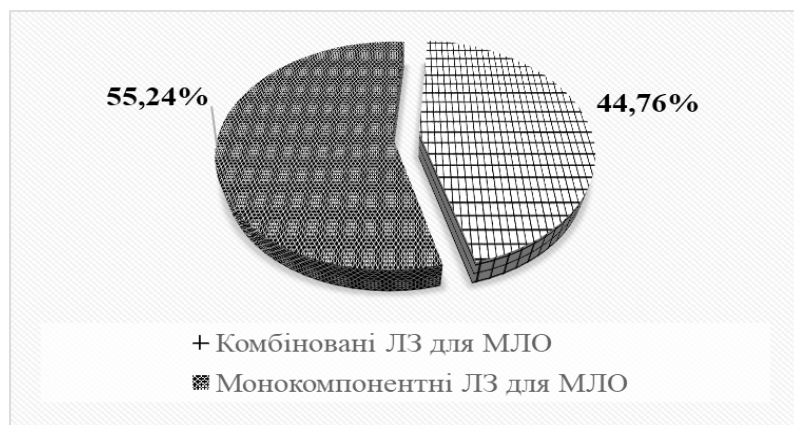
**Рис. 2. Рейтингова шкала країн-виробників за кількістю зареєстрованих лікарських засобів для місцевого лікування опіків на фармацевтичному ринку України, %**

В Україні препарати для МЛО випускають 22 фармацевтичних підприємства різної форми власності. За обсягом виробництва домінуючі позиції займають ВАТ «Лубнифарм» – 12,70%, ПрАТ Фармацевтична фабрика «Віола» – 9,52%, ПАТ «Фітофарм» – 9,52%, ПАТ «Борщагівський ХФЗ» – 7,94%, ТОВ «Фармацевтична компанія "Здоров'я"» – 6,35%, ПрАТ «Фармацевтична фірма "Дарниця"» – 6,35%, ПАТ «Фармак» – 6,35%. Інші вітчизняні фармацевтичні виробники, виробництво ЛЗ зазначеної дії яких є незначним, разом займають 41,27% ринку (рис. 3).



**Рис. 3. Рейтингова шкала вітчизняних виробників за кількістю зареєстрованих лікарських засобів для місцевого лікування опіків на фармацевтичному ринку України, %**

В Україні з усієї кількості ЛЗ для МЛЮ частка монокомпонентних препаратів становить 55,24%, а комбінованих препаратів – 44,76% (рис. 4).



**Рис. 4. Розподіл вітчизняного асортименту лікарських засобів для лікування опіків за складом препарату, %**

Фармацевтичний ринок Грузії є також імпортозалежним, 11,88% фармацевтичного ринку ЛЗ для МЛЮ належить вітчизняним виробникам, а 88,12% ринку займають імпортні препарати.

ЛЗ для МЛЮ у Грузію імпортують із 23 країн світу, серед яких лідерами є Польща – 21,78%, Росія – 11,88%, Німеччина – 7,92%. Україна не входить у трійку країн-лідерів по імпорту ЛЗ для МЛЮ, проте на фармацевтичному ринку Грузії присутні такі препарати українського виробництва як Левомеколь (мазь) виробництва ПАТ «Фармак» та ПАТ «Науково-виробничий центр "Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод"», мазь Метилурацил з мірамістином виробництва ПрАТ «Фармацевтична фірма "Дарниця"» та ін.

Щодо національного грузинського виробництва, то на ринку присутні такі ЛЗ як мазь Узнадзе-Мchedlishvili № 1 (антисептична та болетамувальна) та мазь Узнадзе-Мchedlishvili № 2 (антисептична), мазь Турманидзе (Turmanidze LTD), мазь Сальбесан (ООО «Аверси-Рационал») та ін. Ці засоби виробляють дрібні підприємства, які зосереджені на виготовленні вузького сегмента препаратів.

Франція входить у п'ятірку країн-лідерів за обсягом продаж цих ЛЗ та посідає другу позицію у світі. На фармацевтичному ринку Франції вітчизняним виробникам належить 32,81%, із яких лідерами є Biogran, S.A.S., Pierre Fabre Sante, Laboratoires Besins International, Laboratoire Arrow та ін.

ЛЗ для місцевого лікування опіків на французькому фармацевтичному ринку представляють 11 країн світу, з-поміж яких лідерами, як і на ринку України та Грузії, є Німеччина – 16,27%, Велика Британія – 11,62%, Швеція – 11,62%, Швейцарія – 9,30% (рис. 5).

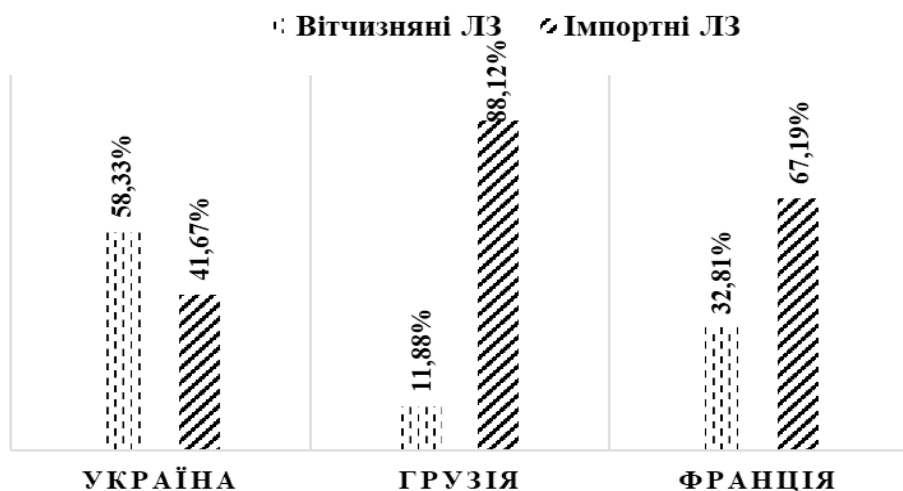


Рис. 5. Діаграма розподілу вітчизняних та імпортованих лікарських засобів для місцевого лікування опіків на досліджуваних ринках

Під час дослідження було встановлено, що як у Франції, так і в Грузії для місцевого лікування опікових травм використовують ЛЗ, аналогів яким в Україні немає.

Так, наприклад, у Франції зареєстровані такі ЛЗ як пластрин на бавовняній основі Betadine TULLE 10% (АФІ – повідон-йод), Bioxyol Patch (АФІ – титану діоксид, цинку оксид, цинку пероксид), патчі Emlapatch 5% (АФІ – лідокаїну гідрохлорид, прілокаїн). До складу 17,18% цих препаратів (патчі, креми та спреї) фармацевтичного ринку Франції входить лідокаїну гідрохлорид як АФІ. 18,75% ЛЗ займають препарати із декспантенолом, які випускають у формі спреїв, кремів та компресів. Також важливим є той факт, що ЛЗ із антибіотиками та кортикостероїдами відпускають з аптек лише за рецептом лікаря.

Згідно з інструкцією про застосування ЛЗ, ці препарати належать до безрецептурних ЛЗ та можуть використовуватись для лікування поверхневих та глибоких опіків (II–III ст.).

Найбільш ефективними і часто використовуваними препаратами в місцевій терапії опікових травм є антибіотики і антисептики (бетадин, етоній, препарати на основі високодисперсного колоїдного срібла, сульфадіазину срібла та ін.), також препарати, що стимулюють загоєння (усі ЛЗ із декспантенолом, Солкосерил, Актовегін тощо) та композиційні складки (Левомеколь та ін.). Тому в фармакотерапії опікових травм використовують поєднання антисептиків, анестетиків і препаратів, що стимулюють загоєння.



Дослідження доводять перспективу розширення асортименту існуючих ЛФ та створення нової групи вітчизняних оригінальних ЛЗ, які б стимулювали регенераторні процеси шкіри та покращували загоєння ран.

### Висновки

1. Проаналізовано фармацевтичні ринки ЛЗ для місцевого лікування опіків у трьох країнах. Встановлено, що станом на кінець 2018 року в Україні зареєстровано 105 ЛЗ, в Грузії – 101 ЛЗ, а у Франції – 64 препарати.

2. В усіх трьох країнах більшість препаратів для МЛО представлено м'якими лікарськими формами, зокрема в Україні – 67,58%, у Грузії – 84,16% та у Франції – 39,06%.

3. Визначено, що в Україні 58,33% від усіх ЛЗ для МЛО є препарати вітчизняного виробництва, проте у Грузії та Франції частка таких препаратів є суттєво меншою, а саме 11,88% та 32,81% відповідно.

4. Під час дослідження встановлено, що на фармацевтичних ринках Франції та Грузії зареєстровано ЛЗ у формі патчів та пластирів, які широко використовують у терапії опікових травм, аналогів яким в Україні немає, що є передумовою для розроблення цих лікарських форм вітчизняного виробництва.

### Список використаної літератури

1. *Kaushik D., Kamboj S., Kaushik P. et al.* Burn wound: Pathophysiology and its management by herbal plants // *Chron Young Sci.* – 2013. – V. 4, Is. 2. – P. 86–93. <https://doi.org/10.4103/2229-5186.115537>
2. *Powar R. S., Sudhir B. M., Prabhu M. D. et al.* Epidemiological study of pediatric burns at a tertiary care centre in South India // *Int. J. Community Med. Public Health.* – 2016. – V. 3. – P. 1242–1246. <https://doi.org/10.18203/2394-6040.ijcmph20161392>
3. *Vlasenko I. O., Davtian L. L.* Active pharmaceutical ingredients in dermatological medicines of Ukrainian pharmaceutical market // *Фармац. журн.* – 2019. – № 1. – С. 9–19. Режим доступу: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/pharmazh\\_2019\\_1\\_3](http://nbuv.gov.ua/UJRN/pharmazh_2019_1_3). <https://doi.org/10.32352/0367-3057.1.19.01>
4. Энциклопедия лекарств и товаров аптечного ассортимента [Електронний ресурс]. – Режим доступу: [http://www.rlsnet.ru/atc\\_tree.htm](http://www.rlsnet.ru/atc_tree.htm)
5. Centrum Informacji o Leku [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://leki-informacje.pl/rejestracje>
6. Онлайн аптека [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.aleleki.pl/>
7. Нормативно-директивні документи МОЗ України / Міністерство охорони здоров'я України [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://mozdocs.kiev.ua/>
8. Довідник «Компендіум» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://compendium.com.ua/>
9. Base de données publique des médicaments [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>
10. Онлайн аптека [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.aversi.ge>
11. Онлайн довідник [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.rational.ge/ka/medic/>

### References

1. *Kaushik D., Kamboj S., Kaushik P. et al.* Burn wound: Pathophysiology and its management by herbal plants // *Chron Young Sci.* – 2013. – V. 4, Is. 2. – P. 86–93. <https://doi.org/10.4103/2229-5186.115537>
2. *Powar R. S., Sudhir B. M., Prabhu M. D. et al.* Epidemiological study of pediatric burns at a tertiary care centre in South India // *Int. J. Community Med. Public Health.* – 2016. – V. 3. – P. 1242–1246. <https://doi.org/10.18203/2394-6040.ijcmph20161392>
3. *Vlasenko I. O., Davtian L. L.* Active pharmaceutical ingredients in dermatological medicines of Ukrainian pharmaceutical market // *Pharmac. zh.* – 2019. – № 1. – С. 9–19. Retrieved from: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/pharmazh\\_2019\\_1\\_3](http://nbuv.gov.ua/UJRN/pharmazh_2019_1_3). <https://doi.org/10.32352/0367-3057.1.19.01>
4. E'nciklopediya lekarstv i tovarov aptechnogo assortimenta [Encyclopedia of medicines and pharmacy products]. Retrieved from: [http://www.rlsnet.ru/atc\\_tree.htm](http://www.rlsnet.ru/atc_tree.htm)
5. Sait «Centrum Informacji o Leku». [leki-informacje.pl/rejestracje](http://leki-informacje.pl/rejestracje). Retrieved from: <http://leki-informacje.pl/rejestracje>
6. Onlayn apteka [Online pharmacy]. Retrieved from: <http://www.aleleki.pl/>
7. Ministry of Health of Ukraine. Normatyvno-dyrektyvni dokumenty MOZ Ukrainy. Retrieved from: <http://mozdocs.kiev.ua>
8. Dovidnyk «Kompendum». Retrieved from: <http://compendium.com.ua>
9. Base de données publique des médicaments [Public Drug Database]. Retrieved from: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>
10. Onlayn apteka. Retrieved from: <https://www.aversi.ge>
11. Onlayn dovidnyk. Retrieved from: <http://www.rational.ge/ka/medic/>

Надійшла до редакції 27 травня 2019 р.

Прийнято до друку 20 червня 2019 р.

Б. В. Вонс (<http://orcid.org/0000-0003-1276-0114>),  
М. Б. Чубка (<http://orcid.org/0000-0002-5666-5496>),  
Т. А. Грошовий (<http://orcid.org/0000-0002-6427-2158>),  
І. П. Стечишин (<http://orcid.org/0000-0002-5360-2780>)

*ДВНЗ «Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»*  
**ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ АСОРТИМЕНТУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ МІСЦЕВОГО  
ЛІКУВАННЯ ОПІКІВ НА НАЦІОНАЛЬНОМУ ТА ЗАКОРДОННИХ РИНКАХ**

**Ключові слова:** опіки, м'які лікарські засоби, аналіз фармацевтичного ринку  
**А Н О Т А Ц І Я**

Питання лікування опікових ран залишаються актуальними в сучасній медицині, оскільки опіки є одними з найпоширеніших видів травм та займають третє місце серед усіх видів травм мирного часу. Проблема лікування опікових травм визначається високою частотою їх виникнення, складністю і тривалістю лікування таких хворих, серйозними наслідками.

На сьогодні у світі зареєстрована велика кількість лікарських засобів для місцевого лікування опіків у вигляді різних форм (мазі, гелі, креми, аерозолі, розчини для зовнішнього застосування, пластирі), використовують також біологічні препарати.

Метою роботи стало проведення порівняльного аналізу асортименту зареєстрованих лікарських засобів для місцевого лікування опіків на національному ринку з препаратами цього сегменту ринку, зареєстрованими у Грузії, країні яка не є членом ЄС, та Франції, яка входить у п'ятірку країн-лідерів за експортом лікарських засобів та є членом ЄС, з метою визначення актуальності та доцільності розроблення нових вітчизняних лікарських засобів. Під час аналізу лікарських засобів, які зареєстровано на фармацевтичних ринках Франції та Грузії, більш детально розглянуто ті препарати, аналогів яким в Україні немає, здебільшого це патчі (пластирі).

Вивчення номенклатурного асортименту лікарських засобів проводили згідно з Державним реєстром лікарських засобів і Анатомо-терапевтично-хімічною класифікацією (Anatomical Therapeutic Chemical), як інформаційне джерело використано Компендіум, онлайн-довідники та інформацію онлайн-аптек.

Згідно з результатами проведених досліджень, станом на кінець 2018 року в Україні нараховується близько 105 лікарських засобів різної форми випуску, які безпосередньо використовують для місцевого лікування опіків. На фармацевтичних ринках Грузії та Франції кількість препаратів становить відповідно 101 та 64 лікарських засобів. В усіх трьох країнах більшість препаратів для місцевого лікування опіків представлено м'якими лікарськими формами, зокрема в Україні – 67,58%, у Грузії – 84,16% та у Франції – 39,06%. В Україні 58,33% від усіх лікарських засобів для місцевого лікування опіків є препарати вітчизняного виробництва, проте у Грузії та Франції частка таких препаратів є суттєво меншою, а саме 11,88% та 32,81% відповідно.

Проведений нами порівняльний аналіз довів, що на фармацевтичних ринках Франції та Грузії зареєстровано лікарські засоби у формі патчів та пластирів, які широко використовують у терапії опікових травм, аналогів яким в Україні немає.

Ці дослідження доводять перспективу розширення асортименту існуючих лікарських форм та створення нової групи оригінальних вітчизняних лікарських засобів, які б стимулювали регенераторні процеси шкіри та покращували загоєння ран.

Б. В. Вонс (<http://orcid.org/0000-0003-1276-0114>),  
М. Б. Чубка (<http://orcid.org/0000-0002-5666-5496>),  
Т. А. Грошовой (<http://orcid.org/0000-0002-6427-2158>),  
І. П. Стечишин (<http://orcid.org/0000-0002-5360-2780>)

*ГВУЗ «Тернопольский национальный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МЗ Украины»*  
**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ АССОРТИМЕНТА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ МЕСТНОГО  
ЛЕЧЕНИЯ ОЖОГОВ НА НАЦИОНАЛЬНОМ И ЗАРУБЕЖНЫХ РЫНКАХ**

**Ключевые слова:** ожоги, мягкие лекарственные средства, анализ фармацевтического рынка  
**А Н Н О Т А Ц И Я**

Вопросы лечения ожоговых ран остаются актуальными в современной медицине, поскольку ожоги являются одними из самых распространенных видов травм и занимают третье место среди всех видов травм мирного времени. Проблема лечения ожоговых травм определяется высокой частотой их возникновения, сложностью и длительностью лечения таких больных, серьезными последствиями.

Сегодня в мире зарегистрировано огромное количество лекарственных средств для местного лечения ожогов в виде различных форм (мази, гели, кремы, аэрозоли, растворы для наружного применения, пластири), используют также биологические препараты.

Целью работы стало проведение сравнительного анализа ассортимента зарегистрированных лекарственных средств для местного лечения ожогов на национальном рынке с препаратами этого сегмента рынка, зарегистрированными в Грузии, стране, которая не является членом ЕС, и Франции, которая входит в пятерку стран-лидеров по экспорту лекарственных средств и является членом ЕС, с целью определения актуальности и целесообразности разработки новых лекарственных средств. При анализе лекарственных средств, зарегистрированных на фармацевтических рынках Франции и Грузии, более по-

дробно рассмотрены те препараты, аналогов которым в Украине нет, в основном это патчи (пластыри).

Изучение номенклатурного ассортимента лекарственных средств проводили согласно Государственному реестру лекарственных средств и Анатомо-терапевтически-химической классификации (Anatomical Therapeutic Chemical), как информационный источник использовали Компендиум, онлайн-справочники и информацию онлайн-аптек.

Согласно результатам проведенных исследований, на конец 2018 года в Украине насчитывается около 105 лекарственных средств различной формы выпуска для местного лечения ожоговых травм. На фармацевтических рынках Грузии и Франции количество препаратов составляет соответственно 101 и 64 лекарственных средств. Во всех трех странах большинство препаратов для местного лечения ожогов представлены мягкими лекарственными формами, в частности в Украине – 67,58%, в Грузии – 84,16% и во Франции – 39,06% соответственно. В Украине 58,33% от всех лекарственных средств для местного лечения ожогов – препараты отечественного производства, однако в Грузии и Франции доля таких препаратов существенно меньше, а именно 11,88% и 32,81% соответственно.

Проведенный нами сравнительный анализ показал, что на фармацевтических рынках Франции и Грузии зарегистрированы лекарственные средства в форме патчей и пластырей, которые широко используют в терапии ожоговых травм, аналогов которым в Украине нет.

Исследования доказывают перспективу расширения ассортимента существующих лекарственных форм и создания новой группы оригинальных лекарственных средств, стимулирующих регенераторные процессы кожи и улучшающих заживления ран.

B. V. Vons (<http://orcid.org/0000-0003-1276-0114>),

M. B. Chubka (<http://orcid.org/0000-0002-5666-5496>),

T. A. Groshovyi (<http://orcid.org/0000-0002-6427-2158>),

I. P. Stechyshyn (<http://orcid.org/0000-0002-5360-2780>)

*Horbachevsky Ternopil National Medical University*

#### COMPARATIVE ANALYSIS OF MEDICATIONS FOR LOCAL TREATMENT OF BURNS ON NATIONAL AND FOREIGN MARKETS

**Key words:** burns, semisolid dosage forms, analysis of the pharmaceutical market

#### ABSTRACT

Burn wound treatment issues remain relevant in modern medicine, since burns are among the most common types of injuries and rank third among all types of injury in peacetime. The problem of treatment of burn injuries are determined by the high frequency of their occurrence, the complexity and duration of treatment of such patients, with serious consequences.

To date, in the world there are a large number of drugs for local treatment of burns in various forms (ointments, gels, creams, aerosols, solutions for external use, patches) and biological drugs are also used.

The aim of the work was to conduct a comparative analysis of the range of registered medicinal products for local treatment of burns on the national market, with preparations of this segment of the market, registered in Georgia and France. Georgia is a country, which is not a member of the European Union, and France is one of the five countries leading exporters of medicines and is a member of the European Union, in order to determine the relevance and feasibility of developing new drugs. In the analysis of drugs registered in the pharmaceutical markets of France and Georgia, those drugs that have no analogues in Ukraine, for the most part are patches (patches), considering in more detail.

The study of the nomenclature assortment of drugs carrying out in accordance with the State Register of drugs and the Anatomical-Therapeutic-Chemical Classification, as an information source was used Compendium, online-directories and online-pharmacy.

According to the results of the research conducted on the end of 2018, in Ukraine there are about 105 drugs, production in various forms that is directly used for local treatment of burns. In the pharmaceutical markets of Georgia and France, this amount of drugs is respectively 101 and 64 drugs. In all three countries, most medications for local treatment of burns presented in soft drugs, in particular, in Ukraine 67.58%, in Georgia 84.16% and in France 39.06%, respectively. In Ukraine, 58.33% of all drugs for local treatment of burns domestically produced, but in Georgia and France, the proportion of such drugs is significantly lower, namely 11.88% and 32.81% respectively.

The comparative analysis conducted by us proved that in the pharmaceutical markets of France and Georgia there were registered drugs in the form of patches that are widely used in the treatment of burn injuries, the analogues of which are absent in Ukraine.

These studies prove the prospect of expanding the range of existing ursus forms and creating a new group of original drugs that would stimulate regenerative skin processes and improve wound healing.

*Електронна адреса для листування з авторами: [bohdana.vons@gmail.com](mailto:bohdana.vons@gmail.com)*

*(Вонс Б. В.)*

**РОЗРОБЛЕННЯ СУЧАСНИХ ПІДХОДІВ ДО ФОРМУВАННЯ ЕКОЛОГІЧНОЇ ВІДПОВІДАЛЬНОСТІ АПТЕЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ ЗА НАЛЕЖНЕ ЗНИЩЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ****Ключові слова:** аптека, Належна аптечна практика, стандарти, фармацевтичні відходи, знешкодження лікарських засобівL. O. HALA (<http://orcid.org/0000-0002-0086-2706>)*Bogomolets National Medical University, Kyiv***DEVELOPMENT OF MODERN APPROACHES TO FORMING ECOLOGICAL RESPONSIBILITY OF PHARMACISTS FOR GOOD DISPOSAL OF MEDICINE****Key words:** pharmacy, Good Pharmacy Practice, standards, pharmaceutical waste, disposal of medicines

Останнім часом у суспільстві набувають важливості питання екологічної відповідальності, зокрема вживання заходів щодо запобігання шкоди навколишньому природному середовищу та пошук раціональних шляхів знешкодження відходів, що утворюються в процесі людської діяльності. За даними Державної екологічної інспекції України за 9 місяців 2018 р. загальна сума розрахованих збитків, що були заподіяні державі внаслідок порушення норм природоохоронного законодавства, становила понад 642 млн. грн., при цьому реальна сума штрафних санкцій, позовів та претензій – лише 76 млн. грн. [1, 2]. Розвиток фармацевтичного ринку, активна реклама, розширення спектра медичних і фармацевтичних послуг для населення призводять до щорічного зростання обсягів використання лікарських засобів (ЛЗ) та супутніх товарів, що, в свою чергу, веде до збільшення кількості фармацевтичних відходів у ґрунті, воді тощо. Важливість й актуальність для суспільства проблеми знешкодження ЛЗ, що з будь-яких причин не підлягають подальшому використанню населенням, передбачає необхідність розроблення національної системи управління процесом належної утилізації зазначеної групи небезпечних засобів. Аптечний заклад як суб'єкт фармацевтичного ринку відповідно до вимог Належної аптечної практики (НАП), що проголошена Спільною настановою Міжнародної фармацевтичної федерації (МФФ) та Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) «Належна аптечна практика: Стандарти якості аптечних послуг» (настанова з НАП) (2011 р.) [3], має забезпечити раціональне й ефективне знищення ЛЗ, що стали неякісними в процесі аптечного виробництва, зберігання чи роздрібною реалізації або тих ЛЗ, що за будь-яких причин не можуть бути використані населенням у подальшому. У зв'язку з цим, соціально важливим є розроблення сучасних підходів до поводження з відходами ЛЗ, що забезпечить функціонування належного механізму знешкодження фармацевтичних відходів на рівні кожного аптечного закладу.

Питання екологічної відповідальності та шляхи поводження з відходами, що утворюються внаслідок діяльності різних суб'єктів системи фармацевтичного забезпечення населення на рівні виробництва та просування ЛЗ по товаропровідній мережі розглядалися в наукових працях: Проскурової Я. О., Кубаревої І. В. [4], Громова Б. П., Пузанової І. П. [5, 6], Косяченка К. Л. [7], Сагайдак-Нікітюк Р. В., Голубцової К. К. [8], Вовк О. О., Бойченко М. С. [9] й ін. Зокрема, авторами було досліджено рівень обізнаності фахівців системи охорони здоров'я щодо екологічної небезпеки внаслідок неналежного знешкодження неякісних ЛЗ, напрями управління екологічними ризиками фармацевтичних підприємств, узагальнено систематизацію

фармацевтичних відходів тощо. З огляду на проведений аналіз зазначених наукових публікацій, у контексті впровадження стандартів НАП в Україні, потребують опрацювання підходи до організації ефективної діяльності саме аптечних працівників зі знешкодження ЛЗ на етапі надання фармацевтичної допомоги та послуги.

**Метою** нашого дослідження стало розроблення сучасних підходів до формування екологічної відповідальності фахівців за належне знищення ЛЗ на етапі надання населенню фармацевтичної допомоги та послуги за умов посилення соціального навантаження на аптечні заклади в суспільстві.

### **Матеріали та методи дослідження**

Об'єктами дослідження стали дані спеціальної літератури, а також нормативно-правові акти, що регулюють процеси знищення ЛЗ, які не можуть бути використані населенням за будь-яких причин, у країнах Європейського Союзу (ЄС) та в Україні. Використано методи – аналітико-порівняльний, системний, логічний, моделювання й узагальнення.

### **Результати дослідження та обговорення**

Серед ключових ролей, які задекларовано настановою з НАП (МФФ/ВООЗ, 2011), що рекомендована наказом Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України від 30. 05. 2013 р. № 455 до застосування як інформаційне джерело у разі розроблення національних стандартів НАП, розглядається діяльність фахівців аптечних закладів щодо забезпечення обігу ЛЗ під час роздрібною реалізації. Ця роль передбачає, зокрема, виконання вимог «Функції Е: Утилізація лікарських препаратів і медичних виробів», стосовно якої пропонується визначити мінімальні національні стандарти для таких напрямів практичної діяльності як:

- здійснення регулярного моніторингу термінів придатності ЛЗ із подальшим вилученням протермінованих препаратів;
- забезпечення умов для окремого зберігання вилучених ліків для запобігання їх поширенню;
- застосування ефективного способу знищення фармацевтичних відходів та захоування громадськості повертати непотрібні ЛЗ до аптеки;
- забезпечення відвідувачів аптеки інформацією щодо методів безпечного знешкодження ЛЗ, які не підлягають подальшому використанню [3, 10].

На першому етапі наших досліджень було проведено аналіз підходів, що існують у різних країнах ЄС з приводу організації діяльності аптек як складових функціонування загальної системи знищення фармацевтичних відходів, зокрема ЛЗ. Нами встановлено, що з кожним роком, на фоні посилення соціального навантаження на аптечні заклади, що є об'єктивним процесом у країнах ЄС, аптечні заклади все частіше сприймаються як активні, з функціональної точки зору, складові у вищезазначеній системі знищення фармацевтичних відходів на кінцевому етапі просування ліків по товаропровідній мережі. Директива 2004/27/ЄС стосовно ЛЗ для людини декларує обов'язком держав-членів запровадження схем збору невикористаних населенням ЛЗ. При цьому в кожній країні окреслені свої підходи щодо організації діяльності аптечних закладів у вищенаведеному напрямі. Так, нами встановлено значні відмінності у функціонуванні систем збору та знешкодження фармацевтичних відходів, у т. ч. ЛЗ, у країнах ЄС [11–25]. Узагальнені результати досліджень наведено в таблиці. Для прикладу можна взяти такі країни як Франція та Німеччина, які мають протилежні підходи до організації діяльності аптечних працівників у загальній системі знищення фармацевтичних відходів. Більш детально зупинимось на розгляді зазначеного питання.

У Франції аптеки з 2007 р. зобов'язані приймати ЛЗ, які не підлягають подальшому використанню, про що нагадують споживачам на дисплеї у торговій залі. Не-



комерційне об'єднання представників фармацевтичних професій «Cyclamed», окрім збору та забезпечення ліквідації невикористаних ЛЗ, проводить інформаційно-просвітницькі та комунікаційні заходи з громадськістю, медичними працівниками та зацікавленими сторонами з охорони довкілля (телевізійна кампанія для зміни поведінки громадян; 3D-символи «Препарати корисні, не робіть їх шкідливими»; веб-сайт для широкої громадськості та зі спеціальним доступом для фахівців галузі охорони здоров'я; інформування через соціальні мережі; інформаційні бюлетені – до 25 000 примірників для представників фармацевтичних професій; плакати та листівки для широкої громадськості) [24, 25].

Т а б л и ц я

**Аптека як складова системи знищення фармацевтичних відходів  
у країнах ЄС відповідно до вимог НАП**

Країна ЄС	Організації, що здійснюють або опікуються збором, зберіганням, знищенням ЛЗ на різних рівнях у системі фармацевтичного забезпечення населення	
	Аптечні заклади (нормативно-правовий акт)	Макрорівень (джерело фінансування відповідних заходів)
Австрія	Австрійська аптечна палата (Перелік послуг, що надаються аптекою)	Переробна компанія Reclay Österreich GmbH у співпраці з оптовою фармацевтичною компанією Kwizda Pharmahandel GmbH (за кошти Reclay Österreich GmbH, аптек)
Бельгія	Бельгійська асоціація аптек (Керівництво з Належної офіційної фармацевтичної практики, 2009)	Національна система збору та утилізації побутових фармацевтичних відходів (у рамках партнерства фармацевтичних організацій та регіональних агентств з охорони навколишнього середовища, за кошти оптових фармацевтичних компаній, виробників та аптек)
Велико-британія	Національна служба охорони здоров'я (Постачання, зберігання та безпечне видалення ЛЗ, 2017); Департамент охорони здоров'я та соціального захисту (Технічний меморандум 07-01: Безпечне управління відходами охорони здоров'я, 2013)	Національна служба охорони здоров'я (за кошти місцевих органів влади)
Ірландія	Фармацевтичне товариство Ірландії (Рекомендації щодо утилізації ЛЗ для роздрібного аптечного бізнесу, 2017)	Виконавча служба охорони здоров'я (за кошти місцевих органів влади); переробні компанії за домовленістю (за кошти аптек)
Іспанія	Генеральна фармацевтична рада Іспанії (Належна аптечна практика в громадських аптеках Іспанії, 2013; Управління відходами ЛЗ, термін придатності яких закінчився, та повернення їх з громадських аптек, 2016)	Некомерційна організація «Sigre» (за кошти виробників фармацевтичної продукції та компаній, що займаються оптовою реалізацією ЛЗ)
Люксембург	Синдикат фармацевтів Люксембургу (Директива 2004/27/ЄС)	Організація SuperDrecksKëscht у структурі Міністерства стабільного розвитку та інфраструктури (за кошти уряду країни)
Німеччина	Федеральний союз німецьких фармацевтичних асоціацій (Інформаційний бюлетень, 2018)	Федеральне міністерство освіти та наукових досліджень; Федеральне міністерство охорони здоров'я (за державні кошти)
Португалія	Національна асоціація аптек (Належна фармацевтична практика для громадських аптек, 2009)	Некомерційне товариство Valormed (за кошти фармацевтичної промисловості, дистриб'юторів, аптек) у рамках національної системи збору невикористаних ЛЗ
Франція	Національний орден фармацевтів (Кодекс охорони здоров'я, 2008)	Некомерційне об'єднання представників фармацевтичних професій «Cyclamed» (за кошти аптек)

У Німеччині, зважаючи на відсутність єдиного порядку утилізації ЛЗ, на сайті «Знищення ліків має бути правильним» Федерального міністерства освіти та наукових досліджень можна отримати таку інформацію: адреси муніципальних управлінь поводження з відходами, шляхи утилізації ЛЗ, можливі негативні наслідки для навколишнього середовища [22]. Стосовно участі аптек – збір ЛЗ може здійснюватися на добровільній основі, про що повідомляється на інтернет-ресурсах таких закладів. Із метою заохочення населення до відповідального поводження з ліками, з травня 2018 р. в Німеччині за підтримки Федерального міністерства з охорони навколишнього середовища стартував пілотний проект по роботі системи утилізації непотрібних та протермінованих ЛЗ (м. Лейпціг). Це автомати-бокси в аптеках, обладнані захисним клапаном. У разі здачі ЛЗ через такий пристрій споживач отримує талон на знижку в магазинах, що приймають участь у проекті [23].

Спираючись на результати проведених теоретичних досліджень, можна зробити такий висновок. У більшості країн ЄС аптечні заклади постають як активні учасники функціонування загальної системи знищення фармацевтичних відходів, зокрема ЛЗ, як специфічної товарної групи в асортименті. Так, аптечні працівники безпосередньо здійснюють прийом від населення ЛЗ, які ним не використовуються або закінчився термін придатності, а також тари з під них для подальшої утилізації. Однак у тих країнах, де відповідальність зі збору ЛЗ покладається лише на аптеки, спеціалісти не завжди надають таку послугу у зв'язку з додатковими фінансовими затратами. Ефективніше механізми збору й знешкодження ЛЗ працюють за умов фінансового покриття фармацевтичною промисловістю й оптовими фармацевтичними компаніями витрат, направлених на попередження екологічних наслідків та проведення серед населення й фахівців системи охорони здоров'я відповідної просвітницької діяльності.

Наукове осмислення важливості участі аптек у системі централізованого збору ЛЗ, які не можуть бути з будь-яких причин використані населенням у подальшому, на фоні посилення соціальної ролі фахівців фармації в суспільстві щодо виховання у населення сучасних стереотипів поведінки, які відповідають принципам «зеленої фармації» (відповідальне самолікування для зменшення кількості невикористаних ліків; підвищення рівня обізнаності громадськості щодо потенційних небезпечних наслідків тощо), потребує ефективної реалізації відповідних науково-прикладних підходів. Одним зі шляхів вирішення зазначеної проблеми є розроблення та впровадження національних стандартів НАП із питань поводження з ЛЗ, які з будь-яких причин не підлягають подальшому використанню. На підставі аналізу змісту настанови з НАП, національних керівництв з НАП країн, що досліджувалися, діючих нормативно-правових актів України, які регулюють окремі питання з означеного кола проблем, та з урахуванням особливостей функціонування вітчизняних аптечних закладів у системі фармацевтичного забезпечення населення, нами запропоновано проект стандарту НАП «Участь фармацевтичних працівників у знешкодженні ЛЗ» [3, 10, 13, 14, 16, 19, 20, 24]. Зазначений проект складається з таких складових, а саме – назви стандарту, умовних позначень, що будуть використовуватися, вступу, переліку термінів та їх визначень, сфери застосування стандарту, вимог до фармацевтичної діяльності, бібліографічних ресурсів тощо.

## **Проект національного стандарту**

### **«Участь фармацевтичних працівників у знешкодженні лікарських засобів»**

#### **Умовні позначення:**

ЛЗ – лікарський засіб

МОЗ – Міністерство охорони здоров'я

**Вступ:** Попередження негативного впливу на здоров'я людини та навколишнє природне середовище ЛЗ, що з будь-яких причин не підлягають подальшому використанню, є одним із напрямів діяльності аптекних закладів, враховуючи соціальну відповідальність фармацевтичної справи. В аптеці товарні запаси (ЛЗ) мають зберігатися в належних умовах відповідно до нормативно-правової документації та інструкцій для медичного застосування, з обов'язковим моніторингом термінів їх придатності для виключення, у разі необхідності, таких препаратів з обігу. Цей стандарт розроблено з метою:

- визначення алгоритму моніторингу термінів придатності ЛЗ для завчасного попередження зростання кількості фармацевтичних відходів;
- встановлення вимог до порядку поводження в аптеці з ЛЗ, що не підлягають подальшому використанню;
- проведення просвітницької роботи серед населення з питань раціонального придбання, правильного зберігання та подальшого знешкодження ліків.

#### **Терміни та визначення:**

Фармацевтичні відходи – ЛЗ та супутні товари, які надійшли до аптеки по легальним каналам збуту, але які внаслідок будь-яких причин втратили свою відповідність вимогам нормативної документації та споживацьким характеристикам, а також ЛЗ або їх упаковка, що повернуті споживачами до аптеки з метою їх знешкодження відповідно до принципів «зеленої фармації», і будь-які речовини, матеріали й предмети, що утворилися в процесі виготовлення ліків в умовах аптеки, які можуть створити небезпеку для навколишнього природного середовища, життя і здоров'я людини.

ЛЗ, що не підлягають подальшому використанню, – неякісні ЛЗ, включаючи ті, термін придатності яких минув; незареєстровані ЛЗ, окрім випадків, передбачених чинним законодавством України; фальсифіковані ЛЗ.

Неякісні ЛЗ – ЛЗ, якість яких не відповідає вимогам нормативних документів, ЛЗ, які зазнали механічного, хімічного, фізичного, біологічного або іншого впливу, що унеможливило їх подальше використання, а також ЛЗ із терміном придатності, що минув.

Термін придатності ЛЗ – час, протягом якого ЛЗ не втрачає своєї якості за умови зберігання відповідно до вимог нормативно-технічної документації.

Знешкодження відходів ЛЗ – зменшення чи усунення небезпечності відходів ЛЗ шляхом механічного, фізико-хімічного чи біологічного оброблення відповідно до діючих норм і вимог.

Утилізація відходів ЛЗ – використання відходів ЛЗ як вторинних матеріальних чи енергетичних ресурсів для зменшення накопичення відходів, які негативно впливають на стан навколишнього природного середовища й здоров'я людей.

#### **Сфера застосування стандарту:**

- поширюється на процес виявлення, збору, тимчасового зберігання та знешкодження ЛЗ, що не підлягають подальшому використанню, в аптекних закладах усіх форм власності та форм господарювання.

**Вимоги до фармацевтичної діяльності:**

Вимоги / Індикатори	Контроль виконання*
<b>Вимога 1:</b> в аптечному закладі виконується процедура поводження з ЛЗ, що не підлягають подальшому використанню	
1. у договорах на постачання товару передбачена можливість повернення неякісних, незареєстрованих та фальсифікованих ЛЗ	
2. визначена відповідальна особа за виконання процедури поводження з ЛЗ, що не підлягають подальшому використанню	
3. наявна задокументована система моніторингу дат закінчення термінів придатності, вилучення в разі потреби та порядку подальших дій з такими препаратами	
4. наявний договір з суб'єктом господарювання, що має ліцензію на провадження діяльності з поводження з небезпечними відходами	
5. відповідальна особа оформляє акт про наявність ЛЗ, що не підлягають подальшому використанню, та подає до органу державного контролю за місцем провадження діяльності інформацію про передачу таких ЛЗ на утилізацію або знешкодження	
6. відповідальна особа співпрацює з підприємством, що буде проводити знешкодження чи утилізацію фармацевтичних відходів, обсяги проведених робіт реєструються у відповідному журналі	
<b>Вимога 2:</b> провізор (фармацевт) бере участь у моніторингу термінів придатності ЛЗ для забезпечення їх своєчасної реалізації або вилучення неякісних препаратів	
1. забезпечує належні умови зберігання ЛЗ, аби запобігти їх псуванню	
2. організує розташування ЛЗ у місцях зберігання таким чином, щоб ліки з меншим терміном придатності реалізовувалися в першу чергу	
3. періодично перевіряє терміни придатності ЛЗ згідно з системою моніторингу дат закінчення термінів придатності	
4. при закінченні терміну придатності вилучає препарат із місця реалізації для окремого зберігання	
5. вилучений препарат переноситься в окремо обладнану зону (шафа/поліція), яка має позначку «Карантин», фахівець інформує відповідальну особу	
<b>Вимога 3:</b> провізор (фармацевт) бере участь у підвищенні рівня обізнаності населення щодо поводження з фармацевтичними відходами	
1. проводить роз'яснювальну роботу серед відвідувачів аптеки щодо безпеки для здоров'я людини і навколишнього середовища фармацевтичних відходів	
2. надає поради щодо раціонального формування домашніх аптечок та забезпечення належних умов зберігання для запобігання накопиченню неякісних ЛЗ	
3. надає споживачам аптеки відповідну інформацію щодо можливостей знешкодження в домашніх умовах протермінованих чи непотрібних їм ЛЗ	

Примітки:

\* можливі варіанти оцінки (контролю) дотримання вимог індикатору:

а) так / ні / даний критерій не передбачено функціональними обов'язками;

б) кількісні показники (кількість проведених перевірок; загальна кількість вилучених препаратів; кількість звернень з питань знищення ЛЗ тощо).

**Бібліографічні ресурси:**

Офіційний веб-портал Верховної Ради України – <http://www.rada.gov.ua>:

– наказ МОЗ України від 24. 04. 2015 № 242 «Про затвердження Правил утилізації та знищення лікарських засобів»;

– наказ МОЗ України від 29. 09. 2014 № 677 «Про затвердження Порядку контролю якості лікарських засобів під час оптової та роздрібної торгівлі»;

Офіційний веб-портал Міністерства екології та природних ресурсів України – <https://menr.gov.ua>

Таким чином, використання розробленого проекту стандарту НАП дасть змогу у перспективі запровадити комплекс заходів з організації національної моделі ефективного поводження з ЛЗ, які за будь-яких причин не підлягають подальшому використанню, за умов посилення ролі аптек як закладів охорони здоров'я в суспільстві, зокрема екологічної відповідальності фармацевтичних працівників.

## Висновки

1. Проведено аналіз організації збору, тимчасового зберігання та знешкодження ЛЗ, що не підлягають подальшому використанню, у країнах ЄС. Доведено, що аптеки в зазначеному процесі відіграють активну роль, особливо в інформаційному напрямі з метою підвищення екологічної свідомості населення щодо поводження з фармацевтичними відходами.

2. На підставі наукового осмислення матеріалів настанови з НАП МФФ/ВООЗ, національних керівництв із НАП країн ЄС та аналізу проблем знищення фармацевтичних відходів в Україні за умов посилення соціального навантаження на аптеки запропоновано проект національного стандарту НАП «Участь фармацевтичних працівників у знешкодженні ЛЗ».

3. Дотримання вимог запропонованого стандарту сприятиме формуванню екологічної відповідальності аптечних працівників і населення в цілому та дасть змогу зменшити негативний вплив ЛЗ, що не підлягають подальшому використанню, на стан навколишнього природного середовища та здоров'я людей.

4. Результати проведених досліджень можуть бути використані під час формування сучасної нормативно-правової бази в Україні, що регулює питання знешкодження фармацевтичних відходів. Наприклад, на шляху організації ефективної праці з прийому аптеками від населення непотрібних і протермінованих ЛЗ із метою запобігання їх неконтрольованого надходження в навколишнє середовище, подальшої їх передачі відповідним структурам, що мають ліцензії на здійснення операцій у сфері поводження з небезпечними відходами та врегулювання фінансових витрат на знищення таких ЛЗ.

## Список використаної літератури

1. Екологічна відповідальність: досвід ЄС та можливості для України. Аналітичний документ. – Ресурсно-аналітичний центр «Суспільство і довкілля», 2018. – 42 с. URL: <http://www.rac.org.ua/priorities/environmental-dimension-of-european-integration/eld-directive>

2. Державна екологічна інспекція України, 2018. URL: <http://oldversion.dei.gov.ua/menyu-3/2011-12-19-07-30-27/2018-07-20-13-46-10/4769-rezultati-zdiysnennya-derzhavnogo-naglyadu-kontrolyu-za-9-misyatsiv-2018-roku.html>

3. Joint FIP/WHO guidelines on good pharmacy practice: standards for quality of pharmacy services. WHO Technical Report Series, N 961, 2011, Annex 8. URL: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18676en/s18676en.pdf>

4. Проскурова Я. О., Кубарева І. В., Євсєєва Л. В. та ін. Дослідження рівня обізнаності фахівців галузі охорони здоров'я щодо проблем утилізації непридатних лікарських засобів // Соціальна фармація в охороні здоров'я. – 2018. – Т. 4, № 3. – С. 3–11. <https://doi.org/10.24959/sphhej.18.122>

5. Громовик Б. П., Пузанова І. П. Дієва система збору від населення непридатних лікарських засобів як належна основа зменшення ризиків при утилізації і знешкодженні фармацевтичних відходів // Ліки України. – 2016. – № 3. – С. 70–74.

6. Puzanova I., Lozynskyi A., Lesyk L. et al. Recycling of expired paracetamol-containing drugs as source of useful reagents for an organic synthesis // J. Appl. Pharm. Sci. – 2019. – V. 9 (02). – P. 52–56. <https://doi.org/10.7324/JAPS.2019.90207>

7. Косяченко К. Питання утилізації ліків залишається відкритим // Фармацевт Практик. – 2015. – № 9. – С. 10–12.

8. Сагайдак-Нікітюк Р. В., Голубцова К. К. Теоретичні засади управління екологічними ризиками фармацевтичних підприємств // Sci. J. «ScienceRise». – 2016. – № 4. – С. 42–47. <https://doi.org/10.15587/2313-8416.2016.59255>



9. Вовк О. О., Бойченко М. С. Причинно-наслідковий аналіз стану екологічної безпеки під час виробництва та використання фармацевтичної продукції // Наукоємні технології. – 2017. – № 1. – С. 71–77. <https://doi.org/10.18372/2310-5461.33.11562>

10. Нормативно-правова база України. URL: <http://rada.gov.ua>

11. Directive 2004/27/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 amending Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use. URL: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?qid=1546376239124&uri=CELEX:32004L0027>

12. Österreichweites Rücknahmesystem für Altmedikamente geht an den Start. URL: [http://www.konsumentenfragen.at/konsumentenfragen/Mein\\_Alltag/Aktuelles/Qesterreichweites\\_Ruecknahmesystem\\_fuer\\_Altmedikamente\\_geht\\_an\\_den\\_Start](http://www.konsumentenfragen.at/konsumentenfragen/Mein_Alltag/Aktuelles/Qesterreichweites_Ruecknahmesystem_fuer_Altmedikamente_geht_an_den_Start).

13. Supply, Storage and Safe Disposal of Medicines Policy, 2017. URL: <https://www.bcpft.nhs.uk/about-us/our-policies-and-procedures/m/981-medicines-supply-storage-disposal/file>

14. Environment and sustainability. Health Technical Memorandum 07-01: Safe management of healthcare waste, 2013. URL: [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/167976/HTM\\_07-01\\_Final.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/167976/HTM_07-01_Final.pdf)

15. Схемы сбора неиспользованных фармацевтических препаратов, образующихся у населения. URL: <https://ecoidea.by/ru/download/file/fid/1856>

16. Guidelines on the Disposal of Medicinal Products for a Retail Pharmacy Business, Pharmaceutical Society of Ireland, 2017. URL: [http://www.thepsi.ie/Libraries/Folder\\_Pharmacy\\_Practice\\_Guidance/01\\_5\\_Disposal\\_of\\_Medicinal\\_Products\\_for\\_Retail.sflb.ashx](http://www.thepsi.ie/Libraries/Folder_Pharmacy_Practice_Guidance/01_5_Disposal_of_Medicinal_Products_for_Retail.sflb.ashx)

17. Murphy N. Disposal of Unused Medicines: What You Should Know. URL: <https://www.initial.ie/blog/disposal-of-unused-medicines>

18. El Punto SIGRE de su farmacia. URL: <https://www.sigre.es/farmacias/punto-sigre>

19. Good Pharmacy Practice in Spanish Community Pharmacy, 2013. URL: <https://ru.scribd.com/document/253627756/Buenas-Practicas-Ingles>

20. Medicines Waste Management, Expiry Dates and Returns from the Community Pharmacy, 2016. URL: <https://www.portalfarma.com/Ciudadanos/ipmedicamentos/sigre/Documents/BBPP-09-ENG-Gestion-Residuos.pdf>

21. SuperDrecksKëscht. Jahresbericht/Nachhaltigkeitsbericht, 2017. URL: <http://docplayer.org/78294590-Jahresbericht-nachhaltigkeitsbericht.html>

22. Arzneimittel-Entsorgung richtig gemacht! URL: <http://www.arzneimittelentsorgung.de>

23. Alte Medikamente richtig entsorgen mit medibinee. URL: <https://www.gelsenwasser-blog.de/alte-medikamente-richtig-entsorgen-2>

24. L'Ordre National des Pharmaciens. URL: <http://www.ordre.pharmaciens.fr>

25. Le réseau Cyclamed. URL: <https://www.cyclamed.org/association>

## References

1. Ekolohichna vidpovidalnist: dosvid YeS ta mozhlyvosti dlia Ukrainy. Analitychnyi dokument. – Resursno-analitychnyi tsentr «Suspilstvo i dovkillia», 2018. – 42 s. URL: <http://www.rac.org.ua/priorities/environmental-dimension-of-european-integration/eld-directive>

2. Derzhavna ekolohichna inspektsiia Ukrainy, 2018. URL: <http://oldversion.dei.gov.ua/menyu-3/2011-12-19-07-30-27/2018-07-20-13-46-10/4769-rezultati-zdijsnennya-derzhavnogo-naglyadu-kontrolyu-za-9-misyatsiv-2018-roku.html>

3. Joint FIP/WHO guidelines on good pharmacy practice: standards for quality of pharmacy services. WHO Technical Report Series, N 961, 2011, Annex 8. URL: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18676en/s18676en.pdf>

4. Proskurova Ya. O., Kubarieva I. V., Yevsieieva L. V. ta in. Doslidzhennia rivnia obiznanosti fakhivtsiv haluzi okhorony zdorovia shchodo problem utylizatsii neprydatnykh likarskykh zasobiv // Sotsialna farmatsiia v okhoroni zdorovia. – 2018. – T. 4, № 3. – S. 3–11. <https://doi.org/10.24959/sphhcj.18.122>

5. Hromovyk B. P., Puzanova I. P. Diieva systema zboru vid naselennia neprydatnykh likarskykh zasobiv yak nalezhna osnova zmenshennia ryzykiv pry utylizatsii i zneshkodzhenni farmatsevychnykh vidkhodiv // Liky Ukrainy. – 2016. – № 3. – S. 70–74.

6. Puzanova I., Lozynskyi A., Lesyk L. et al. Recycling of expired paracetamol-containing drugs as source of useful reagents for an organic synthesis // J. Appl. Pharm. Sci. – 2019. – V. 9. – P. 52–56. <https://doi.org/10.7324/JAPS.2019.90207>

7. Kosiachenko K. Pytannia utylizatsii likiv zalyshaietsia vidkryty // Farmatsevt Praktyk. – 2015. – № 9. – S. 10–12.

8. Sahaidak-Nikitiuk R. V., Holubtsova K. K. Teoretychni zasady upravlinnia ekolohichnymy ryzykamy farmatsevychnykh pidpriemstv // Sci. J. «ScienceRise». – 2016. – № 4. – S. 42–47. <https://doi.org/10.15587/2313-8416.2016.59255>

9. Vovk O. O., Boichenko M. S. Prychynno-naslidkovyi analiz stanu ekolohichnoi bezpeky pid chas vyrobnytstva ta vykorystannia farmatsevtichnoi produktsii // Naukoiemni tekhnolohii. – 2017. – № 1. – S. 71–77. <https://doi.org/10.18372/2310-5461.33.11562>
10. Normatyvno-pravova baza Ukrainy. URL: <http://rada.gov.ua>
11. Directive 2004/27/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 amending Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use. URL: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?qid=1546376239124&uri=CELEX:32004L0027>
12. Österreichweites Rücknahmesystem für Altmedikamente geht an den Start. URL: [http://www.konsumentenfragen.at/konsumentenfragen/Mein\\_Alltag/Aktuelles/Qesterreichweites\\_Ruecknahmesystem\\_fuer\\_Altmedikamente\\_geht\\_an\\_den\\_Start](http://www.konsumentenfragen.at/konsumentenfragen/Mein_Alltag/Aktuelles/Qesterreichweites_Ruecknahmesystem_fuer_Altmedikamente_geht_an_den_Start)
13. Supply, Storage and Safe Disposal of Medicines Policy, 2017. URL: <https://www.bcpft.nhs.uk/about-us/our-policies-and-procedures/m/981-medicines-supply-storage-disposal/file>
14. Environment and sustainability. Health Technical Memorandum 07-01: Safe management of healthcare waste, 2013. URL: [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/167976/HTM\\_07-01\\_Final.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/167976/HTM_07-01_Final.pdf)
15. Shemyi sbora neispolzovannykh farmatsevticheskikh preparatov, obrazuyuschihsya u naseleniya. URL: <https://ecoidea.by/ru/download/file/fid/1856>
16. Guidelines on the Disposal of Medicinal Products for a Retail Pharmacy Business, Pharmaceutical Society of Ireland, 2017. URL: [http://www.thepsi.ie/Libraries/Folder\\_Pharmacy\\_Practice\\_Guidance/01\\_5\\_Disposal\\_of\\_Medicinal\\_Products\\_for\\_Retail.sflb.ashx](http://www.thepsi.ie/Libraries/Folder_Pharmacy_Practice_Guidance/01_5_Disposal_of_Medicinal_Products_for_Retail.sflb.ashx)
17. Murphy N. Disposal of Unused Medicines: What You Should Know. URL: <https://www.initial.ie/blog/disposal-of-unused-medicines>
18. El Punto SIGRE de su farmacia. URL: <https://www.sigre.es/farmacias/punto-sigre>
19. Good Pharmacy Practice in Spanish Community Pharmacy, 2013. URL: <https://ru.scribd.com/document/253627756/Buenas-Practicas-Ingles>
20. Medicines Waste Management, Expiry Dates and Returns from the Community Pharmacy, 2016. URL: <https://www.portalfarma.com/Ciudadanos/ipmedicamentos/sigre/Documents/BBPP-09-ENG-Gestion-Residuos.pdf>
21. SuperDrecksKëscht. Jahresbericht / Nachhaltigkeitsbericht, 2017. URL: <http://docplayer.org/78294590-Jahresbericht-nachhaltigkeitsbericht.html>
22. Arzneimittel-Entsorgung richtig gemacht! URL: <http://www.arzneimittelentsorgung.de>
23. Alte Medikamente richtig entsorgen mit medibinee. URL: <https://www.gelsenwasser-blog.de/alte-medikamente-richtig-entsorgen-2>
24. L'Ordre National des Pharmaciens. URL: <http://www.ordre.pharmaciens.fr>
25. Le réseau Cyclamed. URL: <https://www.cyclamed.org/association>

Надійшла до редакції 7 травня 2019 р.

Прийнято до друку 20 травня 2019 р.

Л. О. Гала (<http://orcid.org/0000-0002-0086-2706>)

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

## РОЗРОБЛЕННЯ СУЧАСНИХ ПІДХОДІВ ДО ФОРМУВАННЯ ЕКОЛОГІЧНОЇ ВІДПОВІДАЛЬНОСТІ АПТЕЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ ЗА НАЛЕЖНЕ ЗНИЩЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

**Ключові слова:** аптека, Належна аптечна практика, стандарти, фармацевтичні відходи, знешкодження лікарських засобів

### А Н О Т А Ц І Я

Розширення спектра медичних і фармацевтичних послуг призводить до щорічного зростання обсягів використання лікарських засобів і, як наслідок, збільшення кількості фармацевтичних відходів. Аптечний заклад відповідно до вимог Належної аптечної практики має забезпечити ефективне знищення ліків, що стали неякісними в процесі аптечного виробництва, зберігання чи роздрібної реалізації або не використані населенням. У зв'язку з цим соціально важливим є забезпечення належного поводження з відходами ліків на рівні аптечного закладу.

Метою дослідження стало розроблення сучасних підходів до формування екологічної відповідальності фахівців за належне знищення лікарських засобів на етапі надання фармацевтичної допомоги населенню.

Об'єктами дослідження стали дані спеціальної літератури та нормативно-правові акти з питань знищення ліків у країнах Європейського Союзу та в Україні. Використано методи – аналітико-порівняльний, системний, логічний, моделювання й узагальнення.

На підставі аналізу організації діяльності аптек як складових функціонування загальної системи знищення фармацевтичних відходів, у т. ч. лікарських засобів, у різних країнах Європейського Союзу встановлено, що в більшості з них аптечні заклади – активні учасники зазначеного процесу. Виявлено

значні відмінності у підходах до організації збору та знешкодження фармацевтичних відходів у різних країнах. При цьому найефективніше зазначені заходи реалізуються аптеками за умов фінансового покриття фармацевтичною промисловістю й оптовими фармацевтичними компаніями витрат на попередження екологічних наслідків та проведення просвітницької діяльності. За результатами систематизації матеріалу запропоновано для впровадження проект національного стандарту Належної аптечної практики «Участь фармацевтичних працівників у знешкодженні лікарських засобів» як один зі шляхів вирішення зазначеної проблеми.

Проведений аналіз сучасних підходів до організації поводження з фармацевтичними відходами в країнах Європейського Союзу свідчить про активну участь аптек у вказаному процесі. Особливе значення при цьому приділяється проведенню інформаційної роботи з метою підвищення екологічної свідомості населення, що дасть змогу зменшити вплив відходів лікарських засобів на стан навколишнього природного середовища.

Л. А. Гала (<http://orcid.org/0000-0002-0086-2706>)

*Національний медичний університет імені А. А. Богомольця, г. Київ*

#### РАЗРАБОТКА СОВРЕМЕННЫХ ПОДХОДОВ К ФОРМИРОВАНИЮ ЭКОЛОГИЧЕСКОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТИ АПТЕЧНЫХ РАБОТНИКОВ ЗА НАДЛЕЖАЩЕЕ УНИЧТОЖЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

**Ключевые слова:** аптека, Надлежащая аптечная практика, стандарты, фармацевтические отходы, обезвреживание лекарственных средств

#### А Н Н О Т А Ц И Я

Расширение спектра медицинских и фармацевтических услуг приводит к ежегодному росту объемов использования лекарственных средств и, как следствие, увеличению количества фармацевтических отходов. Аптечное учреждение в соответствии с требованиями Надлежащей аптечной практики должно обеспечить эффективное уничтожение лекарств, которые стали некачественными в процессе аптечного производства, хранения, розничной реализации или не использованы населением. В связи с этим социально важным является обеспечение надлежащего обращения с отходами лекарств на уровне аптечного учреждения.

Целью исследования стала разработка современных подходов к формированию экологической ответственности специалистов за надлежащее уничтожение лекарственных средств на этапе оказания фармацевтической помощи населению.

Объектами исследования стали данные специальной литературы и нормативно-правовые акты по вопросам уничтожения лекарств в странах Европейского Союза и в Украине. Используются методы – аналитико-сравнительный, системный, логический, моделирования и обобщения.

На основании анализа организации деятельности аптек как составляющих функционирования общей системы уничтожения фармацевтических отходов, в т. ч. лекарственных средств, в разных странах Европейского Союза установлено, что в большинстве из них аптечные учреждения – активные участники указанного процесса. Выявлены значительные различия в подходах к организации сбора и обезвреживания фармацевтических отходов в разных странах. При этом наиболее эффективно указанные мероприятия реализуются аптеками в условиях финансового покрытия фармацевтической промышленностью и оптовыми фармацевтическими компаниями расходов на предупреждение экологических последствий и проведение просветительской деятельности. По результатам систематизации материала предложен для внедрения проект национального стандарта Надлежащей аптечной практики «Участие фармацевтических работников в обезвреживании лекарственных средств» как один из путей решения указанной проблемы.

Проведенный анализ современных подходов к организации обращения с фармацевтическими отходами в странах Европейского Союза свидетельствует об активном участии аптек в указанном процессе. Особое значение при этом уделяется проведению информационной работы с целью повышения экологической сознательности населения, что позволит уменьшить влияние отходов лекарственных средств на состояние окружающей природной среды.

L. O. Hala (<http://orcid.org/0000-0002-0086-2706>)

*Bogomolets National Medical University, Kyiv*

## DEVELOPMENT OF MODERN APPROACHES TO FORMING ECOLOGICAL RESPONSIBILITY OF PHARMACISTS FOR GOOD DISPOSAL OF MEDICINE

**Key words:** pharmacy, Good Pharmacy Practice, standards, pharmaceutical waste, disposal of medicines  
**A B S T R A C T**

Expansion of spectrum of the medical and pharmaceutical services leads to an annual increase in the use of medicines, and as a consequence of an increase in the amount of pharmaceutical waste. The pharmacy, in accordance with the requirements of Good Pharmacy Practice, should ensure the effective disposal of medicines that have become inadequate in the process of pharmacy production, storage or retail sale or not used by the population. In this regard, socially important to ensure the proper management of pharmaceutical waste at the pharmacy.

The aim of the work was the development of modern approaches to the formation of ecological responsibility of specialists for good disposal of medicines at the stage of providing pharmaceutical care to the population.

The objects of the study were the data of special literature and regulations on disposal of medicines in the countries of the European Union and in Ukraine. Used methods – analytical-comparative, systemic, logical, modeling and generalization.

Based on the analysis of the organization of the activities of pharmacies, as part of the general system of the disposal of pharmaceutical waste, including medicines, in different countries of the European Union found that most of them pharmacies – active participants in this process. Significant differences were found in the approaches to the collection and disposal of pharmaceutical waste in different countries. At the same time, these measures are most effectively implemented by pharmacies under the conditions of financial coverage by the pharmaceutical industry and wholesale pharmaceutical companies for the costs of preventing ecological impacts and conducting educational activities. As a result of systematization of the material, it is proposed to implement the draft National Standard of Good Pharmacy Practice «Participation of Pharmacists the Disposal of Medicines» as one of the ways of solving this problem.

An analysis of modern approaches to the management of pharmaceutical waste management systems in the countries of the European Union shows the active participation of pharmacies in the process. Particular importance in this case is given to conducting informational work to increase the ecological consciousness of the population, which will reduce the impact of pharmaceutical waste on the environment.

*Електронна адреса для листування з автором: [hala.liliia@gmail.com](mailto:hala.liliia@gmail.com)*

*(Гала Л. О.)*

**РЕЛЯЦІЙНА БАЗА ДАНИХ ІЗ ФАРМАЦЕВТИЧНОЮ ІНФОРМАЦІЄЮ:  
ПРОБЛЕМИ СТВОРЕННЯ ТА ПЕРВИННОГО НАПОВНЕННЯ ДЛЯ  
ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЯКІСНОЇ СТАТИСТИЧНОЇ ОБРОБКИ****Ключові слова:** фармацевтична інформація, лікарська форма, доза лікарського засобу, структура реляційної бази данихI. Yu. RERVYATSKYY (<https://orcid.org/0000-0002-4726-3639>)*Danylo Halytsky Lviv National Medical University***A RELATIONAL DATABASE WITH PHARMACEUTICAL INFORMATION:  
PROBLEMS OF CREATION AND PRIMARY FILLING FOR PROVISION OF A  
QUALITATIVE STATISTICAL PROCESSING****Key words:** pharmacy information, drug form, drug dose, a structure of a relational database

Інтернет став основним джерелом інформації в сучасному суспільстві та займає ключову роль у його розвитку. Деякі положення законодавства (у відповідності щодо забезпечення доступності населення інформацією) зобов'язують установи, організації, компанії тощо здійснювати оприлюднення інформації з допомогою інтернет ресурсів [1, 2]. Також оприлюднення інформації здійснюється за власної ініціативи, в тому числі з використанням рерайтингу та копірайтингу [3]. Як форма інтернет-бізнесу – інтернет-сервіси, використовуючи різні методи, дозволяють пошуковим системам ідентифікувати незначну частину наявної інформації, проте для інтернет-користувачів доступ до повної інформації на них платний.

Інформація в інтернеті дублюється та нагромаджується, що призводить до зниження якості одержаних користувачами результатів від пошукових систем.

Це можна розглядати як пониження рівня доступності та швидкості доступу до якісної (корисної) для користувача інформації. Це призводить до розробки та удосконалень методологій оцінки якості мережевої інформації [4].

Загальнодоступна фармацевтична інформація структурується під певні стандарти з метою задовольнити певні потреби (які визначаються оприлюднювачем) та може бути неповною [2]. Оскільки оприлюднювачі не ставлять за мету забезпечити можливість незалежним спеціалістам здійснення подальшої автоматизованої обробки поданої інформації, то й обирають методи її представлення, які спрямовані на оптимальне візуальне сприйняття користувачами.

Дослідження з опрацювання фармацевтичних баз даних в Україні проводилися Б. Л. Парновським (1981), Л. П. Смирною (1986), Л. С. Шелепетень (1988), О. М. Заліською (2004), А. І. Бойком (2009), за кордоном – Л. Н. Інаповим (2015), Г. Г. Данагулян (2016) та ін. Вищевказані дослідження було присвячено опрацюванню загальної методології фармацевтичних баз даних, створенню баз даних про конкретні лікарські засоби, однак проблематика первинного наповнення баз даних фармацевтичною інформацією із забезпеченням її подальшої статистичної обробки в Україні не розглядалася.

**Матеріали та методи дослідження**

Об'єктами дослідження стали (чинні станом на лютий 2019 р.): міжнародний анатомо-терапевтично-хімічний (АТХ) класифікатор, міжнародний класифікатор хвороб 10-го видання (МКХ-10); зміст Європейської фармакопеї 9.8-го видання; класифікатори лікарських форм (ЛФ) за FDA (Food and Drug Administration, USA), за ЕМА (European Medicines Agency), за European Pharmaceutical Market Research



Association (EphMRA), за МОЗ України. У процесі роботи використано такі методи: пошук фармацевтичної інформації в інтернеті з допомогою пошукової системи Google із використанням можливостей розширеного пошуку; візуальне порівняння знайденої інформації на відповідність її структури до можливості завантаження у реляційну базу даних (РБД); обробка інформації для її стандартизації з допомогою формування комп'ютерного коду мовою VBA.

### **Результати дослідження та обговорення**

Першим етапом забезпечення автоматизованого аналізу інформації є формування структури бази даних та її наповнення необхідною інформацією: збір інформації та її попередня обробка. Повнота і структурованість інформації – ключові фактори, які впливають на якість одержаної результуючої інформації. Тому перед формуванням РБД необхідно визначити, які поставлені цілі вона має задовольнити. Це впливає на вибір інформації, яка буде використовуватися для її первинного наповнення. Процес створення і наповнення бази даних – завдання, що вимагає істотних часових і трудових витрат. Такі роботи носять одиничний характер, закриті, прив'язані до певних локальних завдань, що призводить до обмеженості методичних розробок в цьому напрямі [5].

Для електронної онлайн-системи (ЕОС) «Лікспедія» (<http://www.likypedia.zzz.com.ua/>) було поставлено такі базові цілі:

- аналіз лікарських засобів (ЛЗ) за лікарськими формами (ЛФ), способами введення, а також за їхнім якісним та кількісним складом;
- аналіз ЛЗ за АТХ-класифікацією із передбаченням можливості використання інших регіональних та міжнародних класифікаторів;
- аналіз ЛЗ за їх регіональним виробництвом та споживанням;
- аналіз нормативних документів різних країн, які включають переліки торгових назв (ТН) ЛЗ, міжнародних назв ЛЗ чи їхніх інгредієнтів;
- аналіз супроводжуючої фармацевтичної інформації при відпуску ЛЗ;
- забезпечення уніфікованості та загальнодоступності наявної інформації;
- по можливості, адаптація інформації для її сприймання непрофільними (медичними, фармацевтичними) спеціалістами.

Після аналізу поставлених цілей (з метою їх досягнення) було сформовано перелік необхідної інформації для первинного завантаження до ЕОС «Лікспедія»:

- класифікатори АТХ та МКХ;
- перелік інгредієнтів ЛЗ;
- уніфіковане дозування та уніфікований (стандартизований певним чином) класифікатор ЛФ;
- перелік назв країн із їх регіональним розподіленням;
- перелік компаній – виробників ЛЗ та власників брендів торгових марок ЛЗ.

Існують деякі особливості структуризації РБД, що ускладнюють процеси підготовки інформації та її автоматизованого завантаження. Тому ця інформація теж повинна мати певну структуру, а при її полікомпонентності структура має також забезпечувати комп'ютерному коду доступ до кожного окремого компонента інформації. Полікомпонентність інформації має визначатися на основі стандартів полів таблиць РБД. Оптимальними файлами, які містять структуровану інформацію є, зокрема, текстовий файл – \*.txt (може містити інформацію у стандарті XML, послідовний рядковий запис, табличну структуру із відповідним розділовим символом) чи файли електронних таблиць (МО Excel, OpenOffice Calc тощо). Наприклад, запис «лідоканін розчин для ін'єкцій 20 мг/мл; 2 мл № 10, ПАТ Лекхім-Харків, Україна» є полікомпонентною інформацією, яка, відповідно до стандартів РБД, складається з наступних компонентів: торгової назви «лідоканін»; лікарської форми «розчин для ін'єкцій»; ве-

личини дози «20»; одиниці виміру дози «мг/мл»; кількості ЛЗ в одиниці продукції «2»; одиниці виміру кількості ЛЗ в одиниці продукції «мл»; кількості одиниць продукції в упаковці (номером) «10»; назви виробника «ПАТ Лекхім-Харків»; назви країни розташування виробника «Україна».

Оскільки поставлені цілі передбачають функціонування ЕОС «Лікипедія» з опрацюванням інформації із різних країн, то для поєднання та уніфікації такої інформації було прийнято рішення вносити значну її частину англійською мовою. До винятків можна віднести торгову назву ЛЗ, яка буде вноситися зазначеною на упаковці мовою.

Інформацію, одержану з допомогою пошукової системи Google із різних онлайн-джерел було скопійовано (із файлів формату: \*.html, \*.exl, \*.pdf) до текстового файлу (\*.txt), структуровано, фільтровано (відібрано або вилучено) та завантажено до РБД.

Основне призначення АТХ-класифікатора – представлення статистичних даних про споживання ЛЗ. При пошуку в інтернеті АТХ-класифікатор не був знайдений у вигляді єдиного повного розкритого переліку і був одержаний із вікіпедії шляхом поетапного копіювання переліку кожної окремої групи ([https://en.wikipedia.org/wiki/Anatomical\\_Therapeutic\\_Chemical\\_Classification\\_System](https://en.wikipedia.org/wiki/Anatomical_Therapeutic_Chemical_Classification_System)). При фільтруванні одержаної інформації із одержаного об'єднаного переліку були вилучені коди, препарати яких використовуються у ветеринарії (із позначенням «Q»). Загальна кількість відібраних записів – 6 147.

Відповідно до стандартів структуризації інформації РБД будь-яка класифікаційна система має бути в окремій таблиці. Взаємозв'язок (класифікація) об'єктів здійснюється через використання ідентифікаторів записів із таблиці класифікатора. Проте в Україні більшість інформаційних систем використовують код АТХ як текстову величину (ручне введення класифікаційної інформації) для кожного окремого ЛЗ, що призводить до утруднення одержання коректної інформації за критеріями відбору («Передумови стандартизації електронної номенклатури лікарських засобів в Україні», Запорізький медичний журнал, 2013, № 1).

З метою одержання в майбутньому статистичної інформації МКХ-10 був одержаний із сайту «Centers for Disease Control and Prevention» (<https://www.cdc.gov/nchs/icd/icd10cm.htm>), який забезпечує якісну різнопланово структуровану подачу даної інформації. Перелік МКХ-10 був легко опрацьований та завантажений до РБД. На даний момент триває розробка 11-ї версії (<https://icd.who.int/>), тому в ОЕС «Лікипедія» МКХ-10 буде використана як основа для побудови взаємозв'язків у РБД і, згодом, замінена на МКХ-11.

Одержати перелік інгредієнтів (субстанції, активні речовини, допоміжні речовини, лікарська рослинна сировина), з яких виготовляються ЛЗ, при пошуку в інтернеті – не вдалося. В його результатах здебільшого відображалися законодавчі переліки рекомендованих (для певної конкретної мети) або заборонених до використання речовин.

Базовий перелік інгредієнтів був отриманий із англomовного змісту європейської фармакопеї (ЄФ) 9.8-го видання (<https://www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeia-ph-eur-9th-edition>). Інформація із змісту (сторінки 7040–7072) була скопійована у текстовий файл. При її опрацюванні було враховано особливість змісту, який включав не лише назви статей на інгредієнти, але й назви інших статей. Алфавітний зміст також включає інформацію із доповнень (9.1–9.8). Тому, при обробці інформації візуально було визначено та враховано перші та останні сторінки, які містили інформацію про інгредієнти. Межі відбору інформації наведено у табл. 1.

**Інтервали сторінок в Європейській фармакопеї 9.8,  
у межах яких було відібрано інформацію про назви інгредієнтів**

ЄФ	Початок інтервалу		Завершення інтервалу	
	інгредієнт	стор.	інгредієнт	стор.
9.0	Abacavir sulfate	1619	Zuclopenthixol decanoate	3978
9.1	Alfuzosin hydrochloride	4123	Water for injections	4215
9.2	Acanthopanax bark	4447	Xanthan gum	4627
9.3	Aceclofenac	4835	Vitamin A concentrate (solubilisate/emulsion), synthetic	5038
9.4	Arsenic	5103	Water, purified	5475
9.5	Acitretin	5627	Zolmitriptan	5759
9.6	Akebia stem	5985	Zoledronic acid monohydrate	6225
9.7	Acetone	6561	Terpin monohydrate	6688
9.8	Acacia	6841	Xylazine hydrochloride for veterinary use	7033

Після вилучення записів із зазначенням «for veterinary use» та сортування алфавітного переліку за сторінками, було залишено лише одну із продубльованих назв інгредієнта (наприклад: Ethyl parahydroxybenzoate sodium; Parahydroxybenzoate, sodium ethyl; Sodium ethyl parahydroxybenzoate). Загальна кількість відібраних записів – 1 766.

Перелік лікарської рослинної сировини, як інгредієнтів, довелось шукати та завантажувати окремо. Для одержання в майбутньому оптимального статистичного аналізу інформація би мала складатися з назви рослини та назви частини рослини або її лікарська форма, що входить в склад ЛЗ. Запит пошукової системи Google не привів до бажаного результату. Інформація, яка була завантажена до ЕОС «Лікипедія», була одержана з сайту European Medicines Agency (science medicines health) в файлі формату \*.xls (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/download-medicine-data#herbal-medicines-section>). Загальна кількість відібраних записів – 218.

Для оптимізації одержання статистичних вибірок в подальшому інгредієнти будуть класифіковані за походженням одержання: рослинні; біологічні; синтетичні [6] із передбаченням можливості якісного та кількісного редагування класифікаційних груп.

Пошук переліку ЛФ був досить успішним. Проте, було одержано кілька переліків відповідно до різних класифікацій ЛФ. Критерій ЛФ є одним з базових факторів, які впливають на ефективність лікування, що підтверджується появою нових ЛФ чи їх характеристик [6]. Тому, з врахуванням всіх цих критеріїв, перелік ЛФ для ЕОС «Лікипедія» формувався на основі власного практичного досвіду, тенденцій зазначення ЛФ на упаковках ЛЗ виробниками, електронних базах даних фармацевтичних дистриб'юторів та на основі назв статей, наведених у ЄФ 9.8 видання. За основу, при формуванні адаптованого для використання в РБД переліку, було взято чотири англомовні переліки ЛФ, затверджені: МОЗ України (чинні у лютому 2019 року) (<https://zakon.rada.gov.ua/go/v0500282-06>); FDA (<https://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/StructuredProductLabeling/ucm162038.htm>), ЕМА ([https://www.ema.europa.eu/documents/other/list-pharmaceutical-dosage-forms\\_en.xls](https://www.ema.europa.eu/documents/other/list-pharmaceutical-dosage-forms_en.xls)), EphMRA ([https://www.ephmra.org/media/1473/nfc\\_version\\_2018\\_guidelines.pdf](https://www.ephmra.org/media/1473/nfc_version_2018_guidelines.pdf)).

В процесі формування переліку інформація із різних джерел про ЛФ була проаналізована та розділена на п'ять інформаційних блоків:

№ 1. Виготовлена виробником ЛФ.

№ 2. Характеристики виготовленої виробником ЛФ.

№ 3. ЛФ для застосування, яка буде приготовлена із виготовленої виробником ЛФ.

№ 4. Характеристика приготовленої для застосування ЛФ.

№ 5. Спосіб застосування ЛФ.

Приклад результату такого поділу інформації наведено у табл. 2. Для формування прикладу нами були обрані наступні препарати (відповідно до державного реєстру ЛЗ): № 1 оспексин (гранули оральної суспензії); № 2 пульмікорт (суспензія для розпилення); № 3 пульмікорт турбухалер (порошок для інгаляцій); № 4 омепразол-тева (капсули гастрорезистентні тверді); № 5 дексаметазон ВФЗ (краплі очні, суспензія); № 6 отипакс (краплі вушні); № 7 проспан форте (таблетки шипучі); № 8 респолепт конста (порошок для суспензії для ін'єкцій пролонгованої дії); № 9 ліпін-біолік (ліофілізат для емульсії).

Т а б л и ц я 2

**Приклад розподілення інформації про лікарські форми за інформаційними блоками**

№ ЛЗ	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4	№ 5
1	granules		suspension		oral
2	suspension				sprayin
3	powder				inhalation
4	capsule	gastro-resistant, solid			oral
5	emulsion	drops			eye
6	solution	drops			ear
7	tablet	effervescent	solution		oral
8	powder		suspension	extended release	injection
9	powder	lyophilized	emulsion		intravenous, inhalation, internally, rectally

Поєднання інформації про ЛФ як єдиного запису реалізовано наступним алгоритмом у зазначеній послідовності:

1. Інформація в ІБ № 1 завжди наявна, подається першою.
2. Інформація з ІБ № 2, якщо вона наявна, подається в дужках.
3. При наявності інформації в ІБ № 3, перед нею доставляється «for preparation of».
4. Інформація з ІБ № 4, якщо вона наявна, подається в дужках.
5. Інформація в ІБ № 5 завжди наявна, подається між словами «for» та «use».

Наприклад, деякі записи із таблиці № 2 матимуть наступний вигляд:

- № 1: granules for preparation of suspension for oral use;  
№ 5: emulsion (drops) for eye use;  
№ 6: solution (drops) for ear use;  
№ 7: tablet (effervescent) for preparation of solution for oral use;  
№ 9: powder for preparation of suspension (extended release) for injection use.

Сформована за наведеним алгоритмом інформація зберігається в окремому полі (текстового формату) таблиці. В подальшому заплановано реалізацію такого самого алгоритму для представлення записів із використанням скорочених позначень.

Такий підхід до структуризації даної інформації дозволяє з легкістю відсортувати чи зробити статистичний аналіз за будь-яким критерієм чи комбінацією критеріїв з різних ІБ.

Загальна кількість сформованих записів ЛФ – 214.

У більшості інформаційних джерел доза вказується у поєднанні з торговою назвою або у окремій колонці разом з одиницею виміру дозування. Недоліком такої системи є подання доз у різних одиницях вимірювання (наприклад, одна доза може бути подана як 500 мг або як 0,5 г). Такий підхід до зазначення доз призводить до складнощів з автоматизації процесів одержання статистичних вибірок чи здійснення математичних розрахунків. Для усунення цього недоліку в ОЕС «Лікипедія» був реалізований наступний підхід: дози зберігаються в окремій таблиці; величина дози та одиниці виміру дози записуються у різні поля; кожна доза (на даний момент)

записується трьома варіантами – в грамах (г, г/мл), в міліграмах (мг, мг/мл, мг/г), в зручному для сприйняття користувачем варіанті (г, мг, мкг, ОД, ...).

У разі, коли дози вимірюються іншими одиницями (доз/мл, ммоль/мл, різні типи одиниць дій, крапель та ін.) – ці одинці виміру вказуються у всіх трьох варіантах запису. Приклад запису доз наведено у табл. 3. Для позначення мікрограму в дозах оптимально використовувати скорочення «mcg», оскільки скорочення «µg» утруднено вводити з клавіатури.

Т а б л и ц я 3

**Приклад збереження інформації про дози лікарських засобів у електронній онлайн-системі «Лікипедія»**

Ідентифікатор запису	Величина дози в грамах	Одиниця виміру дозування	Величина дози в міліграмах	Одиниця виміру дозування	Величина дози в оптимальному типі дозування	Одиниця виміру дозування
12	0,5	g	500	mg	500	mg
26	0,0000275	g/dose	0,0275	mg/dose	27,5	mcg/dose
17	1	g	1000	mg	1	g
32	0,009	g/ml	9	mg/ml	9	mg/ml
47	50	IU	50	IU	50	IU

Доза пов'язується із інгредієнтом з допомогою ідентифікаторів їх записів. Ця структура також передбачає можливе розширення кількості варіантів представлення доз. Такий підхід дає змогу:

- відображати дозу у зручнішому для сприйняття користувачем варіанті;
- при необхідності здійснення автоматизованих математичних розрахунків та статистичних вибірок – використовувати єдиний варіант виміру доз.

Отримання переліків первинних та вторинних упаковок не склало труднощів через їх малий об'єм інформації. Вони були сформовані в ручному режимі на основі презентації Primary And Second Packaging (<https://www.slideshare.net/vamsikrishnareddy57/primary-and-second-packaging>).

Для відображення інформації про виробників ЛЗ, локалізацію препаратів під торговими назвами тощо, а також для можливості одержання статистичних даних за регіональним розподілом БД має містити перелік назв країн. Такий перелік був одержаний у придатному для автоматичного завантаження форматі (<https://www.countries-ofthe-world.com/all-countries.html>).

Перелік компаній (General index on Marketing Authorisation Holders and Sponsors) був одержаний з сайту European commission розділу Public information ([http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/mh\\_index.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/mh_index.htm)). Даний перелік містить прив'язку «назва компанії» – «країна». Це дало змогу завантажити дану інформацію зі вже готовим зв'язком.

Інформація в ЕОС «Лікипедія» надається користувачам у повному вигляді, адже вони самі можуть бути авторами наявної інформації. З цією метою був розроблений спеціальний фільтр, який дає змогу користувачам самостійно створювати умови відбору та сортування інформації. Його функціональність побудована на напіваавтоматизованому конструкторі частин SQL-запиту: структур «WHERE» і «ORDER». Такий підхід дав змогу користувачам самостійно створити будь-які власні фільтри для наявної інформації. Вивід одержаної інформації здійснюється у вигляді окремої таблиці, яка структурована відповідно до стандартів РБД. Це дає змогу реалізувати її коректне переміщення у табличний редактор, в якому користувачі з легкістю зможуть редагувати, видаляти, поєднувати, сортувати та структурувати інформацію під власні потреби.



## Висновки

1. Встановлено, що представлена в мережі інтернет структура фармацевтичної інформації є адаптована до оптимального візуального сприйняття та не відповідає стандартам використання для первинного наповнення інформаційної бази даних, що унеможлиблює її подальшу автоматизовану статистичну обробку.

2. Опрацьовано і представлено варіанти структуризації інформації про лікарські форми зі врахуванням та уніфікацією інформації з різних класифікаторів відповідно до стандартів РБД, що дають змогу отримувати якісну різнопланову статистичну інформацію.

3. Опрацьовано і представлено варіант структуризації запису інформації про дозу лікарського засобу в РБД кількома варіантами, що забезпечує можливість подальшого здійснення автоматизованих розрахунків та оптимізацію відбору і сортування даних.

## Список використаної літератури

1. Янішевська К. Д., Баленко Є. О. Адміністративно-правове регулювання доступу до публічної інформації // Правові горизонти. – 2018. – Вип. 13 (26). – С. 86–91. <https://doi.org/10.21272/legalhorizons.2018.i13.p86>

2. Павлов М. М. Особливості реалізації концепту відкритих даних у системі публічного управління: вітчизняний та зарубіжний досвід // Державне управління: теорія та практика. – 2018. – № 1. – С. 34–45.

3. Блинова Н. М., Кирилова О. В. Копірайтинг як діяльність зі створення онлайн-контенту // Communications and Communicative Technologies (CCT). – 2018. – Вип. 18. <https://doi.org/10.15421/291802>

4. Зубець В. В., Ільїна І. В. О качестве сетевой информации // Вестн. Тамбовского университета. – 2016. – Т. 21, Вип. 12 (164). – С. 168–172. [https://doi.org/10.20310/1810-0201-2016-21-12\(164\)-168-172](https://doi.org/10.20310/1810-0201-2016-21-12(164)-168-172)

5. Казимиров И. А. Проблемы создания и первичного наполнения базы данных сделок и предложений на рынке недвижимости // Вестн. ИРГТУ. – 2014. – № 12. – С. 283–286.

6. Макух Х. І., Чайківський Р. А., Зіменковський А. Б. Історія лікодїєзнавства: лікарські форми, еволюція їх технології та термінології // Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація. – 2010. – № 3–4. – С. 108–117.

## References

1. Yanishevska K. D., Balenko Ye. O. Administratyvno-pravove rehuliuвання доступу до publichnoi informatsii // Pravovi horyzonty. – 2018. – Vyp. 13 (26). – S. 86–91. <https://doi.org/10.21272/legalhorizons.2018.i13.p86>

2. Pavlov M. M. Osoblyvosti realizatsii kontseptu vidkrytykh danykh u systemi publichnoho upravlinnia: vitchyzniani ta zarubizhnyi dosvid // Derzhavne upravlinnia: teoriia ta praktyka. – 2018. – № 1. – S. 34–45.

3. Blynova N. M., Kyrylova O. V. Kopiraitynh yak diialnist zi stvorennia onlainovoho kontentu // Communications and Communicative Technologies (CCT). – 2018. – Vyp. 18. <https://doi.org/10.15421/291802>

4. Zubets V. V., Ylyna Y. V. O kachestve setevoi ynformatsyy // Vestnyk Tambovskoho unyversyteta. – 2016. – T. 21, Vyp. 12 (164). – S. 168–172. [https://doi.org/10.20310/1810-0201-2016-21-12\(164\)-168-172](https://doi.org/10.20310/1810-0201-2016-21-12(164)-168-172)

5. Kazymyrov Y. A. Problemy sozdaniya y pervychnoho napolneniya bazy dannykh sdelok y predlozheniy na rynke nedvyzhymosti // Vestnyk YrHTU. – 2014. – № 12. – S. 283–286.

6. Makukh Kh. I., Chaikivskiy R. A., Zimenkovskiy A. B. Istoriia likodієznavstva: likarski formy, evoliutsiia yikh tekhnolohii ta terminolohii // Klinichna farmatsiia, farmakoterapiia ta medychna standartyzatsiia. – 2010. – № 3–4. – S. 108–117.

Надійшла до редакції 20 квітня 2019 р.

Прийнято до друку 10 червня 2019 р.

І. Ю. Рев'яцький (<https://orcid.org/0000-0002-4726-3639>)

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

РЕЛЯЦІЙНА БАЗА ДАНИХ ІЗ ФАРМАЦЕВТИЧНОЮ ІНФОРМАЦІЄЮ: ПРОБЛЕМИ СТВОРЕННЯ ТА ПЕРВИННОГО НАПОВНЕННЯ ДЛЯ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЯКІСНОЇ СТАТИСТИЧНОЇ ОБРОБКИ

**Ключові слова:** фармацевтична інформація, лікарська форма, доза лікарського засобу, структура реляційної бази даних

## АНОТАЦІЯ

Оприлюднювачі фармацевтичної інформації не ставлять за мету забезпечити можливість подальшої автоматизованої обробки представлених даних незалежними спеціалістами, і, відповідно, обирають методи її представлення, які спрямовані на оптимальне візуальне сприйняття користувачами.

Метою роботи було проаналізувати в інтернеті наявність загальнодоступної інформації у форматі, відповідному (підходящому) для автоматичного наповнення реляційної бази даних. Об'єктами

дослідження були: АТХ, МКХ-10, зміст ЄФ 9.8, класифікатори лікарських форм за МОЗ України, FDA (Food and Drug Administration, USA), EMA (European Medicines Agency) та EphMRA (European Pharmaceutical Market Research Association). Методи, що використовували: пошук інформації з відповідною структурою в інтернеті, обробка знайденої інформації з допомогою комп'ютерного коду.

Апробація проходила на базі електронної онлайн-системи «Лікпедія» (<http://likypedia.zzz.com.ua>; <http://facebook.com/likypedia>).

Сформовано базові цілі щодо якості результатів статистичної обробки фармацевтичної інформації. Для їх досягнення визначено перелік необхідної інформації для первинного завантаження до реляційної бази даних. Наведено джерела отриманої інформації, яка була використана для первинного завантаження до реляційної бази даних. Охарактеризовано полікомпонентність запису фармацевтичної інформації.

Перелік лікарських форм формувався на основі власного практичного досвіду, тенденцій зазначення лікарських форм на упаковках лікарських засобів виробниками, електронних базах даних фармацевтичних дистриб'юторів та на основі назв статей, наведених у ЄФ 9.8 видання. Інформацію із різних джерел про лікарські форми було проаналізовано та розділено на п'ять інформаційних блоків: виготовлена виробником лікарська форма; її характеристика; лікарська форма для застосування, яка буде приготовлена із виготовленої виробником лікарської форми; її характеристика; спосіб застосування лікарської форми.

Опрацьовано і представлено варіант структуризації запису інформації про дозу лікарського засобу в реляційній базі даних кількома варіантами, що забезпечує можливість подальшого здійснення автоматизованих розрахунків та оптимізацію відбору і сортування даних.

И. Ю. Ревяцкий (<https://orcid.org/0000-0002-4726-3639>)

*Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого*

#### РЕЛЯЦИОННАЯ БАЗА ДАННЫХ С ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ИНФОРМАЦИЕЙ: ПРОБЛЕМЫ СОЗДАНИЯ И ПЕРВИЧНОГО НАПОЛНЕНИЯ ДЛЯ ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВЕННОЙ СТАТИСТИЧЕСКОЙ ОБРАБОТКИ

**Ключевые слова:** фармацевтическая информация, лекарственная форма, доза лекарственного средства, структура реляционной базы данных

#### АННОТАЦИЯ

Обнародователи фармацевтической информации не ставят цели обеспечить возможность дальнейшей автоматизированной обработки представленных данных независимыми экспертами, и, соответственно, выбирают методы ее представления, направленные на оптимальное визуальное восприятие пользователями.

Цель работы – проанализировать в интернете наличие информации в формате, подходящем для автоматического наполнения реляционной базы данных. Объектами исследования были: АТХ, МКБ-10, содержание ЕФ 9.8, классификаторы лекарственных форм по МОЗ Украины, FDA (Food and Drug Administration, USA), по EMA (European Medicines Agency), по EphMRA (European Pharmaceutical Market Research Association). Использованы методы: поиск информации с соответствующей структурой в интернете, обработка полученной информации с помощью компьютерного кода.

Апробація була проведена на базі електронної онлайн-системи «Лікпедія» (<http://likypedia.zzz.com.ua>; <http://facebook.com/likypedia>).

Сформированы базовые цели по качеству результатов статистической обработки фармацевтической информации. Для их достижения определен перечень необходимой информации для первоначальной загрузки в реляционную базу данных. Приведены источники полученной информации, которая была использована для первоначальной загрузки в реляционную базу данных. Охарактеризована поликомпонентность записи фармацевтической информации.

Перечень лекарственных форм формировался на основе собственного практического опыта, тенденций указания лекарственных форм на упаковках лекарственных средств производителями, электронных базах данных фармацевтических дистрибьюторов и на основе названий статей, приведенных в ЕФ 9.8 издания. Информация из разных источников о лекарственных формах была проанализирована и разделена на пять информационных блоков: изготовленная производителем лекарственная форма; ее характеристика; лекарственная форма для применения, которая будет приготовлена из изготовленной производителем лекарственной формы; ее характеристика; способ применения лекарственной формы.

Разработан и представлен вариант структуризации записи информации о дозе лекарственного средства в реляционной базе данных несколькими вариантами, что обеспечивает возможность дальнейшего осуществления автоматизированных расчетов, оптимизации отбора и сортировки данных.

I. Yu. Revyatsky (https://orcid.org/0000-0002-4726-3639)

*Danylo Halytsky Lviv National Medical University*

A RELATIONAL DATABASE WITH PHARMACEUTICAL INFORMATION: PROBLEMS OF CREATION AND PRIMARY FILLING FOR PROVISION OF A QUALITATIVE STATISTICAL PROCESSING

**Key words:** pharmacy information, drug form, drug dose, a structure of a relational database

**A B S T R A C T**

The disclosure of pharmaceutical information is not intended to provide the possibility of further automated processing of the data provided by independent experts, and, accordingly, the choice of the methods of presentation is aimed to optimize visual perception by users.

The aim of the work was to analyze in the internet-sources the availability of information in the appropriate format for automatic filling of the relational database. The subjects of the study were: ATC: ICD-10 (International Classification of Diseases); content of EF 9.8; classification of dosage forms by the Ministry of Health of Ukraine, FDA (Food and Drug Administration, USA), EMA (European Medicines Agency) and EphMRA (European Pharmaceutical Market Research Association). Methods used are review of information with the corresponding structure in the internet, processing of the information found using computer code.

Approbation was carried out on the basis of the digital online system «Likypedia» (<http://likypedia.zzz.com.ua>; <http://facebook.com/likypedia>).

The basic goals for the quality of the results of statistical processing of pharmaceutical information are formed. To achieve them, a list of required information for the initial download to the relational database is defined. The sources of the received information which was used for initial loading to the relational database are presented. The multicomponent record of pharmaceutical information is described.

The list of dosage forms was formed on the basis of own practical experience, trends in the indication on packaging of medicines by manufacturers, electronic databases of pharmaceutical wholesalers, the titles of articles given in the EF 9.8 edition. Information from different sources about pharmaceutical dosage forms was analyzed and divided into five information blocks: made by manufacturer; its characteristic; for DF, which will be prepared with DF produced by the manufacturer; its characteristic; way of using DF.

A variant has been developed and presented for structuring the information record of the drug dose in the relational database in several variants, which makes it possible to further carry out automated calculations, optimize the selection and sorting of data.

*Електронна адреса для листування з автором: [iwan.revyatsky@gmail.com](mailto:iwan.revyatsky@gmail.com)*

*(Рев'яцький І. Ю.)*

**НАУКОВО-МЕТОДИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ТА ВИКОРИСТАННЯ  
МЕТОДОЛОГІЇ «УГОДИ КЕРОВАНОГО ДОСТУПУ» ДЛЯ ІННОВАЦІЙНИХ  
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ У СИСТЕМІ ОЦІНКИ МЕДИЧНИХ ТЕХНОЛОГІЙ  
В УКРАЇНІ****Ключові слова:** оцінка медичних технологій, міні-ОМТ, допоміжні репродуктивні технології, угоди керованого доступу, інноваційні лікарські засобиО. М. ZALISKA (<https://orcid.org/0000-0003-1845-7909>),KH.-O. J. STASIV (<https://orcid.org/0000-0003-4073-4327>)*Danylo Halytsky Lviv National Medical University***SCIENTIFIC METHODOLOGY AND PRACTICAL USE OF MANAGED ENTRY  
AGREEMENTS FOR INNOVATIVE MEDICINES IN SYSTEM OF HEALTH  
TECHNOLOGY ASSESSMENT IN UKRAINE****Key words:** Health Technology Assessment, mini-HTA, assisted reproductive technologies, Managed Entry Agreements, innovative medicines

У системі оцінки медичних технологій (Health Technology Assessment – HTA) відповідно до вимог ВООЗ проводиться аналіз та узагальнення результатів застосування інноваційних технологій – нових лікарських засобів (ЛЗ), схем профілактики, діагностики для забезпечення вищої якості та тривалості життя пацієнтів [1, 2]. Резолюція щодо впровадження оцінки медичних технологій (ОМТ) була затверджена на 67-й Асамблеї ВООЗ у 2014 р., вона включає основні засади для належного і правильного використання ОМТ у світі [1]. ОМТ найчастіше здійснюється на місцевому рівні – це міні-ОМТ для лікувальних закладів: лікарень, центрів, наприклад клінік, центрів з репродуктивних технологій, коли можна оцінити витрати, ефективність, вплив та переваги інноваційних схем, методів, програм при їх практичному застосуванні у конкретному закладі охорони здоров'я.

У світовій практиці у результаті діяльності Агенств, Департаментів з ОМТ активно розвивається методологія «Угоди керованого доступу» (УКД) (Managed Entry Agreements), яка широко впроваджується у фармацевтичну практику провідних країн світу, у тому числі в державах Центральної та Східної Європи для забезпечення доступу до інноваційних ЛЗ, зокрема при лікуванні важких хронічних захворювань – онкології, гематології, рідкісних патологіях, а також при допоміжних репродуктивних технологіях (ДРТ) відповідно до програм лікування безпліддя та раціонального використання ресурсів охорони здоров'я [3].

**Матеріали та методи дослідження**

Системний аналіз даних міжнародних звітів, публікацій про міні-ОМТ та УКД у провідних країнах Європи. Основними об'єктами контент-аналізу були статті, огляди фармакоекономістів Міжнародного товариства фармакоекономічних досліджень (ISPOR), Лондонської школи економіки (LSE), які є провідними у сфері ОМТ у світі. Методами узагальнення, системного аналізу були вивчені статистичні дані про включення інноваційних ЛЗ за АТС-класифікацією у законодавчо регламентовані УКД в країнах ЄС, з акцентом на країни Центральної та Східної Європи, для визначення тенденцій використання методології УКД.

**Результати дослідження та обговорення**

За рекомендаціями ВООЗ, ОМТ використовується для забезпечення інформацією

керівників, осіб, які приймають рішення у галузі охорони здоров'я для фармацевтичної допомоги, щоб раціонально розподілити обмежені ресурси системи охорони здоров'я на профілактику, діагностику та лікування захворювань [1, 4].

Нами узагальнено дані закордонних та вітчизняних джерел літератури про системи ОМТ у країнах світу та можливості використання в Україні [5–9]. Методом систематизації, можна констатувати, що у системі ОМТ виділяють два основні види формування звітів з ОМТ та прийняття рішень:

- ОМТ на національному та регіональному рівнях;
- міні-ОМТ на місцевому рівні – лікарня, спеціалізований медичний центр.

Узагальнюючи дані публікацій, нами сформульовано термін для використання у вітчизняній науковій літературі «**міні-ОМТ**», який означає системний процес оцінки показників ефективності, безпеки, якості життя, соціальних, етичних аспектів у співвідношенні до витрат при використанні інноваційних ЛЗ порівняно з традиційними препаратами. Метою **міні-ОМТ** є економія коштів у лікарні, медичному центрі тощо при впровадженні інновацій, яка включає звіт з міні-ОМТ з урахуванням реальних даних про споживання ЛЗ для прийняття належних управлінських рішень про раціональне використання ресурсів на локальному рівні. Процес міні-ОМТ проводиться підготовленими фахівцями – фармакоекономістами, а також лікарями і фармацевтами, які мають відповідну спеціалізацію з ОМТ та беруть участь у підготовці звіту з міні-ОМТ для конкретної медичної технології, збираючи реальні дані на рівні лікарень з метою надання об'єктивної інформації керівникам, що приймають рішення про закупівлю ліків чи їх фінансування. Термін виконання звіту з міні-ОМТ у середньому становить 5–10 днів [5–9].

За даними літератури, звіти з міні-ОМТ в останні роки використовуються у країнах ЄС, зокрема в Іспанії, Італії, Німеччині [3, 5].

Нами визначено, що міні-ОМТ є інструментом для прийняття рішень на основі доказів, які керівники лікарень можуть використовувати для впровадження нових технологій охорони здоров'я. У багатьох країнах Національні агентства з ОМТ використовують звіти з міні-ОМТ для введення нових методів лікування у певному медичному закладі для певного регіону.

За даними літератури встановлено, що система впровадження нових технологій охорони здоров'я щодо інноваційних ЛЗ, наприклад при лікуванні безпліддя для ДРТ, потребує проведення міні-ОМТ на рівні лікарень, медичних центрів. Міні-ОМТ включає обов'язкові вимоги до формування та структури звіту з ОМТ відповідно до затверджених на рівні держави (регіону) рекомендацій (Guidelines) для раціонального використання інноваційних ЛЗ. Нами узагальнено, що ключовими для формування звіту з міні-ОМТ є:

1. Систематичний огляд джерел доказової медицини про результати клінічної ефективності та безпеки інноваційних ЛЗ.

2. Оцінка витрат на інноваційний ЛЗ порівняно з традиційним ЛЗ, який уже призначався у реальній практиці лікарень, медичних центрів із проведенням фармако-економічного аналізу методами «вартість–ефективність», «мінімізація витрат» для визначення економічного ефекту від запровадження інноваційного препарату та удосконалення результатів лікування (наприклад показника настання успішної вагітності при ДРТ).

У провідних країнах світу для забезпечення і доступності (економічного доступу, тобто наявності фінансового забезпечення з державних, страхових коштів для пацієнта) до інноваційних препаратів активно розвивається і впроваджується методологія – УКД. Для забезпечення доступу (access) інноваційного ЛЗ – реєстрації на ринку та економічної доступності (affordability) для пацієнтів необхідним є



фінансування з державних (страхових) фондів. Саме методологія УКД дає змогу укласти законодавчо регламентовані угоди між фармацевтичним виробником (постачальником) та платником медичних послуг (держава, страховий фонд). Методи УКД доцільно застосовувати у системі ОМТ для оцінки витрат на схеми профілактики, діагностики та лікування, враховуючи показники ефективності, безпеки, якості життя, економічні аспекти і вплив на бюджет країни чи лікарні при впровадженні інноваційного ЛЗ (аналіз впливу на бюджет) для зниження витрат у системі охорони здоров'я [5].

УКД – це спеціальні угоди між фармацевтичним виробником, постачальником та платником медичних послуг – державою, страховим фондом, які застосовуються з метою забезпечення доступності для пацієнтів інноваційних медичних технологій – схем діагностики, профілактики, лікування. Ця доступність є необхідна, коли у зв'язку з коротким терміном впровадження на ринок препарату ще не накопичено достатньо доказів про його доведену ефективність, немає ще даних про зміни в якості життя тощо [10]. Такі УКД використовують для забезпечення більш швидкого доступу до нових потенційно вигідних технологій охорони здоров'я, для отримання найкращого показника «витрати–ефективність» та забезпечення доступності ЛЗ для більшої кількості пацієнтів до високовартісних препаратів.

За даними літератури, теоретичні основи методів УКД розроблено провідними фармакоекономістами Лондонської школи економіки, Міжнародного товариства фармакоекономічних досліджень – ISPOR, експертами з ВООЗ [5].

Нами систематизовано дані літератури, що у країнах Центральної та Східної Європи застосовуються 6 типів УКД за останні роки (табл. 1) [10].

Т а б л и ц я 1

**Використання типу «Угоди керованого доступу»  
у країнах Центральної та Східної Європи**

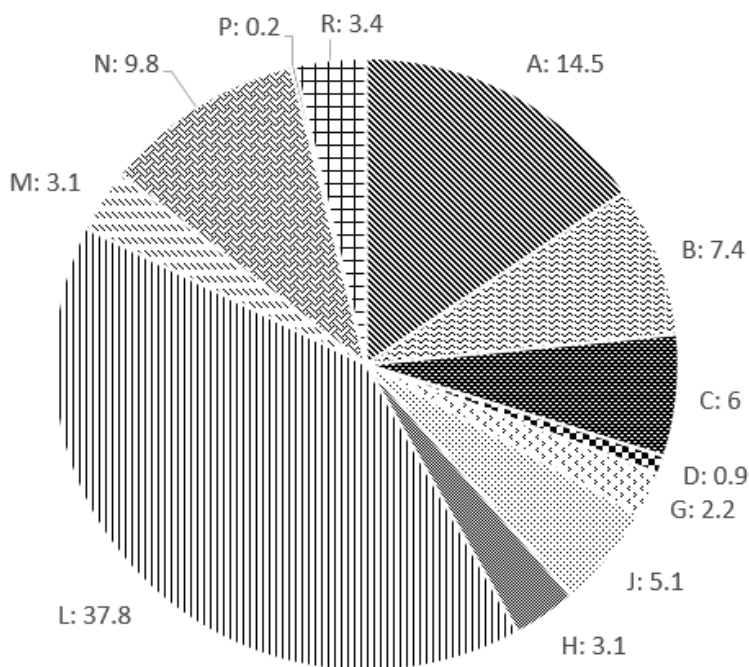
<b>Типи «Угоди керованого доступу»</b>	<b>Країни, у яких використовують</b>
Знижка на ціну (у %)	Боснія і Герцеговина, Болгарія, Хорватія, Чехія, Естонія, Угорщина, Польща, Словенія
Угоди цінового обсягу	Болгарія, Хорватія, Чехія, Естонія, Латвія, Литва, Польща, Румунія, Словенія
ЛЗ на початковий етап (безкоштовно)	Боснія і Герцеговина, Хорватія, Естонія, Угорщина, Сербія, Словенія
Відшкодування витрат за даними ОМТ-звіту	Болгарія, Хорватія, Чехія, Естонія, Угорщина, Латвія, Литва, Польща, Сербія, Словенія
Фінансування витрат лише після одержаного результату	Хорватія, Чехія, Естонія, Косово, Румунія, Польща,
Відшкодування витрат при умові накопичення доказів про ефективність	Болгарія

Нами визначено, що найбільш поширеним типом УКД у більшості країн є надання знижки у ціні на ЛЗ, який буде включено у державні програми і фінансуватиметься з бюджетних (страхових) фондів (цінова знижка від задекларованої ціни, 5–10%). Деякі країни впроваджують неформальні УКД, коли фармацевтична компанія надає на певний курс лікування (початковий етап) інноваційний ЛЗ безкоштовно для пацієнта, які призначають певній когорті хворих та моніторять результати – ефективність лікування, безпеку, після збору первинних даних про ефективність запроваджують офіційні УКД, страховий фонд відшкодовує витрати при умові отримання доказів ефективності за певний час спостереження відповідно до прописаних критеріїв в УКД щодо ефективності лікування (% хворих, % поліпшення якості життя тощо). Такий тип УКД використовують у Чеській Республіці, Словаччині, у цих країнах за-

конодавчо визначено конкретні характеристики груп пацієнтів, тривалість курсу лікування та очікувані результати (критерії ефективності і безпеки) при застосуванні інноваційних ЛЗ [5].

За даними наукової літератури, нами встановлено, що тривалість дії УКД становить 1–5 років залежно від класу інноваційного ЛЗ, обсягів закупівель та законодавчих вимог кожної країни. Після закінчення терміну УКД, вона підлягає повторному розгляду. Якщо ж угоду не поновлено, то фінансування на інноваційні ліки припиняється [6].

Дані літератури свідчать, що за АТС-класифікацією інноваційні ЛЗ, на які є затверджені УКД, найчастіше це є група L – антинеопластичні та імуномодуючі засоби для лікування онкологічних захворювань, які займають майже 38% від усієї кількості УКД. Основні результати аналізу, які препарати за АТС-класифікацією включено до УКД у країнах ЄС, наведено на рисунку.



**Рис. Структура розподілу за АТС-класифікацією лікарських засобів, включених до УКД у країнах ЄС**

Як свідчать дані з рисунку, до УКД також включаються інноваційні препарати з таких АТС-груп: А – засоби, що впливають на травну систему і метаболізм – 14,5%, N – засоби, що діють на нервову систему – 9,8%, В – засоби, що впливають на систему крові та гемопоез – 6,4%. Таким чином, основна частина УКД припадає на ЛЗ для лікування онкологічних захворювань, оскільки протипухлинні високовартісні препарати активно впроваджуються з використанням методології УКД у країнах ЄС [7].

Нами узагальнено статистичні дані про кількість ЛЗ, які було включено до УКД у деяких країнах Європейського Союзу за останні роки. Виявлено, що у Болгарії 367 торгових назв (ТН) ЛЗ внесено до УКД, в Угорщині – це 134 ЛЗ для забезпечення доступності інноваційних препаратів для пацієнтів за бюджетні кошти та швидкого доступу до нових технологій, які поліпшують ефективність лікування та якість життя пацієнтів (табл. 2).

**Результати аналізу кількості лікарських засобів, які включено до УКД  
у деяких країнах Європейського Союзу**

Група	Болгарія	Угорщина	Литва	Латвія	Сербія	Румунія	Разом
АТС-А	42	32	10	3	–	–	87
АТС-В	24	9	7	5	2	–	47
АТС-С	36	7	5	–	1	–	49
АТС-Г	13	7	–	–	–	–	20
АТС-Н	14	–	3	–	1	–	18
АТС-І	35	8	6	7	3	1	60
АТС-Л	96	32	32	22	10	4	196
АТС-М	10	5	2	–	–	–	17
АТС-N	51	18	9	5	–	–	83
АТС-Р	2	–	–	–	–	–	2
АТС-R	18	11	6	–	–	–	35
АТС-С	19	3	1	–	–	–	23
АТС-V	7	2	1	–	1	–	11
Всього	367	134	82	42	18	5	648

Як свідчать дані табл. 2, УКД включали 648 ТН ЛЗ, що забезпечило доступ пацієнтів до інноваційних ліків, їх доступність за рахунок бюджетного фінансування. Відповідно до законодавства, Єврокомісія може видавати дозвіл на маркетинг, коли Європейське агентство лікарських засобів (ЕМА) затверджує реєстраційне досьє на інноваційний препарат, базуючись на даних клінічних досліджень про безпеку та ефективність препарату, його якість [7].

Нами систематизовано законодавчі регуляторні вимоги до УКД, які діють у провідних європейських країнах. У Шотландії Рада з охорони здоров'я та соціальної допомоги (The Health and Social care board) підтримує впровадження інноваційних ЛЗ, які дають змогу пацієнтам скористатися перевагами у лікуванні. Так, у Шотландії працює методологія УКД, які включають лише доказові дані з Британського національного формуляра (British National Formulary). Наприклад, з 2015 р. до УКД у Шотландії включено препарат фолітропін альфа (Bemfola®), який застосовується в ДРТ для стимуляції овуляції у жінок та для стимуляції сперматогенезу у чоловіків. Цей гормональний інноваційний ЛЗ при допоміжних репродуктивних технологіях (Assisted reproductive technologies – ART) необхідно включати до УКД, оскільки проблематика безпліддя є актуальною у всьому світі. У протоколах ДРТ застосовуються високовартісні ЛЗ, які потребують включення до УКД, що забезпечить їх раціональне використання і знизить витрати на ДРТ [8].

Нами встановлено, що у 3 країнах (Італія, Бельгія, Німеччина) використовують 10 типів УКД для інноваційного ЛЗ Бевацизумаб (Avastin®) для шести різних показань. Це препарат першої лінії при лікуванні колоректального раку та метастатичного раку молочної залози. Різні типи УКД для цього ЛЗ використовують залежно від стадії захворювання, супутніх захворювань та віку пацієнта. Досвід країн свідчить про те, що раціональним є включення Бевацизумабу до УКД, оскільки пацієнти потребують лікування цим ЛЗ [8].

Аналіз літератури показав, що не існує єдиного підходу до формування УКД для інноваційних ЛЗ. Кожна країна визначає національну політику законодавчого регулювання УКД, звітів з ОМТ та прозорості даних для фахівців охорони здоров'я. Так, в Італії, Великобританії, Уельсі, Шотландії та Швеції інформація про ЛЗ, що включено до УКД, є публічною і доступна на сайтах Агенств з ОМТ. Проте у Бельгії та Франції зміст УКД є конфіденційним для усіх зацікавлених сторін. Так, у Франції

для кожного препарату визначаються обсяги постачання, відповідне фінансування. Витрати на лікування є затвердженими в УКД, проте якщо компанія перевищить ліміт, змушена повертати державі кошти, оскільки ціна на упаковку інноваційного ЛЗ затверджується на державному рівні. Якщо реальні дані застосування інноваційного ЛЗ покажуть на основі критеріїв ефективності вищі показники, то затверджена ціна на ЛЗ зберігається, якщо показники ефективності будуть нижчими, тоді компанія відшкодовує різницю у ціні на інноваційний ЛЗ [9].

У Литві метод УКД застосовується, коли витрати на відшкодування інноваційного ЛЗ є вищими порівняно з аналогічними за дією препаратами [9].

У Великобританії використовують метод УКД для схем доступу пацієнтів, за допомогою яких фармацевтична компанія та Департамент охорони здоров'я спільно з Національним інститутом здоров'я і клінічної досконалості (NICE) надають доступність для пацієнтів до інноваційних ЛЗ відповідно до затверджених критеріїв (граничного рівня фінансування на 1 рік, враховуючи показник якості життя – QALY), які представлено у звіту з ОМТ згідно з діючими рекомендаціями з ОМТ (HTA Guidelines) [9].

Таким чином, для впровадження інноваційних ЛЗ у практику перспективним є використання міні-ОМТ на рівні лікарень, а також запровадження методології УКД для визначення обсягів фінансування на високовартісні препарати при забезпеченні їх доступності для пацієнтів з хронічними, рідкісними захворюваннями з метою формування переліків ЛЗ для державних програм, бюджетних закупівель в Україні.

## **Висновки**

1. Нами сформульовано термін «**міні-ОМТ**» для використання у вітчизняній науковій літературі, який означає системний процес оцінки показників ефективності, безпеки, якості життя, соціальних, етичних аспектів у співвідношенні до витрат на інноваційні ЛЗ порівняно з традиційними препаратами. Метою міні-ОМТ є економія бюджетних коштів на рівні лікарні, медичного центру при впровадженні інноваційних ЛЗ, з урахуванням реальних даних про споживання ЛЗ та підготовкою звіту з міні-ОМТ для прийняття належних управлінських рішень про раціональне використання ресурсів на місцевому (локальному) рівні. Міні-ОМТ є інструментом для прийняття рішень на основі даних доказової медицини для впровадження інноваційних ЛЗ на місцевому (локальному) рівні, що є актуальним в умовах децентралізації фінансування на медичну допомогу в Україні.

2. Нами обґрунтовано необхідність впровадження методології «Угоди керованого доступу» для інноваційних ЛЗ із метою прозорого і раціонального розподілу витрат між державою (фондом страхування) та виробником (постачальником) ЛЗ для раціонального використання ресурсів на інноваційні ЛЗ, особливо для лікування онкологічних, гематологічних захворювань, також при ДРТ для оптимізації фармацевтичної допомоги та підвищення якості життя пацієнтів.

3. Встановлено, що у країнах Центральної і Східної Європи широко застосовується 6 методів «Угоди керованого доступу» для впровадження інноваційних ЛЗ для доступу пацієнтів до ефективних і високовартісних препаратів. Досліджено, що тривалість дії УКД становить 1–5 років залежно від класу інноваційного ЛЗ, обсягів закупівель, законодавства країни. У державах ЄС накопичений досвід законодавчого регулювання УКД, що доцільно для впровадження положень Постанови КМУ від 05. 12. 2018 року № 1022 «Державна стратегія реалізації державної політики забезпечення населення лікарськими засобами на період до 2025 року».

4. Показано, що доцільно використовувати методи УКД для ДРТ, в яких застосовуються високовартісні інноваційні ЛЗ, що забезпечить їх раціональне використання і знизить витрати на державну програму з лікування безплідності методами ДРТ за бюджетні кошти в Україні.

## Список використаної літератури

1. Health technology assessment [Electronic resource]. – Access mode: [https://www.who.int/medical\\_devices/assessment/en/](https://www.who.int/medical_devices/assessment/en/)
2. Наказ МОЗ № 579 від 10. 07. 2004 «Про затвердження Порядку направлення жінок для проведення першого курсу лікування безплідності методами допоміжних репродуктивних технологій за абсолютними показаннями за бюджетні кошти» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0224-05>
3. *Arentz-Hansen H.* Mini-HTA to support evidence-based decisions for new health technologies in Norwegian hospitals [Electronic resource]. – Access mode: [https://www.who.int/medical\\_devices/Sun\\_am\\_HTA\\_6\\_ARENTZ\\_HANSEN.pdf](https://www.who.int/medical_devices/Sun_am_HTA_6_ARENTZ_HANSEN.pdf)
4. *Мендрік О., Заглада О.* Перспективи розширення застосування оцінки технологій охорони здоров'я (Health technology assessment) в Україні // Україна. Здоров'я нації. – 2010. – № 2 (14). – С. 128–131.
5. *Ferrario A., Arāja D., Bochenek T. et al.* The Implementation of Managed Entry Agreements in Central and Eastern Europe: Findings and Implications // *PharmacoEconomics*.–2017.– N 35 (12). – P. 1271–1285 [Electronic resource]. <https://doi.org/10.1007/s40273-017-0559-4>
6. *Bonanno V., Ermisch M., Godman B. et al.* Adaptive pathways: possible next steps for payers in preparation for their potential implementation / *Frontiers in Pharmacology-2018* [Electronic resource]. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00497>
7. *Bouvy J., Sapede C., Garner S.* Managed Entry Agreements for Pharmaceuticals in the Context of Adaptive Pathways in Europe // *Front Pharmacol.* – 2018. – N 9. – P. 280 [Electronic resource]. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00280>
8. Scottish Medicine Consortium. Follitropin alfa (Bemfola®) is accepted for use within NHS Scotland [Electronic resource]. – Access mode: <https://www.scottishmedicines.org.uk>
9. *Pauwels K., Huys I., Vogler S. et al.* Managed Entry Agreements for Oncology Drugs: Lessons from the European Experience to Inform the Future / *Frontiers in Pharmacology-2017* [Electronic resource]. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00171>

## References

1. Health technology assessment [Electronic resource]. – Access mode: [https://www.who.int/medical\\_devices/assessment/en/](https://www.who.int/medical_devices/assessment/en/)
2. Nakaz MOZ № 579 vid 10. 07. 2004 «Pro zatverdzhennia Poriadku napravlennia zhinok dlia provedennia pershoho kursu likuvannia bezplidnosti metodamy dopomizhnykh reproduktyvnykh tekhnolohii za absoliutnymi pokazanniamy za biudzhetni koshty» [Elektronnyi resurs]. – Rezhym dostupu: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0224-05>
3. *Arentz-Hansen H.* Mini-HTA to support evidence-based decisions for new health technologies in Norwegian hospitals [Electronic resource]. – Access mode: [https://www.who.int/medical\\_devices/Sun\\_am\\_HTA\\_6\\_ARENTZ\\_HANSEN.pdf](https://www.who.int/medical_devices/Sun_am_HTA_6_ARENTZ_HANSEN.pdf)
4. *Mendrik O., Zahlada O.* Perspektyvy rozshyrennia zastosuvannia otsinky tekhnolohii okhorony zdorovia (Nealth technology assessment) v Ukraini // Ukraina. Zdorovia natsii. – 2010. – № 2 (14). – S. 128–131.
5. *Ferrario A., Arāja D., Bochenek T. et al.* The Implementation of Managed Entry Agreements in Central and Eastern Europe: Findings and Implications // *PharmacoEconomics*.– 2017.– N 35 (12). – P. 1271–1285 [Electronic resource]. <https://doi.org/10.1007/s40273-017-0559-4>
6. *Bonanno V., Ermisch M., Godman B. et al.* Adaptive pathways: possible next steps for payers in preparation for their potential implementation. / *Frontiers in Pharmacology-2018*. [Electronic resource]. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00497>
7. *Bouvy J., Sapede C., Garner S.* Managed Entry Agreements for Pharmaceuticals in the Context of Adaptive Pathways in Europe // *Front Pharmacol.* – 2018. – N 9. – P. 280. [Electronic resource]. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00280>
8. Scottish Medicine Consortium. Follitropin alfa (Bemfola®) is accepted for use within NHS Scotland. [Electronic resource]. – Access mode: <https://www.scottishmedicines.org.uk>
9. *Pauwels K., Huys I., Vogler S. et al.* Managed Entry Agreements for Oncology Drugs: Lessons from the European Experience to Inform the Future / *Frontiers in Pharmacology-2017* [Electronic resource]. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00171>

Надійшла до редакції 17 березня 2019 р.  
Прийнято до друку 9 квітня 2019 р.



О. М. Заліська (<https://orcid.org/0000-0003-1845-7909>),

Х.-О. Я. Стасів (<https://orcid.org/0000-0003-4073-4327>).

*Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького*

## НАУКОВО-МЕТОДИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ТА ВИКОРИСТАННЯ МЕТОДОЛОГІЇ «УГОДИ КЕРОВАНОГО ДОСТУПУ» ДЛЯ ІННОВАЦІЙНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ У СИСТЕМІ ОЦІНКИ МЕДИЧНИХ ТЕХНОЛОГІЙ В УКРАЇНІ

**Ключові слова:** оцінка медичних технологій, міні-ОМТ, допоміжні репродуктивні технології, угоди керованого доступу, інноваційні лікарські засоби

### А Н О Т А Ц І Я

У системі оцінки медичних технологій (ОМТ) (Health Technology Assessment – HTA) доцільно застосовувати міні-ОМТ для економії бюджетних коштів на рівні лікарні, з урахуванням реальних даних про споживання ЛЗ для раціонального використання ресурсів на місцевому рівні. ОМТ включає сучасну методологію «Угоди керованого доступу» (УКД) (Managed Entry Agreements), яка активно впроваджується у країнах Європи для забезпечення доступності інноваційних ЛЗ при лікуванні онкологічних, гематологічних, рідкісних захворювань, при допоміжних репродуктивних технологіях (ДРТ), при державних програмах фінансування.

Метою дослідження було проаналізувати використання підходу міні-ОМТ для оцінки інноваційних ЛЗ, зокрема при ДРТ. Теоретично та практично обґрунтувати методологію «Угоди керованого доступу» для інноваційних ЛЗ для швидшого доступу до нових препаратів на засадах доказової медицини та фармакоекономіки для впровадження на державному (місцевому) рівнях та раціонального використання бюджетних коштів.

Методи дослідження – системний аналіз даних звітів, публікацій про міні-ОМТ та «Угоди керованого доступу» у провідних країнах Європи. Основними об'єктами були статті, огляди фармакоекономістів ISPOR, LSE, які є провідними у сфері ОМТ у світі. Методами узагальнення, системного аналізу вивчено статистичні дані про інноваційні ЛЗ, які включено у законодавчо регламентовані «Угоди керованого доступу» в країнах ЄС, Центральної та Східної Європи.

Нами узагальнено дані про звіти міні-ОМТ у країнах ЄС, які законодавчо регламентовані і найчастіше включають інноваційні препарати для лікування онкологічних, гематологічних та рідкісних захворювань. Встановлено, що у країнах ЄС законодавчо регулюються і використовують 6 основних методів УКД. В Україні є необхідним створення рекомендацій з міні-ОМТ та УКД для удосконалення нормативної бази та діяльності ОМТ Департаменту, ДЕЦ МОЗ України відповідно до Державної стратегії реалізації державної політики забезпечення населення лікарськими засобами на період до 2025 р.

Сформульовано термін «міні-ОМТ» як системний процес оцінки показників ефективності, безпеки, якості життя, соціальних, етичних аспектів у співвідношенні до витрат на інноваційні ЛЗ для економії бюджетних ресурсів на місцевому рівні. Методи УКД доцільно застосовувати для оцінки витрат на схеми лікування, в тому числі на ЛЗ при ДРТ, що забезпечить раціональне використання коштів на державні програми, зокрема з лікування безпліддя, і бюджетних ресурсів охорони здоров'я.

О. Н. Залиская (<https://orcid.org/0000-0003-1845-7909>),

Х.-О. Я. Стасив (<https://orcid.org/0000-0003-4073-4327>)

*Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого*

## НАУЧНО-МЕТОДИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ И ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДОЛОГИИ «СОГЛАШЕНИЯ УПРАВЛЯЕМОГО ДОСТУПА» ДЛЯ ИННОВАЦИОННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В СИСТЕМЕ ОЦЕНКИ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ В УКРАИНЕ

**Ключевые слова:** оценка медицинских технологий, мини-ОМТ, вспомогательные репродуктивные технологии, соглашения управляемого доступа, инновационные лекарственные средства

### А Н Н О Т А Ц И Я

В системе оценки медицинских технологий (ОМТ) (Health Technology Assessment – HTA) целесообразно применять мини-ОМТ для экономии бюджетных средств на уровне больницы, с учетом реальных данных о потреблении ЛС для рационального использования ресурсов на местном уровне. ОМТ включает современную методологию «Соглашения управляемого доступа» (СУД) (Managed Entry Agreements), активно внедряемую в странах Европы для обеспечения доступности инновационных ЛС при лечении онкологических, гематологических, редких заболеваний, при вспомогательных репродуктивных технологиях (ВРТ), при государственных программах финансирования.

Целью исследования было проанализировать использование подхода мини-ОМТ для оценки инновационных ЛС, в частности при ВРТ. Теоретически и практически обосновать методологию «Соглашения управляемого доступа» для инновационных ЛС для быстрого доступа к новым препаратам на основе доказательной медицины и фармакоэкономики для внедрения на государственном (местном) уровнях и рационального использования бюджетных средств.

Методы исследования – системный анализ данных отчетов, публикаций о мини-ОМТ и «Соглашениях управляемого доступа» в ведущих странах Европы. Основными объектами были статьи, обзоры фармакоэкономистов ISPOR, LSE, являющихся ведущими в сфере ОМТ в мире. Методами обобщения,

системного анализа изучены статистические данные об инновационных ЛС, включенных в законодательно регламентированные СУД в странах ЕС, Центральной и Восточной Европы.

Нами обобщены данные отчетов о мини-ОМТ в странах ЕС, которые законодательно регламентированы и включают инновационные препараты для лечения онкологических, гематологических и редких заболеваний. Установлено, что в странах ЕС законодательно регулируются и используются 6 основных методов СУД. В Украине необходимо создание рекомендаций по мини-ОМТ и СУД для совершенствования нормативной базы и деятельности ОМТ Департамента, ГЭЦ МЗ Украины в соответствии с Государственной стратегией реализации Государственной политики обеспечения населения лекарственными средствами на период до 2025 г.

Нами сформулирован термин «мини-ОМТ» как системный процесс оценки показателей эффективности, безопасности, качества жизни, социальных, этических аспектов в соотношении с затратами на инновационные ЛС для экономии бюджетных ресурсов на местном уровне. Методы СУД целесообразно применять для оценки затрат на схемы лечения, в том числе на ЛС при ВРТ, что обеспечивает рациональное использование средств на государственные программы, в частности по лечению бесплодия, и бюджетных ресурсов здравоохранения.

O. M. Zaliska (<https://orcid.org/0000-0003-1845-7909>),  
Kh.-O. J. Stasiv (<https://orcid.org/0000-0003-4073-4327>)

*Danylo Halytsky Lviv National Medical University*

#### SCIENTIFIC METHODOLOGY AND PRACTICAL USE OF MANAGED ENTRY AGREEMENTS FOR INNOVATIVE MEDICINES IN SYSTEM OF HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT IN UKRAINE

**Key words:** Health Technology Assessment, mini-HTA, assisted reproductive technologies, Managed Entry Agreements, innovative medicines

#### ABSTRACT

In the Health Technology Assessment (HTA) system, it is advisable to use a mini-HTA to save budget funds at the hospital level, taking into account real world data on drug consumption for a rational use of resources at the local level. HTA include Managed Entry Agreements (MEA), which is being actively implemented in Europe to ensure the availability of innovative medicines for the treatment of oncological, hematological, rare diseases, assisted reproductive technologies (ART), and government funding programs.

The aim of this study was to analyze the use of the mini-HTA approach for the evaluation of innovative drugs, in particular with ART. Theoretically and practically substantiate the «Managed Entry Agreement» methodology for innovative drugs for rapid availability to new medicines based on evidence-based medicine and pharmacoeconomics for implementation at the state (local) level and rational use of budget funds.

Research methods – systematic analysis of data of reports, publications about the mini-HTA and the «Managed Entry Agreement» in the leading countries of Europe. The main objects were articles, reviews of pharmacoeconomists of ISPOR, LSE, which are leading in the HTA field in the world. The statistical data on innovative drugs, included in the legislatively regulated by the MEA in the EU, Central and Eastern Europe countries, using the methods of generalization, systematic analysis were studied.

We summarized the HTA data include in mini-HTA reports in EU countries, which were legally regulated and included innovative drugs for the treatment of cancer, hematological and rare diseases. We established that using 6 main MEA methods, regulated by law in the EU countries. There is necessary to create a recommendation on mini-HTA and MEA to improve the regulatory framework and activities of the HTA Department of State Expert Centre, MoH of Ukraine in order to implementation of the State strategy for implementing the State policy of providing the population with medicines for the period up to 2025.

We formulated the term «mini-HTA» as a systematic process of evaluating indicators of effectiveness, safety, quality of life, social and ethical aspects in relation to the costs for innovative drugs to save budget resources at the local level. There is advisable to use the MEA methods to estimate the cost for treatment regimens, including drugs for ART, which will ensure the rational use of funds for state programs, in particular, for the treatment of infertility, and public health resources.

*Електронна адреса для листування з авторами: [olzaliska@ukr.net](mailto:olzaliska@ukr.net)*

*(Заліська О. М.)*

**ДОСЛІДЖЕННЯ АСОРТИМЕНТУ ГРУПИ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НПЗЗ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ В УКРАЇНІ ЗА ПЕРІОД 2014–2018 РОКІВ**

**Ключові слова:** нестероїдні протизапальні засоби, міжнародна непатентована назва, торгова назва, фармацевтичний ринок України, роздрібні ціни на лікарські засоби

L. V. IAKOVLIEVA (<https://orcid.org/0000-0002-9961-4664>),A. A. TITOVA (<https://orcid.org/0000-0003-2971-8326>)*National University of Pharmacy, Kharkiv***RESEARCH OF MEDICINAL PRODUCTS OF THE NSAID OF THE PHARMACEUTICAL MARKET IN UKRAINE FOR THE PERIOD 2014–2018**

**Key words:** nonsteroidal anti-inflammatory drugs, international non-proprietary name, trade name, pharmaceutical market of Ukraine, retail prices for medicines

Значення нестероїдних протизапальних лікарських засобів (НПЗЗ) у сучасному житті людини важко переоцінити, оскільки вони відносяться до числа найвживаніших лікарських засобів (ЛЗ) [7]. Із кінця XX ст. і дотепер відмічають тенденцію до збільшення споживання НПЗЗ у 2 рази кожні 10 років [13].

Великий перелік гострих і хронічних захворювань, що супроводжуються запальним процесом і болем, при лікуванні яких використовують нестероїдні протизапальні засоби [2]. Використання НПЗЗ зумовлює актуальність своєчасного і оптимального забезпечення хворих ефективними ЛЗ із хорошим профілем безпеки [5]. Тому як для лікарів, так і для працівників аптечних закладів необхідна своєчасна інформація щодо препаратів, представлених на фармацевтичному ринку. Як об'єкти дослідження було використано нестероїдні протизапальні засоби різних хімічних груп.

Нестероїдні протизапальні засоби – група різних за хімічною структурою ЛЗ (переважно похідні кислот), які широко застосовують в клінічній практиці. Більше 30 мільйонів людей у світі щодня приймають НПЗЗ, серед них стаціонарних хворих близько 20% [11]. За даними ВООЗ, близько 20% населення в усьому світі приймають НПЗЗ [8].

За статистикою препарати з групи НПЗЗ є найпопулярнішими лікарськими засобами серед лікарів і населення для лікування м'язово-суглобового болю (МСБ) і займають провідне місце в світі за обсягами споживання [13]. Описані фармакологічні властивості обґрунтовують великий асортимент НПЗЗ на фармацевтичному ринку України та широке використання цих препаратів у клінічній практиці [7].

За останні 25 років кількість НПЗЗ значно зросла, і на сьогодні на фармацевтичному ринку України ця група нараховує 32 міжнародні непатентовані назви (МНН) (табл. 1), які відрізняються за хімічною структурою та особливостями застосування. Однією з принципових переваг НПЗЗ є велика кількість лікарських форм, що дає змогу підібрати потрібний режим знеболювальної терапії індивідуально для кожного пацієнта.

Сьогодні немає єдиної класифікації НПЗЗ, їх розподіляють: за хімічною структурою; тривалістю і силою протизапального і анальгетичного ефектів; селективністю; впливом на метаболізм суглобового хряща та ін. З відкриттям двох ізоформ циклооксигенази (ЦОГ) була запропонована така класифікація НПЗЗ [11]:

1. *Селективні інгібітори ЦОГ-1* – низькі дози аспірину. За тривалого застосування сприяють розвитку гастроентеропатій з утворенням ерозій і пептичних виразок, інтерстиціального нефриту, геморагічних ускладнень.

2. *Неселективні інгібітори ЦОГ-1 і ЦОГ-2* – диклофенак, кеторолак, ібупрофен, напроксен, кетопрофен, індометацин, етодолак, аспірин, парацетамол, метамізол, піроксикам, а також більшість інших сучасних НПЗЗ.

3. *Селективні інгібітори ЦОГ-2* – мелоксикам, німесулід – виявляють мінімальну кількість побічних ефектів порівняно з попередньою групою НПЗЗ, але зберігається ризик розвитку їх у разі використання у більш високих дозах.

4. *Специфічні інгібітори ЦОГ-2* – целекоксиб. За своєю ефективністю вони не поступаються мелоксикаму та німесулід, а з безпеки значно перевершують вищезазначені НПЗЗ.

Широке використання НПЗЗ сприяло глибокому вивченню не тільки їх фармакологічних властивостей, а і безпеки. Найчастіше побічні ефекти НПЗЗ розвиваються з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ) – гастропатії і шлунково-кишкові розлади [1, 9]. Антиагрегантна дія НПЗЗ також сприяє виникненню шлунково-кишкових кровотеч.

Бронхоспазм при застосуванні НПЗЗ найчастіше розвивається у хворих з аспіриновим варіантом бронхіальної астми і пов'язаний з блокадою ЦОГ-1 у бронхах (в результаті переважання ліпооксигеназного шляху метаболізму арахідонової кислоти збільшується утворення ЛТ, що чинять бронхоспастичну дію) [10, 11].

Попри те, що селективні інгібітори ЦОГ-2 відрізняються більшою безпекою, вони можуть спричинювати гостру печінкову недостатність, гальмування загоєння виразок шлунка, оборотне безпліддя [3].

**Метою** роботи є аналіз асортименту та цінових характеристик нестероїдних протизапальних засобів на українському фармацевтичному ринку за період 2014–2018 рр. Раніше (у 2016 р.) асортимент НПЗЗ на фармацевтичному ринку України було проаналізовано вченими Котвіцькою А. А. і Костюком В. Г. [4].

#### **Матеріали та методи дослідження**

Як об'єкти дослідження було обрано НПЗЗ, що представлені на фармацевтичному ринку України. Аналіз асортименту лікарських засобів здійснювали за період 2014–2018 рр. за даними аналітичної системи дослідження фармацевтичного ринку «Фармстандарт» компанії «Моріон», яка дає змогу аналізувати асортимент, середні роздрібні ціни, кількість реалізованих упаковок ЛЗ за певний період [6].

#### **Результати дослідження та обговорення**

Результати дослідження асортименту НПЗЗ наведено в табл. 1, 2 та на рис. 1, 2. На ринку НПЗЗ представлені широким переліком лікарських форм (ЛФ): капсули, таблетки, таблетки пролонгованої дії, супозиторії, мазі, гелі, розчини для ін'єкцій та інфузій (рис. 1). У 2018 р. було на фармацевтичному ринку України 393 ЛЗ, які представлені такими основними МН ЛФ: 19% становили ампули, 44% – таблетовані форми, 12% – капсули, 1% – гелі, 0,5% – мазі, по 3% – пакетики та саше, 12% – флакони та 5,5% – супозиторії. Найбільша кількість ЛЗ у формі таблеток – 44% чи 172 торгові назви (ТН).

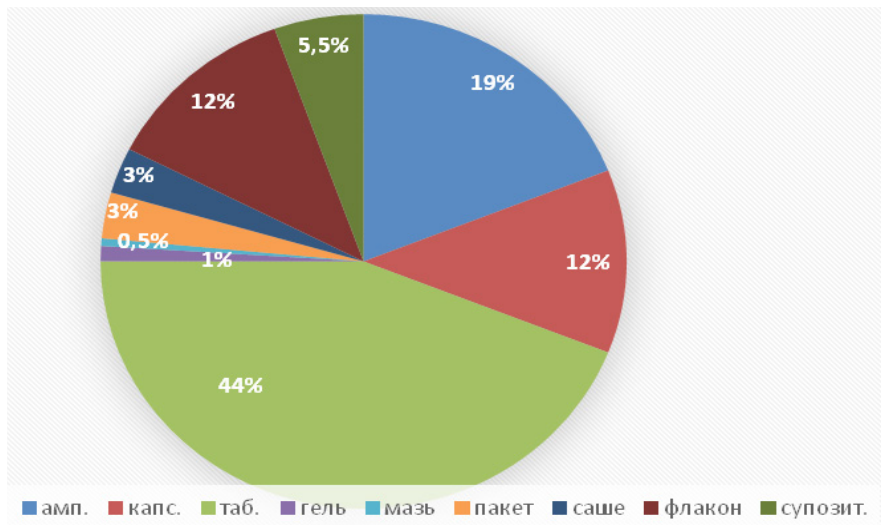


Рис. 1. Лікарські форми у «%» співвідношенні

## Аналіз асортименту і цінової політики НПЗЗ на фармацевтичному ринку України протягом 2014-2018 рр.

МНН	Кількість торгових назв по роках					Співвідношення вітчизняні/зарубіжні ТН (кількість)					Діапазон цін по кожному МНН, грн. (мінімум–максимум)				
	2014	2015	2016	2017	2018	2014	2015	2016	2017	2018	2014	2015	2016	2017	2018
M01A B01 Індометацин	11	7	6	3	4	4/7	2/5	1/5	1/2	1/3	6,14–51,85	9,30–82,02	6,74–73,23	17,99–30,55	21,03–40,45
M01A B05 Диклофенак	80	75	72	70	69	28/52	28/47	29/43	27/43	29/40	1,41–212,60	1,89–413,37	2,04–486,43	2,25–660,44	2,73–724,47
M01A B08 Етодолак	2	2	2	2	3	0/2	0/2	0/2	0/2	0/3	110,28–166,98	174,38–288,28	185,92–333,51	154,68–292,98	152,13–294,45
M01A B15 Кеторолак	18	16	14	16	15	7/11	7/9	6/8	9/7	9/6	6,04–176,07	7,61–276,00	11,73–267,07	13,09–375,60	15,96–443,75
M01A B16 Ацеклофенак	7	7	7	8	7	2/5	2/5	2/5	3/5	0/7	21,15–186,76	21,93–339,78	60,13–319,27	52,57–332,13	55,48–347,03
M01A B19** Амтолметин гуацил	–	–	–	1	1	–	–	–	0/1	0/1	–	–	–	128,87	150,56
M01A B55 Диклофенак, комбінації	20	14	13	15	15	5/15	4/10	4/9	4/11	4/11	0,81–142,23	13,05–209,26	11,71–204,92	7,94–286,67	4,7–609,29
M01A C01 Піроксикам	7	7	8	8	8	4/3	4/3	4/4	4/4	4/4	2,38–28,39	3,02–41,82	3,35–130,96	3,65–158,71	5,58–186,44
M01A C02 Теноксикам	2	3	4	3	3	0/2	0/2	0/4	0/3	0/3	4,27–17,60	32,84–134,47	33,14–138,14	97,38–141,15	138,61–312,23
M01A C05 Лорноксикам	8	6	6	6	6	2/6	2/4	2/4	2/4	0/6	29,39–250,30	55,66–353,05	57,57–382,37	61,99–410,59	65,71–459,14
M01A C06 Мелоксикам	52	55	66	65	65	25/27	27/28	30/36	27/38	34/31	11,85–205,35	23,72–309,14	24,54–335,14	20,04–350,23	29,45–1816,04
M01A E01 Ібупрофен	58	62	66	63	63	21/37	21/41	22/44	22/41	17/46	1,29–84,28	2,34–209,92	3,22–219,02	3,91–229,42	4,4–288,74



МНН	Кількість торгових назв по роках					Співвідношення вітчизняні/зарубіжні ТН (кількість)					Діапазон цін по кожному МНН, грн. (мінімум–максимум)				
	2014	2015	2016	2017	2018	2014	2015	2016	2017	2018	2014	2015	2016	2017	2018
M01A E02 Напроксен	6	5	6	6	8	2/4	2/3	2/4	0/6	0/8	28,65–70,53	71,57–104,69	39,29–101,35	44,57–82,38	48,27–129,81
M01A E03 Кетопрофен	7	7	9	9	8	0/7	0/7	0/9	0/9	0/8	42,78–137,34	79,49–170,33	88,63–192,75	90,07–185,62	95,24–214,22
M01A E09 Флурбипрофен	2	2	2	2	2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	51,70–100,72	95,88–186,86	103,44–206,61	101,32–164,55	114,56–206,33
M01A E14 Дексібупрофен	8	17	19	4	4	2/6	7/10	9/10	0/4	0/4	21,56–156,36	30,88–170,35	29,72–432,5	30,44–52,15	42,55–79
M01A E17 Декскетопрофен	–	–	–	17	24	–	–	–	11/6	10/14	–	–	–	52,90–381,68	55,76–428,13
M01A E51 Ібупрофен, комбінації	1	2	3	3	3	0/1	1/1	1/2	1/2	1/2	30,31	24,94–44,56	26,83–99,06	28,94–99,08	35,72–107,32
M01A G01 Кислота мефенамова	4	5	5	5	7	2/2	3/2	3/2	3/2	5/2	15,85–30,45	19,23–49,95	20,67–51,18	27,81–56,26	30,6–62,1
M01A H01 Целекоксиб	7	8	8	7	7	3/4	4/4	4/4	3/4	3/4	23,86–444,57	27,95–301,64	34,51–329,76	36,06–340,64	39,79–351,03
M01A H02 Рофекоксиб	3	3	3	2	2	0/3	0/3	0/3	0/2	0/2	41,49–59,84	58,92–101,22	68,65–116,45	68,23–117,97	70,69–129,29
M01A H04 Парекоксиб	3	2	2	2	2	0/3	0/2	0/2	0/2	0/2	104,56–1068,07	1113,06–1817,08	1025,47–1696,68	1007,29–1716,95	1007,9–1767,44
M01A H05 Еторикоксиб	8	7	7	6	5	0/8	0/7	0/7	0/6	0/5	33,77–357,62	39,71–753,11	43,5–705,43	205,37–1039,16	253,12–1159,77

МНН	Кількість торгових назв по роках					Співвідношення вітчизняні/зарубіжні ТН (кількість)					Діапазон цін по кожному МНН, грн. (мінімум—максимум)				
	2014	2015	2016	2017	2018	2014	2015	2016	2017	2018	2014	2015	2016	2017	2018
M01A X01 Набутетон	2	3	4	2	4	0/2	0/3	0/4	0/2	0/4	43,42–57,15	66,87–518,16	74,87–1000,24	80,18–99,17	100,64–308,01
M01A X05 Глюкозамін	7	6	8	8	8	2/5	3/3	5/3	5/3	5/3	86,08–542,52	259,25–925,14	92,31–700,36	102,97–637,93	106,59–697,22
M01A X17 Німесулід	23	24	25	21	22	13/10	14/10	14/11	14/7	10/12	6,65–142,07	3,81–162,04	4,26–197,67	4,15–292,08	14–308,83
M01A X20** Комбі-нації	2	2	2	2	2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	123,28–190,32	219,94–351,04	126,21–247,61	185,61–297,23	240,97–400,19
M01A X21 Діацереїн	4	4	4	4	4	2/2	2/2	2/2	2/2	2/2	68,23–195,25	106,86–405	104,73–177,01	100,35–180,94	88,13–191,93
M01A X25 Хондроїтин сульфат	14	12	15	15	18	3/11	4/8	7/8	7/8	10/8	30,42–570,62	39,18–1015,42	40,90–775,13	39,44–750,20	43,53–829,53
M01A X26 Авокадо та соєва олія, неомілювана	1	1	1	1	1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	228,43	302,08	333,58	319,22	353,06
M01A X55** Глюкозамін і хондроїтин сульфат	19	22	18	19	–	5/14	7/15	7/11	8/11	–	93,75–522,79	64,81–599,83	67,45–538,94	124,02–700	–
M01A X67** Німесулід, комбінації	6	4	4	3	3	3/3	2/2	2/2	2/1	0/3	2,17–167,12	9,64–242,38	9,67–246,72	9–264,37	10,54–292,14
	392	403	419	302	393	135/257	146/257	156/263	133/169	144/249	0,81–570,62	1,89–1817,08	2,04–1696,68	2,25–1716,95	2,73–1816,04

Протягом 2014–2018 рр. НПЗЗ були представлені в Україні від 302 до 419 ТН на основі 32 МНН. Основними представниками закордонних виробників НПЗЗ є Німеччина, Швейцарія, Індія, Польща, Франція, Ізраїль, Болгарія, Японія, США.

Т а б л и ц я 2

**Країни-учасники фармацевтичного ринку України у 2018 році**

№ з/п	Назва країни	Кількість ТН ЛЗ, представлених на фармацевтичному ринку	
		у натуральних одиницях	у %
1	Україна	144	37
2	Болгарія	8	2
3	Молдова	3	1
4	Кіпр	8	2
5	Швейцарія	29	7
6	США	10	2,5
7	Великобританія	40	11
8	Індія	39	11
9	Фінляндія	2	0,5
10	Литва	4	1,5
11	Німеччина	31	8
12	Румунія	2	0,5
13	Туреччина	10	2,5
14	Польща	13	3
15	Словенія	10	2,5
16	Ізраїль	14	4
17	Франція	6	1,5
18	Японія	8	2
19	Австрія	2	0,5

Якщо розглянути, які країни скільки представляють на українському ринку препаратів, то у 2018 р. більша кількість ТН були українського виробництва – 37% чи 144 ЛЗ. На другому місці по 11% імпорту з Великобританії та Індії і третє місце займала Німеччина – імпорт ЛЗ групи M01A становив 8%. Також слід відмітити Швейцарію, яка імпортувала до України 29 ЛЗ, що становило 7%. Всі інші країни імпортували менше 5% від загальної кількості. Це такі країни: Болгарія (2%), Молдова (1%), Кіпр (2%), США, Туреччина та Словенія – по 2,5%, Фінляндія (0,5%), Литва (1%), Румунія та Австрія – по 0,5%, Польща (3%), Франція (1,5%) та Японія (2%).

У більшій кількості на фармацевтичному ринку України представлені нестероїдні протизапальні засоби іноземного виробництва (рис. 2). Починаючи з 2014 р. до 2018 р. співвідношення вітчизняних ТН до кількості ТН зарубіжного виробництва становило: 1,9; 1,76; 1,69; 1,27 та 1,73, що вказує на необхідність імпортозаміщення цієї групи ЛЗ.



**Рис. 2. Співвідношення вітчизняних та іноземних торгових назв НПЗЗ в Україні за 2014–2018 роки**

Найбільшою кількістю ТН на ринку України представлений диклофенак – від 69 до 80 протягом досліджуваного періоду, що пов'язано з його виразною клінічною ефективністю (протизапальною та анальгетичною дією) та низькою ціною генеричних копій, бо препарат відноситься до третього покоління НПЗЗ і на ринку знаходиться протягом більше ніж 40 років. Поряд з цим вигідною характеристикою диклофенаку є його менш виразна порівняно з індометацином та піроксикамом (теж високоефективні неселективні інгібітори ЦОГ-1 і ЦОГ-2) гастротоксичність [12]. Великою кількістю торгових назв на ринку також представлені мелоксикам (52–65 ТН) й ібупрофен (58–66 ТН). Мелоксикам є препаратом 3-ї групи, має селективну дію на ЦОГ-2, що забезпечує значно нижчу гастротоксичність, ніж у неселективної другої групи НПЗЗ, але при цьому також виявляє і значно нижчу клінічну ефективність [12].

Ібупрофен також є неселективним інгібітором ЦОГ-1 і ЦОГ-2, поступається за ефективністю і токсичністю індометацину, піроксикаму та диклофенаку, що і зумовило використання цього ЛЗ в педіатрії у вигляді дитячих лікарських форм.

Досить широко представлений на ринку німесулід (селективний інгібітор ЦОГ-2) – від 21 до 25 ТН, та комбінований ЛЗ – глюкозамін з хондроїтину сульфатом, що був на ринку протягом 2014–2017 років від 18 до 22 ТН. Ця комбінація НПЗЗ є досить вартісним ЛЗ, але її широке використання протягом 4-х років пов'язане з хондропротекторними властивостями. У 2018 р. ця комбінація не була представлена на ринку України.

При вивченні економічного аспекту аналіз показав, що ціни на НПЗЗ протягом досліджуваного періоду щороку зростали, що пов'язано з економічною нестабільністю та інфляцією в Україні. У 2014 р. діапазон цін коливався від 0,81 до 1 068,07 грн. за упаковку, у 2015 р. – від 1,89 до 1 817,08 грн. У 2016 р. ціновий діапазон становив від 2,04 до 1 696,68 грн. за упаковку, у 2017 р. – від 2,25 до 1 716,95 грн. У 2018 р. найнижча ціна за упаковку становила 2,73 грн., що є найбільшою серед досліджуваних років, 1 816,04 грн. – найвища ціна за упаковку препарату у цьому році.

Найдешевшими препаратами представлений МНН диклофенак протягом усіх п'яти років досліджуваного періоду. З кожним роком мінімальна ціна диклофенаку зростала, починаючи з 0,81 грн., і далі – 1,89 грн., 2,04 грн., 2,25 грн. і у 2018 р. – до 2,73 грн., що у 3,37 раза вище за ціну у 2014 р. (0,81 грн.). Найдорожчими препаратами представлений МНН парекоксиб – 1 068,07 грн. у 2014 р., далі відповідно по роках: 1 817,08 грн., 1 696,68 грн., 1 716,95 грн. і у 2018 р. – 1 767,44 грн. Але у 2018 р. найдорожчим препаратом на ринку був представник МНН мелоксикам – 1 816,04 грн.

Окрім диклофенаку на фармацевтичному ринку України представлені також дешеві препарати і інших МНН, а саме диклофенак-комбінації (0,81–13,05 грн.), індометацин (6,14–21,03 грн.), піроксикам (2,38–5,58 грн.), ібупрофен (1,29–4,4 грн.), німесулід (6,65–14,0 грн.) та німесулід-комбінації (2,17–10,54 грн. (діапазон мінімальних цін)).

Таким чином, аналіз цін свідчить, що незважаючи на наявність на ринку дорогих імпортованих НПЗЗ, в асортименті цієї групи препаратів наявна велика група ТН за доступною ціною, що дає можливість їх широко використовувати у медичній практиці. Цьому також сприяє те, що НПЗЗ є препаратами групи ОТС і відпускаються в аптеках без рецепта.

### **Висновки**

1. НПЗЗ на фармацевтичному ринку України за 2014–2018 рр. були представлені препаратами як іноземних, так і вітчизняних виробників на основі 32 МНН. Асортимент ТН коливався в межах 392–419. Препарати за досліджуваний період представлені як вітчизняними, так і закордонними виробниками. Більшою мірою ТН НПЗЗ представлені закордонними виробниками, про що свідчать коливання співвідношення закордонні/вітчизняні по роках за досліджуваний період: 1,9; 1,76; 1,69; 1,27 та 1,73.

2. Найбільшою кількістю ТН на ринку за весь досліджуваний період представлені такі ЛЗ як диклофенак та його комбінації, мелоксикам, ібупрофен та німесулід, які характеризуються меншою токсичністю та достатньою клінічною ефективністю. Крім того, поряд з більш дорогими (40,45–609,29 грн.) ці МНН представлені високодоступними ТН, ціна яких знаходиться в діапазоні 0,81–14,00 грн.

3. Ціни на НПЗЗ протягом досліджуваного періоду щороку зростали, це пов'язано з економічною нестабільністю на фармацевтичному ринку України. Максимальна ціна за упаковку становила 1 817,08 грн. у 2015 році. За мінімальними цінами на ринку представлені ТН таких МНН: диклофенак-комбінації (0,81–13,05 грн.), індометацин (6,14–21,03 грн.), піроксикам (2,38–5,58 грн.), ібупрофен (1,29–4,4 грн.), німесулід (6,65–14,0 грн.) та німесулід-комбінації (2,17–10,54 грн. (діапазон мінімальних цін)).

4. Аналіз ЛЗ групи НПЗЗ за асортиментом, цінами та фармакологічними особливостями дії і ступенем клінічної безпеки свідчить, що серед великої кількості ТН, представлених на основі 32 МНН, виділяється 5 МНН: диклофенак, його комбінації, мелоксикам, ібупрофен та німесулід, які характеризуються меншою токсичністю, достатньо виразною клінічною ефективністю, що і забезпечило наявність на фармацевтичному ринку великої кількості їх дешевих генеричних копій, доступних для пересічних громадян України.



## Список використаної літератури

1. Дзяк Г. В., Степанов Ю. М., Гриценко В. І. Сучасний погляд на гастропатії, викликані нестероїдними протизапальними препаратами. Целекоксиб і стан секреторної функції шлунка // Сучасна гастроентерологія. – 2003. – № 1 (11). – С. 4–10.
2. Державна служба статистики України. URL: [www.ukrstat.gov.ua](http://www.ukrstat.gov.ua)
3. Довідник «Компендіум 2018». URL: <https://compendium.com.ua/uk/>
4. Котвіцька А. А., Костюк В. Г. Маркетингові дослідження фармацевтичного ринку нестероїдних протизапальних лікарських засобів // Фармац. часопис. – 2016. – №2. – С. 48–53.
5. Опекa пациента в практике врача и провизора. Руководство по применению лекарственных средств: пособие / Под ред. И. А. Зупанца, В. П. Черных. – К.: Украинский медицинский вестник, 2011. – 480 с.
6. Яковлева Л. В., Бездетко Н. В., Герасимова О. А. и др. Фармакоэкономика: уч. пособие для вне-аудит. и аудит. работы студ. / Под ред. Л. В. Яковлевой. – Харьков: НФаУ, 2014. – 123 с.
7. Brune and Patrignani P. New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs // J. Pain Res. – 2015. – P. 105. <https://doi.org/10.2147/JPR.S75160>
8. Gómez-Acebo I, Dierssen-Sotos T, de Pedro M. et al. Epidemiology of non-steroidal anti-inflammatory drugs consumption in Spain. The MCC-Spain study // BMC Public Health. – 2018. – V. 18 (1). <https://doi.org/10.1001/archinte.160.6.777>
9. Goldstein J., Cryer B. Gastrointestinal injury associated with NSAID use: a case study and review of risk factors and preventative strategies // Drug, Healthcare and Patient Safety. – 2015. – P. 31. <https://doi.org/10.2147/DHPS.S71976>
10. Hunter L., Wood D. and Dargan. The patterns of toxicity and management of acute nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) overdose // Open Access Emergency Medicine. – 2011. – P. 39.
11. Kowalski M., Makowska J. Seven Steps to the Diagnosis of NSAIDs Hypersensitivity: How to Apply a New Classification in Real Practice? // Allergy, Asthma & Immunology Research. – 2015. – V. 7, N 4. – P. 312. <https://doi.org/10.4168/aaair.2015.7.4.312>
12. Simon L. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and their risk: a story still in development // Arthritis Research & Therapy. – 2013. – V. 15, Suppl. 3. – P. S1. <https://doi.org/10.1186/ar4173>
13. Zhou Y., Boudreau D., Freedman A. Trends in the use of aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the general U. S. population // Pharmacoeconomics and Drug Safety. – 2013. – V. 23, N 1. – P. 43–50. <https://doi.org/10.1002/pds.3463>

## References

1. Dzyak H. V., Stepanov Yu. M., Hrytsenko V. I. Suchasnyy pohlyad na hastropatiyi, vyklykani nesteroidnyimi protyzapal'nymi preparatamy. Tselekoksyb i stan sekretornoyi funktsiyi shlunka // Suchasna gastroenterolohiya. – 2003. – № 1 (11). – С. 4–10.
2. Derzhavna sluzhba statystyky Ukrayiny. URL: [www.ukrstat.gov.ua](http://www.ukrstat.gov.ua)
3. Dovidnyk «Kompennium 2015». URL: <https://compendium.com.ua/uk/>
4. Kotvitska A. A., Kostyuk V. G. Marketing dostandzhennya pharmaceutical market nonsterone protizapalnih likarskih sites // Pharmac. Chronicle. – 2016. – № 2. – С. 48–53.
5. Opeka pacienta v praktike vracha i provizora. Rukovodstvo po primeneniyu lekarstvennyh sredstv: posobie / Pod red. I. A. Zupanca, V. P. Chernyh. – K.: Ukrainskij medicinskij vestnik. – 2011. – 480 s.
6. Yakovleva L. V., Bezdetko N. V., Gerasimova O. A. i dr. Farmakoehkonomika: ucheb. posobie dlya vneaudit. i audit. raboty stud. / Pod red. L. V. Yakovlevoj. – Kharkiv: NFaU, 2014. – 123 s.
7. Brune and Patrignani P. New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs // J. Pain Res. – 2015. – P. 105. <https://doi.org/10.2147/JPR.S75160>
8. Gómez-Acebo I, Dierssen-Sotos T, de Pedro M. et al. Epidemiology of non-steroidal anti-inflammatory drugs consumption in Spain. The MCC-Spain study // BMC Public Health. – 2018. – V. 18, N 1. <https://doi.org/10.1001/archinte.160.6.777>
9. Goldstein J., Cryer B. Gastrointestinal injury associated with NSAID use: a case study and review of risk factors and preventative strategies // Drug, Healthcare and Patient Safety. – 2015. – P. 31. <https://doi.org/10.2147/DHPS.S71976>
10. Hunter L., Wood D. and Dargan. The patterns of toxicity and management of acute nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) overdose // Open Access Emergency Medicine. – 2011. – P. 39. <https://doi.org/10.2147/OAEM.S22795>
11. Kowalski M., Makowska J. Seven Steps to the Diagnosis of NSAIDs Hypersensitivity: How to Apply a New Classification in Real Practice? // Allergy, Asthma & Immunology Research. – 2015. – V. 7, N 4. – P. 312. <https://doi.org/10.4168/aaair.2015.7.4.312>
12. Simon L. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and their risk: a story still in development // Arthritis Research & Therapy. – 2013. – V. 15, Suppl. 3. – P. S1. <https://doi.org/10.1186/ar4173>
13. Zhou Y., Boudreau D., Freedman A. Trends in the use of aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the general U. S. Population // Pharmacoeconomics and Drug Safety. – 2013. – V. 23, N 1. – P. 43–50. <https://doi.org/10.1002/pds.3463>

Надійшла до редакції 10 квітня 2019 р.  
Прийнято до друку 10 червня 2019 р.

Л. В. Яковлева (<https://orcid.org/0000-0002-9961-4664>),

А. А. Тітова (<https://orcid.org/0000-0003-2971-8326>)

*Національний фармацевтичний університет, м. Харків*

#### ДОСЛІДЖЕННЯ АСОРТИМЕНТУ ГРУПИ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НІЗЗ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ В УКРАЇНІ ЗА ПЕРІОД 2014–2018 РОКІВ

**Ключові слова:** нестероїдні протизапальні препарати, міжнародна непатентована назва, торгова назва, фармацевтичний ринок України, роздрібні ціни на лікарські засоби

#### А Н О Т А Ц І Я

Нестероїдні протизапальні засоби (НІЗЗ) – група різних за хімічною структурою ЛЗ (переважно похідні кислот), які широко застосовують в клінічній практиці. Більше трьохсот мільйонів людей у світі щодня приймають НІЗЗ.

Мета дослідження – аналіз асортименту та цінкових характеристик нестероїдних протизапальних засобів на українському фармацевтичному ринку протягом 2014–2018 років.

Як об'єкти дослідження було обрано нестероїдні протизапальні лікарські засоби, що представлені на фармацевтичному ринку України за 2014–2017 роки. Для дослідження було використано роздрібні ціни, які отримано за даними аналітичної системи дослідження фармацевтичного ринку «Фармстандарт» компанії «Моріон».

НІЗЗ в Україні протягом 2014–2018 років були представлені від 302 до 419 торгових назв на основі 32 міжнародних непатентованих назв. Найбільшою кількістю торгових назв був представлений диклофенак, що пояснюється його виразною ефективністю, меншою токсичністю серед найбільш ефективних препаратів і низькою вартістю вітчизняних генеричних препаратів. Меншою кількістю торгових назв ніж диклофенак, але більшою, ніж основна маса НІЗЗ, на ринку були представлені такі міжнародні непатентовані назви – мелоксикам, ібупрофен, нимесулід та комбінація глюкозаміна з хондроїтином сульфату.

Таким чином, на фармацевтичному ринку України виявлено великий вибір НІЗЗ. Більшою мірою представлені нестероїдні протизапальні препарати іноземного виробництва. Ці лікарські засоби мають широкий діапазон цін, що дає змогу оптимізувати витрати на лікування. Ціни на НІЗЗ протягом досліджуваного періоду щороку зростали, що пов'язано з економічною нестабільністю та інфляцією в Україні.

Л. В. Яковлева (<https://orcid.org/0000-0002-9961-4664>),

А. А. Тітова (<https://orcid.org/0000-0003-2971-8326>)

*Національний фармацевтичний університет, г. Харьков*

#### ИЗУЧЕНИЕ АССОРТИМЕНТА ГРУППЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НИЗЗ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ В УКРАИНЕ ЗА ПЕРИОД 2014–2018 ГОДОВ

**Ключевые слова:** нестероидные противовоспалительные средства, международное непатентованное название, торговое название, фармацевтический рынок Украины, розничные цены на лекарственные средства

#### А Н Н О Т А Ц И Я

Нестероидные противовоспалительные средства (НІЗЗ) – группа различных по химической структуре лекарственных средств (преимущественно производных кислот), которые широко используются в клинической практике. Больше трехсот миллионов жителей планеты ежедневно принимают НІЗЗ.

Цель исследования – анализ ассортимента и ценовых характеристик нестероидных противовоспалительных средств на украинском фармацевтическом рынке за период 2014–2018 годов.

В качестве объектов исследования выбраны НІЗЗ, которые представлены на фармацевтическом рынке Украины (2014–2017 гг.). Для исследования были использованы розничные цены, полученные по данным аналитической системы исследования фармацевтического рынка «Фармстандарт» компании «Моріон».

НІЗЗ в Украине в течение 2014–2018 годов были представлены от 302 до 419 торговыми названиями на основе 32 международных непатентованных названий. Наибольшим количеством торговых названий был представлен диклофенак, что объясняется его высокой эффективностью, меньшей токсичностью среди наиболее эффективных препаратов и низкой стоимостью отечественных генерических препаратов. Меньшим количеством торговых названий, чем диклофенак, но большим, чем основная масса НІЗЗ, на рынке были представлены следующие международные непатентованные названия – мелоксикам, ибупрофен, нимесулід и комбинация глюкозаміна с хондроїтином сульфата.

На фармацевтическом рынке Украины выявлен большой выбор НІЗЗ. В большей мере представлены нестероидные противовоспалительные средства иностранного производства. Эти лекарственные средства имеют широкий диапазон цен, что позволяет оптимизировать затраты на лечение. Цены на НІЗЗ в течение исследуемого периода ежегодно росли, что связано с экономической нестабильностью и инфляцией в Украине.

L. V. Iakovlieva (<https://orcid.org/0000-0002-9961-4664>),

A. A. Titova (<https://orcid.org/0000-0003-2971-8326>)

*National University of Pharmacy, Kharkiv*

# RESEARCH OF MEDICINAL PRODUCTS OF THE NSAID OF THE PHARMACEUTICAL MARKET IN UKRAINE FOR THE PERIOD 2014–2018

**Key words:** Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, International non-proprietary name, trade name, pharmaceutical market of Ukraine, retail prices for medicines

## A B S T R A C T

Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) are groups of different chemical structures of drugs (derivatives of acids) that are widely used in clinical practice. More than three million people in the world take NSAIDs every day.

The aim of the study – analysis of the range and target characteristics of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the Ukrainian pharmaceutical market during 2014–2018.

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, presented on the pharmaceutical market of Ukraine for 2014–2017, were selected as research objects. The research used retail prices, according to the «Pharmstandard» system of the «Morion» company.

NSAIDs in Ukraine during 2014–2018 were represented from 302 to 419 TN based on 32 INN. Diclofenac was also represented by the largest number of trade names, due to its distinct efficacy, less toxicity among the most effective drugs and the low cost of domestic generic drugs. Fewer TN than Diclofenac but more than the bulk of NSAIDs in the market were presented by the following INNs – meloxicam, ibuprofen, nimesulide and a combination of glucosamine with chondroitin sulfate.

A large selection of NSAIDs has been identified in the pharmaceutical market of Ukraine. Imported Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are more represented. These drugs have a wide range of prices that allow you to optimize your treatment costs. The prices of NSAIDs for researched period had increase. The reason can be in conditions of political and socio-economic crisis in the country

*Електронна адреса для листування з авторами: [iakovlieva@gmail.com](mailto:iakovlieva@gmail.com)*

*(Яковлєва Л. В.)*

**СИНТЕЗ ДЕЯКИХ НОВИХ ТІАЗОЛО[4,5-*b*]ПІРИДИН-2-ОНІВ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ЇХНЬОЇ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ****Ключові слова:** тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-они, синтез, протизапальна активністьТ. І. CHABAN (<https://orcid.org/0000-0003-0618-275X>)*Danylo Halytsky Lviv National Medical University***SYNTHESIS OF SOME NEW THIAZOLO[4,5-*b*]PYRIDIN-2-ONES AND RESEARCH OF THEIR ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY****Key words:** thiazolo[4,5-*b*]pyridine-2-ones, synthesis, anti-inflammatory activity

У сучасній теоретичній і клінічній медицині проблема запалення залишається однією з основних [1]. Дерегуляція запальних процесів призводить до специфічних патологій, включаючи псоріаз, ревматоїдний артрит, періодонтальні захворювання, астму і атеросклероз. Крім того, запалення є основним фактором інших дегенеративних станів, таких як діабет, рак і серцево-судинні захворювання. Запальна реакція може бути визначена як основна причина пошкоджень, пов'язаних з аутоімунними захворюваннями [2]. Існує значна кількість препаратів, що використовуються для лікування запалення, але всі вони мають різний ступінь ульцерогенних властивостей [3]. Для подолання цих обмежень у всьому світі триває пошук нових ефективних і безпечних протизапальних засобів.

Об'єднання потенціалу двох пріоритетних у медичній хімії гетеросистем (тіазолідинової і піридинової) в одну «матрицю» можна розглядати як системний підхід до пошуку «лікоподібних» молекул [4]. Цю закономірність можна пояснити наявністю низки реакційно здатних центрів, що дає змогу різносторонньої модифікації вихідної структури з одержанням серій нових поліфункціональних похідних.

Тіазоло[4,5-*b*]піридини є одними з найменш доступних і маловивчених представників цього класу органічних сполук та є ізостерами біологічно важливих сполук типу пурину. Спектр фармакологічної активності цього класу сполук досить широкий. Серед них виявлено речовини, що мають антимікробну [5], гербіцидну [6] та протигрибкову [7] активність, є агоністами H<sub>3</sub>-гістамінових рецепторів [8]. Тому, безумовно, синтез тіазолідинів анельованих із піридиновим циклом, а також дослідження їхньої протизапальної активності є цікавим і актуальним напрямом.

**Метою** нашої роботи став синтез деяких тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-онів шляхом використання як прекурсора раніше отриманого нами гідразиду (5,7-диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-ацетатної кислоти та *in vivo* дослідження протизапальної активності новосинтезованих сполук.

**Матеріали та методи дослідження**

Об'єктами дослідження були тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-они, які одержано шляхом структурної модифікації гідразиду (5,7-диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-ацетатної кислоти. Для доказу складу і структури синтезованих сполук було використано відомі фізико-хімічні методи, зокрема ЯМР <sup>1</sup>H-спектроскопія та елементний аналіз. Спектри ЯМР <sup>1</sup>H – Varian Mercury VX-400 (США), робоча частота 400 МГц, розчинник – диметилсульфоксид (ДМСО), внутрішній стандарт – тетраметилсілан (ТМС). Елементний аналіз виконано на приладі Elementar Vario L cube (Німеччина). Дані елементного аналізу на вміст Нітрогену і Сульфуру відповідають розрахованим (± 0,3%).

Дослідження протизапальної активності синтезованих сполук здійснювали на карагеніновій моделі запального набряку лап білих щурів. Зазначене дослідження проводили на базі кафедри фармакології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького під керівництвом наук. співроб. Нектегаєва І. О.

*Загальна методика одержання продуктів N-ацилювання гідразиду 5,7-диметил-2-оксо-2,3-дигідротіазоло[4,5-*b*]піридин-3-ацетатної кислоти аліфатичними хлорангідрідами з утворенням сполук 1–3.* У плоскодонній колбі розчиняли 0,01 моль гідразиду (5,7-диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-ацетатної кислоти в 10 мл безводного діоксану. До одержаного розчину додавали розчин, який складається з 0,01 моль відповідного аліфатичного хлорангідриду та 0,01 моль триетиламіну в 10 мл діоксану. Витримували 10 хв у сушильній шафі за температури 100 °С і виливали на воду. Перекристалізовували з ацетатної кислоти.

*Ацетатної кислоти N'-[2-(5,7-диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-ацетил]-гідразид (1).* Вихід – 78%,  $T_{\text{топл}}$  178–179 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ : 2.32 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.43 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.51 с (3H,  $\text{COCH}_3$ ), 4.64 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.01 с (1H, Py), 10.45 с (1H,  $\text{CONH}$ ), 10.56 с (1H,  $\text{NHCO}$ ). Знайдено, %: N 19,32, S 11,30.  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ . Обчислено, %: N 19,04, S 10,89.

*Хлоро-ацетатної кислоти N'-[2-(5,7-диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-ацетил]-гідразид (2).* Вихід – 74%,  $T_{\text{топл}}$  165–167 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ : 2.34 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.44 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.12 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.67 с (2H,  $\text{N-CH}_2$ ), 7.02 с (1H, Py), 10.44 с (2H,  $\text{CONH}$ ), 10.53 с (2H,  $\text{NHCO}$ ). Знайдено, %: N 16,84, S 10,01.  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$ . Обчислено, %: N 17,04, S 9,75.

*Бутиратної кислоти N'-[2-(5,7-диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-ацетил]-гідразид (3).* Вихід – 70%,  $T_{\text{топл}}$  148–149 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ : 0.86 т (3H,  $J = 7.4$  Гц,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$ ), 1.51–1.55 м (2H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$ ), 2.09 т (2H,  $J = 7.2$  Гц,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$ ), 2.34 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.44 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.64 с (2H,  $\text{N-CH}_2$ ), 7.02 с (1H, Py), 9.87 с (2H,  $\text{CONH}$ ), 10.24 с (2H,  $\text{NHCO}$ ). Знайдено, %: N 17,62, S 9,74.  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ . Обчислено, %: N 17,38, S 9,95.

*Загальна методика одержання продуктів N-ацилювання гідразиду 5,7-диметил-2-оксо-2,3-дигідротіазоло[4,5-*b*]піридин-3-ацетатної кислоти ароматичними хлорангідрідами з утворенням сполук 4–10.* До розчину піридину (20 мл) і відповідного ароматичного хлорангідриду (0,005 моль) додавали гідразиду N'-[2-(5,7-диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-ацетил] хлоро-ацетатної кислоти (0,005 моль). Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником 30 хв. При охолодженні кристалічний осад відфільтровували, промивали ацетатною кислотою і сушили. Отримані сполуки кристалізували з ацетатної кислоти або етанолу.

*1-(3,4-Диметил-феніл)-5-метил-1H-[1,2,3]триазол-4-карбонова кислота N'-[2-(5,7-диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-ацетил]-гідразид (4).* Вихід – 67%,  $T_{\text{топл}}$  174–175 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ : 2.05 с (3H,  $\text{C}_6\text{H}_3\text{-CH}_3$ ), 2.12 с (3H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3$ ), 2.33 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.45 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.05 с (3H, триазол- $\text{CH}_3$ ), 4.82 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.84 д (1H,  $J = 8.0$  Гц,  $\text{C}_6\text{H}_3$ ), 7.02 с (1H, Py), 7.12–7.15 м (2H,  $J = 7.2$  Гц,  $\text{C}_6\text{H}_3$ ), 10.40 с (2H,  $\text{CONH}$ ), 10.51 с (2H,  $\text{NHCO}$ ). Знайдено, %: N 20,92, S 7,04.  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}_3\text{S}$ . Обчислено, %: N 21,06, S 6,89.

*1-(2,4-Диметил-феніл)-5-метил-1H-[1,2,3]триазол-4-карбонова кислота N'-[2-(5,7-диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-ацетил]-гідразид (5).* Вихід – 71%,  $T_{\text{топл}}$  179–180 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ : 1.99 с (3H,  $\text{C}_6\text{H}_3\text{-CH}_3$ ), 2.09 с (3H,  $\text{C}_6\text{H}_3\text{-CH}_3$ ), 2.33 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.45 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.05 с (3H, триазол- $\text{CH}_3$ ), 4.80 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.94 д (1H,  $J$



= 8.1 Гц, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 7.02 с (1H, Py), 7.30-7.32 м (1H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 7.82-7.84 м (1H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 10.29 с (2H, CONH), 10.49 с (2H, NHCO). Знайдено, %: N 21,32, S 7,13. C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>S. Обчислено, %: N 21,06, S 6,89.

*1-(2-Хлоро-феніл)-5-метил-1H-[1,2,3]триазол-4-карбонова кислота N'-[2-(5,7-диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-ацетил]-гідразид (6).* Вихід – 76%, T<sub>топл</sub> 164 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H: 2.31 с (3H, CH<sub>3</sub>), 2.44 с (3H, CH<sub>3</sub>), 3.07 с (3H, триазол-CH<sub>3</sub>), 4.81 с (2H, CH<sub>2</sub>), 7.01 с (1H, Py), 6.90-6.95 м (1H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 7.40-7.49 м (1H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.54-7.57 м (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 10.33 с (2H, CONH), 10.54 с (2H, NHCO). Знайдено, %: N 21,02, S 6,63. C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>S. Обчислено, %: N 20,78, S 6,79.

*4-Хлоро-бензоатна кислота N'-[2-(5,7-диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-ацетил]-гідразид (7).* Вихід – 78%, T<sub>топл</sub> 160–161 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H: 2.33 с (3H, CH<sub>3</sub>), 2.47 с (3H, CH<sub>3</sub>), 4.82 с (2H, CH<sub>2</sub>), 7.05 с (1H, Py), 7.52 д (2H, J = 8.3 Гц, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.79 д (2H, J = 8.3 Гц, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 10.33 с (2H, CONH), 10.53 с (2H, NHCO). Знайдено, %: N 14,42, S 8,53. C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S. Обчислено, %: N 14,33, S 8,20.

*4-Бензилокси-бензоатна кислота N'-[2-(5,7-диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-ацетил]-гідразид (8).* Вихід – 78%, T<sub>топл</sub> 160–161 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H: 2.30 с (3H, CH<sub>3</sub>), 2.54 с (3H, CH<sub>3</sub>), 4.82 с (2H, N-CH<sub>2</sub>), 5.35 с (2H, CH<sub>2</sub>), 7.03 с (1H, Py), 7.49 д (2H, J = 8.3 Гц, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.57-7.60 м (3H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 7.73 д (2H, J = 8.3 Гц, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.85 д (2H, J = 8.5 Гц, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 10.54 с (2H, CONH), 10.67 с (2H, NHCO). Знайдено, %: N 12,42, S 6,75. C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S. Обчислено, %: N 12,11, S 6,93.

*3-(4-Метиокси-феніл)-акрилова кислота N'-[2-(5,7-диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-ацетил]-гідразид (9).* Вихід – 81%, T<sub>топл</sub> 162 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H: 2.29 с (3H, CH<sub>3</sub>), 2.54 с (3H, CH<sub>3</sub>), 2.57 с (3H, O-CH<sub>3</sub>), 4.82 с (2H, CH<sub>2</sub>), 7.03 с (1H, Py), 7.61 д (2H, J = 8.3 Гц, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.81 д (1H, J = 14.9 Гц, CH), 7.88 д (2H, J = 8.3 Гц, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 8.72 д (1H, J = 14.8 Гц, CH), 10.39 с (2H, CONH), 10.68 с (2H, NHCO). Знайдено, %: N 13,42, S 7,55. C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S. Обчислено, %: N 13,58, S 7,77.

*(1,3-Діоксо-1,3-дигідро-індан-2-іл)-ацетатна кислота N'-[2-(5,7-диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-ацетил]-гідразид (10).* Вихід – 66%, T<sub>топл</sub> 182 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H: 2.26 с (3H, CH<sub>3</sub>), 2.51 с (3H, CH<sub>3</sub>), 4.85 с (2H, N-CH<sub>2</sub>), 5.23 с (2H, CO-CH<sub>2</sub>), 7.02 с (1H, Py), 7.38–7.50 м (2H, индан), 7.80–7.85 м (2H, индан), 10.41 с (2H, CONH), 10.65 с (2H, NHCO). Знайдено, %: N 16,12, S 7,55. C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S. Обчислено, %: N 15,94, S 7,30.

*Загальна методика одержання продуктів S-алкілювання гідразидом N'-[2-(5,7-диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-ацетил] хлоро-ацетатної кислоти (11–14).* У круглодонну колбу вносили 0,005 моль хлоро-ацетатної кислоти N'-[2-(5,7-диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-ацетил]-гідразиду (2), 0,005 моль відповідного тіолу та 20 мл етанолу. Реакційну суміш кип'ятили протягом 30 хв. Білий кристалічний осад, який випав після охолодження, відфільтровували і промивали етанолом. Отримані сполуки кристалізували з ацетатної кислоти або етанолу.

*[4-Аміно-5-(4-метил-фуран-3-іл)-4H-піразол-3-ілсульфаніл]-ацетатної кислоти N'-[2-(5,7-диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-а]-гідразид (11).* Вихід – 81%, T<sub>топл</sub> 159 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H: 2.13 с (3H, фуран-CH<sub>3</sub>), 2.28 с (3H, CH<sub>3</sub>), 2.43 с (3H, CH<sub>3</sub>), 4.10 с (2H, CH<sub>2</sub>), 4.66 с (2H, N-CH<sub>2</sub>), 6.09 с (2H, NH<sub>2</sub>), 7.01 с (1H, Py), 7.08 с (1H, арил), 7.68 с (1H, арил), 9.74 с (1H, CO-NH), 10.93 с (1H, NH-CO). Знайдено, %: N 19,96, S 13,21. C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>. Обчислено, %: N 20,11, S 13,15.

*(5-Феніл[1,3,4]оксадіазоло-2-ілсульфаніл)-N'-(5,7-диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-ацетил гідразид ацетатної кислоти (12).* Вихід – 70%, T<sub>топл</sub> 180–181 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H: 2.25 с (3H, CH<sub>3</sub>), 2.39 с (3H, CH<sub>3</sub>), 4.07 с (2H, CH<sub>2</sub>), 4.68 с (2H, N-CH<sub>2</sub>), 7.03 с (1H, Py), 7.39 с (2H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 7.56 с (1H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 7.83 с (2H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 9.70 с

(1H, CO-NH), 10.89 с (1H, NH-CO). Знайдено, %: N 17,98, S 13,55. C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>. Обчислено, %: N 17,86, S 13,63.

(Бензотіазол-2-ілсульфаніл)-N'-(5,7-диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-ацетил гідрозид ацетатної кислоти (**13**). Вихід 74%, T<sub>топл</sub> 165–167 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H: 2.18 с (3H, CH<sub>3</sub>), 2.36 с (3H, CH<sub>3</sub>), 4.11 с (2H, CH<sub>2</sub>), 4.61 с (2H, N-CH<sub>2</sub>), 7.03 с (1H, Py), 7.39 т (1H, J = 7.0 Гц, J = 6,7 Гц, Ar), 7.50 т (1H, J = 7.2 Гц, J = 6,7 Гц, Ar), 7.84 д (1H, Ar), 8.04 д (1H, Ar), 9.74 с (1H, CO-NH), 10.95 с (1H, NH-CO). Знайдено, %: N 15,13, S 21,01. C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S<sub>3</sub>. Обчислено, %: N 15,24, S 20,93.

(1-*p*-Толіл-1H-тетразол-5-ілсульфаніл)-ацетатної кислоти N'-[2-(5,7-диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-ацетил]-гідрозид (**14**). Вихід – 67%, T<sub>топл</sub> 177 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H: 2.06 с (3H, арил-CH<sub>3</sub>), 2.25 с (3H, CH<sub>3</sub>), 2.41 с (3H, CH<sub>3</sub>), 4.05 с (2H, CH<sub>2</sub>), 4.70 с (2H, N-CH<sub>2</sub>), 7.03 с (1H, Py), 7.55 д (2H, J=8.8 Гц, арил), 7.67 д (2H, J=8.8 Гц, арил), 9.71 с (1H, CO-NH), 10.91 с (1H, NH-CO).

Знайдено, %: N 23,23, S 13,18. C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>8</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>. Обчислено, %: N 23,12, S 13,23.

### Результати дослідження та обговорення

**Синтез нових тіазоло[4,5-*b*]піридинів.** Продовжуючи систематичне вивчення тіазоло[4,5-*b*]піридинів як потенційних протизапальних агентів ми здійснили синтез нових похідних раніше отриманого нами гідрозиду (5,7-диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-ацетатної кислоти. Синтетичний потенціал гідрозинового угруповання базового скафолду представлено його взаємодією з серією хлорангідридів карбонових кислот у реакції ацилювання. Проведені експерименти показали, що відповідні ацилгідрозиди з добрими виходами утворюються у середовищі безводного діоксану для сполук **1–3** чи піридину для сполук **4–10** (рис. 1). Склад і будову сполук **1–10** підтверджено даними елементного аналізу і ЯМР <sup>1</sup>H-спектроскопії. Для спектрів ЯМР <sup>1</sup>H синтезованих сполук характерні сигнали метиленової групи при 4.64–4.67 м. ч. Наявність синглету екзоциклічних NH-груп, представлені в ділянці слабого магнітного поля при 9.87–10.56 м. ч. Сигнал протону піридинового циклу характеризується синглетом при 7.01–7.05 м. ч. Фрагменти аліфатичних хлорангідридів підтверджені системою синглетів, триплетів та мультиплетів при 0.86–2.51 м. ч., а сигнали залишків ароматичних хлорангідридів представлені в області 6.84–7.88 м.ч.

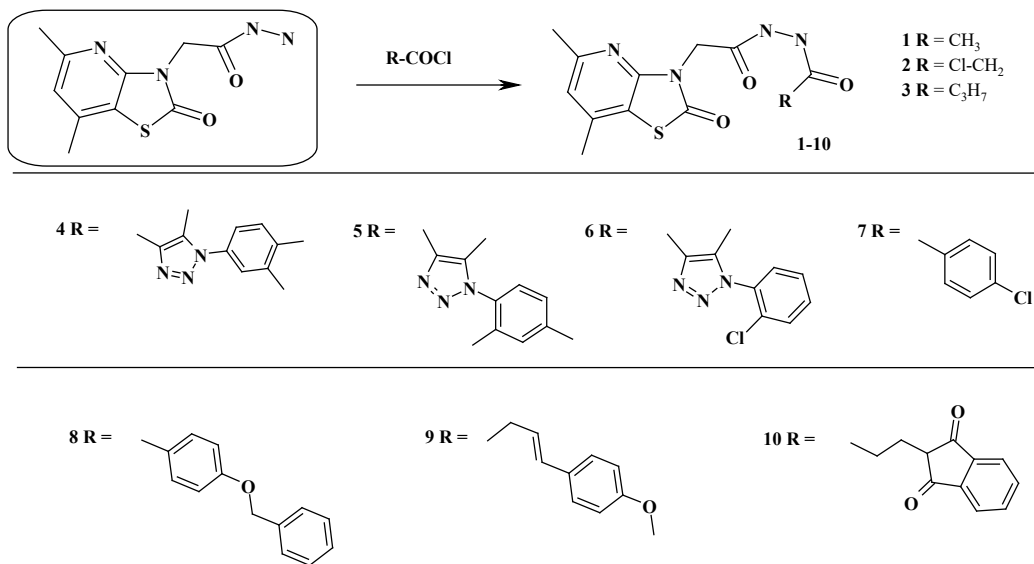


Рис. 1. Синтез продуктів N-ацилювання гідрозиду 5,7-диметил-2-оксо-2,3-дигідротіазоло[4,5-*b*]піридин-3-ацетатної кислоти (**1–10**)

Одержаний на цій стадії нами хлоро-ацетатної кислоти N'-[2-(5,7-диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-ацетил]-гідразид (**2**) виявився зручною вихідною речовиною для переходу до гетарилсульфанілохідних N'-[2-(5,7-диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-ацетил]-гідразиду ацетатної кислоти. З цією метою у реакцію S-алкілювання вводились сполука **2** і відповідні гетероциклічні тіоли. Встановлено, що оптимальний вихід цільових продуктів (**11–14**) забезпечується шляхом 30-ти хвилинного кип'ятіння еквімолярних кількостей вихідних речовин у середовищі етанолу (рис. 2). У спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  є характерні синглети метильних груп при 2.18–2.41 м. ч., сигнал екзоциклічної метиленової групи представлений синглетом в ділянці 4.61–4.70 м. ч. NH-групи амідів характеризуються синглетами в області 9.71–10.95 м. ч. Для ароматичних залишків характерними є системи дублетів, триплетів та мультиплетів у відносно широких межах 6.90–8.72 м. ч.

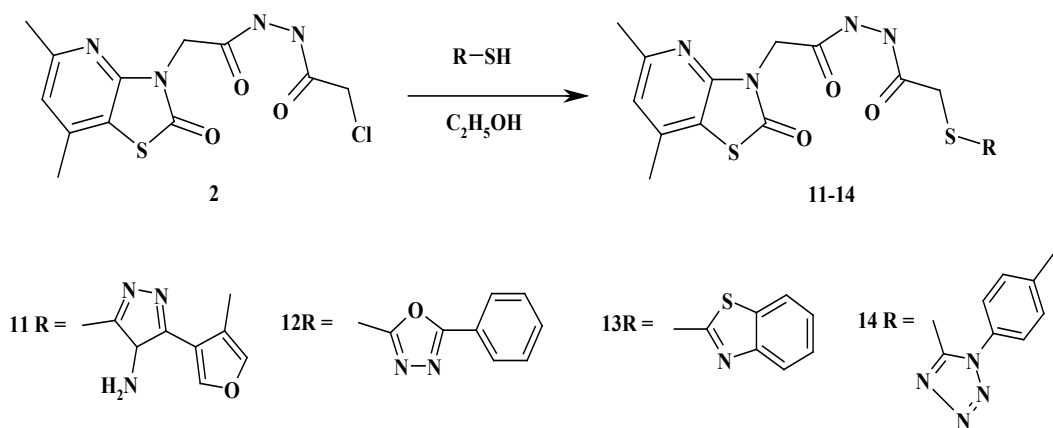


Рис. 2. Синтез продуктів S-алкілювання гідразидом N'-[2-(5,7-диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-ацетил] хлоро-ацетатної кислоти (**11–14**)

*Протизапальна активність новосинтезованих сполук.* Класичним прикладом гострого запалення вважають ексудативне [9]. Вивчення впливу синтезованих речовин на протікання ексудативної фази запалення здійснювали на основі карагенінової моделі запального набряку лап білих щурів [10]. При проведенні експериментальних досліджень тварини знаходилися у звичайних умовах згідно з нормами і принципами Директиви Ради ЄС з питань захисту хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та інших наукових досліджень [10]. Експеримент проводили на нелінійних білих щурах обох статей масою 180–200 г. Загальний набряк спричинювали з допомогою ін'єкції в асептичних умовах 0,1 мл 2% розчину карагеніну під апоневроз підшви задньої кінцівки щура. Наявність запальної реакції встановлювали за зміною об'єму кінцівки онкометричним методом на початку досліді і через 4 год після введення флогенного агенту. За 0,5 год до введення розчину карагеніну тваринам внутрішньоочередово вводили досліджувану речовину в дозі 100 мг/кг. Для порівняння в аналогічних умовах вивчали протизапальний ефект відомого протизапального лікарського засобу – Ібупрофену (фармацевтична фірма «Дарниця») в середньотерапевтичних дозах (50 мг/кг). Інгібування запальної реакції виражали у відсотках від зменшення об'єму лапи і розраховували за такою формулою:

$$\% \text{ Інгібування} = \frac{V_k - V}{V_k} \cdot 100 \% ,$$

де  $V_k$  – збільшення обсягу лапи у контрольної групи тварин;

$V$  – збільшення обсягу лапи у тварин, яким вводили досліджувані речовини.

Результати фармакологічних досліджень наведено в таблиці.

Т а б л и ц я

**Протизапальна дія синтезованих сполук порівняно з Ібупрофеном**

Сполука або ЛЗ	Об'єм набряку лапи (мл) ± СО*	Показник пригнічення запальної реакції, %	Сполука або ЛЗ	Об'єм набряку лапи (мл) ± СПС*	Показник пригнічення запальної реакції, %
	після 4 год	після 4 год		після 4 год	після 4 год
Контроль	2,20 ± 0,050	-	8	1,69 ± 0,035	23,2
1	1,67 ± 0,035	24,0	9	1,74 ± 0,037	20,8
2	1,34 ± 0,030	39,1	10	1,29 ± 0,030	41,3
3	1,62 ± 0,035	26,5	11	1,54 ± 0,033	30,1
4	1,47 ± 0,030	33,4	12	1,55 ± 0,035	29,4
5	1,55 ± 0,035	29,7	13	1,28 ± 0,028	42,0
6	1,05 ± 0,025	52,1	14	1,64 ± 0,040	25,6
7	1,18 ± 0,030	46,3	Ібупрофен	1,32 ± 0,035	40,2

П р и м і т к а: \*СО – статистична обробка.

Згідно з результатами фармакологічного скринінгу протизапальної активності синтезованих речовин, для частини сполук протизапальний ефект є еквівалентним ефекту еталонного лікарського засобу – Ібупрофену, величини пригнічення запальної реакції якими становлять 39,1–42%. Зокрема, показник пригнічення запальної реакції сполукою **2** становить 39,1%, сполукою **10** – 41,3%, а для сполуки **13** величина протизапальної активності становить 42%.

Протизапальна активність ряду синтезованих сполук є нижчою порівняно з еталонними препаратами, показники пригнічення запальної реакції для них знаходяться в межах 24,0–33,4%. Проте протизапальна активність двох речовин перевищує ефект пригнічення запальної реакції Ібупрофеном та становить 52,1% для сполуки **6** та 46,3% для сполуки **7**.

### В и с н о в к и

1. Шляхом ацилювання гідразиду (5,7-диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-ацетатної кислоти хлорангідридами карбонових кислот одержано відповідні ацилгідразидопохідні (**1–10**).

2. У результаті взаємодії хлоро-ацетатної кислоти N'-[2-(5,7-диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-ацетил]-гідразиду з відповідними гетероциклічними тіолами було одержано відповідні гетарилсульфанілпохідні N'-[2-(5,7-диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-ацетил]-гідразиду ацетатної кислоти (**11–14**).

3. Будову одержаних сполук та інтерпретацію проведених хімічних досліджень підтверджено даними елементного аналізу та ЯМР  $^1\text{H}$ -спектроскопією.

4. У процесі вивчення протизапальної активності виділено 5 високоактивних сполук із вираженим протизапальним ефектом, які за показниками активності наближаються до або перевищують препарат порівняння Ібупрофен, що дає підстави вважати зазначену конденсовану систему перспективним молекулярним каркасом для дизайну потенційних протизапальних агентів.

## Список використаної літератури

1. Shin I. S., Park J. W., Shin N. R. et al. Melatonin reduces airway inflammation in ovalbumin-induced asthma // *Immunobiology*. – 2014. – V. 219. – P. 901–908. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2014.08.004>
2. Killeen M., Linder M., Pontoniere P. et al. NF- $\kappa$ B signaling and chronic inflammatory diseases: exploring the potential of natural products to drive new therapeutic opportunities // *Drug Discovery Today*. – 2014. – V. 19. – P. 373–378. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2013.11.002>
3. Машковский М. Д. Лекарственные средства. – М.: Новая волна, 2019. – 1216 с.
4. Smirnova N. G., Zavarzin I. V., Krayushkin M. M. Synthesis of condensed thiazoles // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2014. – V. 42. – P. 144–165. <https://doi.org/10.1007/s10593-006-0064-8>
5. Sayed H. H., Morsy E. M., Kotb E. R. Facile novel synthesis and reactions of thiazolidin-4-one derivatives for antimicrobial agents. // *Synthetic communications*. – 2010. – V. 40. – P. 2712–2722. <https://doi.org/10.1080/00397910903318674>
6. Hegde S. G., Mahoney M. D. Synthesis and herbicidal activity of 5-(haloalkyl)-substituted thiazolo[4,5-*b*]pyridine-3(2*H*)-acetic acid derivatives // *J. Agricultural and Food Chem.* – 1993. – V. 41. – P. 2131–2134. <https://doi.org/10.1021/jf00035a058>
7. Marzooq S., Al-Thebeiti. Synthesis of some new thiazolo[3,2-*a*]pyridines and related heterocyclic systems II *Farmaco*. – 2000. – V. 55 – P. 109–118. [https://doi.org/10.1016/S0014-827X\(99\)00130-5](https://doi.org/10.1016/S0014-827X(99)00130-5)
8. Walczyn'ski K., Zuiderveld O. P., Timmerman H. Non-imidazole histamine H3 ligands. Part III. New 4-*n*-propylpiperazines as non-imidazole histamine H3-antagonists // *Eur. J. Med. Chem.* – 2005. – V. 40. – P. 15–23. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2004.09.010>
9. Щокіна К. Г., Драговоз С. М., Максимов Ю. М. Порівняння протиексудативної дії сучасних нестероїдних протизапальних засобів // *Ліки*. – 2004. – № 3–4. – С. 34–40.
10. Доклінічні дослідження лікарських засобів (метод. рекомендації) / За ред. чл.-кор. АМН України О. В. Стефанова. – К.: Авіцена, 2001. – 528 с.

## References

1. Shin I. S., Park J. W., Shin N. R. et al. Melatonin reduces airway inflammation in ovalbumin-induced asthma // *Immunobiology*. – 2014. – V. 219. – P. 901–908. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2014.08.004>
2. Killeen M., Linder M., Pontoniere P. et al. NF- $\kappa$ B signaling and chronic inflammatory diseases: exploring the potential of natural products to drive new therapeutic opportunities // *Drug Discovery Today*. – 2014. – V. 19. – P. 373–378. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2013.11.002>
3. Mashkovskij M. D. *Lekarstvennye sredstva*. – Moskva: Novaya volna, 2019. – 1216 s.
4. Smirnova N. G., Zavarzin I. V., Krayushkin M. M. Synthesis of condensed thiazoles // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2014. – V. 42. – P. 144–165. <https://doi.org/10.1007/s10593-006-0064-8>
5. Sayed H. H., Morsy E. M., Kotb E. R. Facile novel synthesis and reactions of thiazolidin-4-one derivatives for antimicrobial agents. // *Synthetic communications*. – 2010. – V. 40. – P. 2712–2722. <https://doi.org/10.1080/00397910903318674>
6. Hegde S. G., Mahoney M. D. Synthesis and herbicidal activity of 5-(haloalkyl)-substituted thiazolo[4,5-*b*]pyridine-3(2*H*)-acetic acid derivatives // *J. Agricultural and Food Chem.* – 1993. – V. 41. – P. 2131–2134. <https://doi.org/10.1021/jf00035a058>
7. Marzooq S., Al-Thebeiti. Synthesis of some new thiazolo[3,2-*a*]pyridines and related heterocyclic systems II *Farmaco*. – 2000. – V. 55 – P. 109–118. [https://doi.org/10.1016/S0014-827X\(99\)00130-5](https://doi.org/10.1016/S0014-827X(99)00130-5)
8. Walczyn'ski K., Zuiderveld O. P., Timmerman H. Non-imidazole histamine H3 ligands. Part III. New 4-*n*-propylpiperazines as non-imidazole histamine H3-antagonists // *Eur. J. Med. Chem.* – 2005. – V. 40. – P. 15–23. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2004.09.010>
9. Shchokina K. H., Drahovoz S. M., Maksymov Y. M. Porivnyannya protieksudativnoi diyi suchasnykh nesteroidnykh protyzapal'nykh zasobiv // *Liky*. – 2004. – № 3–4. – С. 34–40.
10. Doklinichni doslidjennja likarskykh zasobiv (metod. rekomendaciyi) / Za red. O. V. Stefanova. – Kyiv: Avicena, 2001. – 528 s.

Надійшла до редакції 11 червня 2019 р.  
Прийнято до друку 24 червня 2019



Т. І. Чабан (<https://orcid.org/0000-0003-0618-275X>)

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького*

## СИНТЕЗ ДЕЯКИХ НОВИХ ТІАЗОЛО[4,5-*b*]ПІРИДИН-2-ОНІВ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ЇХНЬОЇ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ

**Ключові слова:** тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-они, синтез, протизапальна активність

### А Н О Т А Ц І Я

У сучасній теоретичній і клінічній медицині проблема запалення залишається однією з основних. Дерегуляція запальних процесів призводить до специфічних патологій. Існує значна кількість препаратів, що використовують для лікування запалення, але всі вони мають різний ступінь ульцерогенних властивостей. Для подолання цих обмежень у всьому світі триває пошук нових ефективних і безпечних протизапальних засобів. Тому, безумовно, синтез тіазолідинів, анельованих із піридиновим циклом, а також дослідження їхньої протизапальної активності є цікавим і актуальним напрямом.

Метою нашої роботи став синтез деяких тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-онів шляхом використання як прекурсора раніше отриманого нами гідразида (5,7-диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-ацетатної кислоти та *in vivo* дослідження протизапальної активності новосинтезованих сполук.

Об'єктами дослідження були тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-они, які одержано шляхом структурної модифікації гідразида (5,7-диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-ацетатної кислоти. Дослідження протизапальної активності синтезованих сполук проводили на карагеніновій моделі запального набряку лап білих щурів

Здійснено синтез 14 нових тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-онів, структуру яких підтверджено <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопією та елементним аналізом. Вивчення впливу синтезованих речовин на протікання ексудативної фази запалення проводили на основі карагеніновій моделі запального набряку лап білих щурів. Наявність запальної реакції встановлювали за зміною об'єму кінцівки онкометричним методом на початку досліду і через 4 години після введення флогогенного агента. Для порівняння в аналогічних умовах вивчали протизапальний ефект відомого протизапального лікарського засобу – Ібупрофену в середньотерапевтичних дозах. Інгібування запальної реакції виражали у відсотках від зменшення об'єму лапи. Проведені дослідження протизапальної активності показали, що синтезовані сполуки мають виражені протизапальні властивості, а деякі з них за показниками активності наближаються до або перевищують препарат порівняння.

Одержані результати дослідження протизапальної дії синтезованих похідних гідразида (5,7-диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-ацетатної кислоти демонструють потенціал пошуку протизапальних агентів серед тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-онів.

Т. И. Чабан (<https://orcid.org/0000-0003-0618-275X>)

*Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого*

## СИНТЕЗ НЕКОТОРЫХ НОВЫХ ТИАЗОЛО[4,5-*b*]ПИРИДИН-2-ОНОВ И ИССЛЕДОВАНИЕ ИХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ

**Ключевые слова:** тиазоло[4,5-*b*]пиридин-2-оны, синтез, противовоспалительная активность

### А Н Н О Т А Ц И Я

В современной теоретической и клинической медицине проблема воспаление остается одной из основных. Дерегуляция воспалительных процессов приводит к специфическим патологиям. Существует значительное количество препаратов, используемых для лечения воспаления, но все они имеют разную степень ульцерогенных свойств. Для преодоления этих ограничений во всем мире идет поиск новых эффективных и безопасных противовоспалительных средств. Поэтому, безусловно, синтез тиазолидинов, аннелированных с пиридиновым циклом, а также исследование их противовоспалительных свойств является интересным и актуальным направлением.

Целью нашей работы стал синтез некоторых тиазоло[4,5-*b*]пиридин-2-онов путем использования в качестве прекурсора ранее полученного нами гидразида (5,7-диметил-2-оксо-тиазоло[4,5-*b*]пиридин-3-ил)-ацетатной кислоты и *in vivo* исследование противовоспалительной активности синтезированных соединений.

Объектами исследования были тиазоло[4,5-*b*]пиридин-2-оны, которые получены путем структурной модификации гидразида (5,7-диметил-2-оксо-тиазоло[4,5-*b*]пиридин-3-ил)-ацетатной кислоты. Исследование противовоспалительной активности синтезированных соединений проводили на основе карагениновой модели воспалительного отека лап белых крыс

Осуществлен синтез 14 новых тиазоло[4,5-*b*]пиридин-2-онов, структура которых подтверждена <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопией и элементным анализом. Изучение влияния синтезированных веществ на про-

течение экссудативной фазы воспаления проводили на основе каррагениновой модели воспалительного отека лап белых крыс. Наличие воспалительной реакции устанавливали по изменению объема конечности онкометрическим методом в начале опыта и через 4 часа после введения флогогенного агента. Для сравнения в аналогичных условиях изучали противовоспалительный эффект известного противовоспалительного лекарственного средства – Ибупрофена в среднетерапевтических дозах. Ингибирование воспалительной реакции выражали в процентах от уменьшения объема лапы. Проведенные исследования противовоспалительной активности показали, что синтезированные соединения имеют выраженные противовоспалительные свойства, а некоторые из них по показателям активности приближаются к или превышают препарат сравнения.

Полученные результаты противовоспалительного действия синтезированных производных гидразида (5,7-диметил-2-оксо-тиазоло[4,5-*b*]пиридин-3-ил)-ацетатной кислоты демонстрируют потенциал поиска противовоспалительных агентов среди тиазоло[4,5-*b*]пиридин-2-онов.

T. I. Chaban (<https://orcid.org/0000-0003-0618-275X>)

*Danylo Halytsky Lviv National Medical University*

#### SYNTHESIS OF SOME NEW THIAZOLO[4,5-*B*]PYRIDIN-2-ONES AND RESEARCH OF THEIR ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY

**Key words:** thiazolo[4,5-*b*]pyridine-2-ones, synthesis, anti-inflammatory activity

#### ABSTRACT

In modern theoretical and clinical medicine inflammation problem remains one of the main. Deregulation of inflammatory processes leads to specific pathologies. There is a significant amount of drugs used to treat inflammation. But all of them have varying degrees of ulcerogenic properties. To overcome these limitations search is ongoing throughout the World to find new effective and safe anti-inflammatory agent. Therefore, of course, the synthesis of thiazolidines annelated with the pyridine cycle and the study of their anti-inflammatory properties is an interesting and relevant area.

The objective of the present work was to synthesize a series of novel thiazolo[4,5-*b*]pyridine-2-ones by the structural modification of the (5,7-dimethyl-2-oxo-thiazolo[4,5-*b*]pyridine-3-yl)-acetic acid hydrazide for further pharmacological screening *in vivo* as anti-inflammatory activities.

The objects of the study were thiazolo[4,5-*b*]pyridines, obtained by the structural modification of the (5,7-dimethyl-2-oxo-thiazolo[4,5-*b*]pyridine-3-yl)-acetic acid hydrazide. Anti-inflammatory activity was evaluated using carrageenan induced rat paw edema method in rats

*In vivo* studies were carried out for anti-inflammatory activity employing the carrageenan-induced rat paw edema method. Anti-inflammatory activity was defined by measuring the paw edema volume 4 h after the carrageenan injection. The NSAID drug Ibuprofen in effective therapeutic doses were tested in parallel as an activity references. Inhibition of the inflammatory response was expressed as a percentage of the paw volume reduction. Studies of anti-inflammatory activity showed that the synthesized compounds had pronounced diuretic properties, and some of them according to activity indicators were approaching or exceeding comparative preparations.

The results of the anti-inflammatory activity of the synthesized compounds derivatives (5,7-dimethyl-2-oxo-thiazolo[4,5-*b*]pyridine-3-yl)-acetic acid hydrazide show the potential for the search for anti-inflammatory agents among thiazolo[4,5-*b*]pyridine-2-ones.

Електронна адреса для листування з автором: [chabantaras@ukr.net](mailto:chabantaras@ukr.net)  
(Чабан Т. І.)

**IN SILICO СКРИНІНГ ЛІКОПОДІБНИХ МОЛЕКУЛ ДЛЯ  
ЛІКУВАННЯ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ НА ОСНОВІ  
ПРИВІЛЕЙОВАНИХ П'ЯТИЧЛЕННИХ ГЕТЕРОЦИКЛІВ****Ключові слова:** *in silico*, серцево-судинні захворювання, п'ятичленні гетероцикли, лікоподібні молекулиI. V. DRAPAK (<https://orcid.org/0000-0002-6830-2908>)

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

**IN SILICO SCREENING OF DRUG-LIKE MOLECULES FOR THE TREATMENT OF  
CARDIOVASCULAR DISEASES ON THE BASIS OF FIVE-MEMBERED PRIVILEGED  
HETEROCYCLES****Key words:** *in silico*, five-membered heterocycles, cardiovascular diseases, drug-like molecules

Пошук нових перспективних біологічно-активних речовин є мультикритерійним завданням, так як, крім специфічної біологічної активності, необхідний також мінімум побічних і токсичних ефектів та задовільні біофармацевтичні, фармакокінетичні характеристики потенційного лікарського препарату [1]. Переважна більшість синтетичних на напівсинтетичних лікарських засобів та біологічно активних речовин є похідними гетероциклічних систем. Серед різноманітних гетероциклічних систем особливу увагу привертають похідні п'ятичленних нітроген- та сульфурвмісних гетероциклів, більшість з яких у сучасній медичній хімії відносять до так званих привілейованих структур [2–4]. Привілейована структура являє собою підструктуру або навіть «шаблон», який забезпечує підвищену можливість реалізації біологічного ефекту через, в основному, оптимальне значення таких характеристик молекули як об'єм, електронегативність, поляризованість, гідрофобність, частковий атомний заряд. Такі привілейовані структури часто містять ароматичну гетероциклічну систему, здатну взаємодіяти з багатьма гідрофобними залишками, присутніми в передбачуваних орієнтаціях простору. Сполуки з такими привілейованими гетероциклами мають підвищений шанс бути біологічно активним суб'єктом, підкреслюючи їх корисність у процесі виявлення фармацевтичних препаратів [5]. Одними з лідерів зазначених привілейованих гетероциклів є похідні тіазолу, тіадіазолу, триазолу з аміно-, тіо-, меркапто- та іншими групами. Окрім того, такі гетероциклічні скафолди часто розглядаються як біоміметики, дія яких є подібною та пов'язується з кількома біологічними видами активності. Найбільша кількість досліджень присвячена вивченню противірусної, антимікробної, гіпоглікемічної, протизапальної та протипухлинної активності [2–5]. Ці гетероцикли/каркаси мають здатність зв'язування з рядом біомішеней, так як мають «сприятливі» структурні та фізико-хімічні властивості. Така різноманітність векторів біологічної активності привертає увагу дослідників, що займаються пошуком поліфункціональних сполук, які б мали кілька видів біологічної активності, а також є основою встановлення залежностей структура–активність при моделюванні високоактивних нових лікоподібних сполук [1].

Останні десятиліття мали величезні успіхи в поглибленні знань та розуміння патогенезу різних захворювань, від демаркації генів до клітинних шляхів, що мають вирішальне значення для розвитку хвороб. Стан захворювання зазвичай включає в себе різні патологічні процеси, які взаємопов'язані через складну мережу, тому багатофакторний характер спостерігається при великих хронічних захворюваннях. На

сьогодні переважаючою є концепція так званого «єдиного удару», коли цільові біологічно активні сполуки та лікоподібні молекули діють на певну, як правило одну, біологічну мішень. Проте, з часом з'явився більш комплексний (поліфармакологічний) підхід, який передбачає, що одна й та сама речовина одночасно впливає на різні метаболічні шляхи та біологічні мішені залучені в різні етапи розвитку тієї чи іншої (або кількох) патології [6]. Такий підхід актуальний у боротьбі з багатофакторними захворюваннями, такими як рак, ВІЛ-інфекція, метаболічні захворювання, а також серцево-судинні захворювання. Незважаючи на те, що серцево-судинні захворювання та рак розглядаються як два зовсім різних захворювання, останні дослідження показують, що ці дві хвороби мають загальні фактори ризику, такі як ожиріння, діабет та хронічне запалення [7]. Окрім того, відомо, що велика кількість лікарських засобів, що використовуються для лікування раку, спричиняють низку порушень зі сторони серцево-судинної системи. Це саме стосується і великої кількості нових також біологічно активних лікоподібних молекул із протипухлинним ефектом – коли токсичність, а зокрема кардіотоксичність, є одним із лімітуючих факторів. Таким чином, перспективним є пошук нових лікоподібних молекул, що виявляють як протипухлинні, так і кардіопротекторні властивості. Крім того, біологічні механізми, що враховують обидва захворювання, потребують всебічного вивчення можливого застосування деяких протиракових агентів для терапії серцево-судинних захворювань і навпаки [8].

Актуальним є *in silico* скринінг серед привілейованих п'ятичленних гетероциклічних систем лікоподібних молекул для лікування серцево-судинних хворіб.

**Метою** роботи був пошук синтетичних лікоподібних молекул на основі функціоналізованих п'ятичленних гетероциклів та споріднених гетероциклічних систем як елемента теоретичної платформи для раціонального дизайну сполук, що діють на серцево-судинну систему та прогнозування можливих механізмів їх дії.

### **Матеріали та методи дослідження**

*Функціоналізовані п'ятичленні гетероцикли та споріднені гетероциклічні системи.* Об'єктами дослідження були похідні неконденсованих та конденсованих п'ятичленних гетероциклів: хроменотіопіранотіазол-2-они, ізотіохромено[4*a*,4-*d*]тіазоли, бензопіридоліндолдіони, тіа-1,3-діаза-бензофлуорентетраони, тіа-1,3-діаза-бензофлуорентріони, 5-ариліден-тіазолідин-4-они,3-(бензотіазол-2-іламіно)-5-іліден-2-тіоксо-тіазолідин-4-они, 2-ариліміно(аміно)тіазоли, 2-ариламіно-1,3,4-тіадіазоли, 3-алкіл-2-алкілімініотіазолідинони-4 та конденсовані полігетероциклічні макрогетероцикли на їх основі, 1-алкіл-2-заміщені-1,3,4-триазоли, а також похідні 2-меркаптоарил(гетерил)акрилових кислот.

*In silico* підходи до аналізу молекулярної структури, прогнозування біологічної активності та токсичності. Для оптимізації структур та розрахунку молекулярних дескрипторів застосовувався програмний пакет Hyper-Chem 7.5 [9]. Для прогнозування біологічної активності досліджуваних сполук було використано програмний пакет PASS C&T (Prediction Activity Spectra for Substances: Complex & Training) [10]. Молекулярний докінг проводили з використанням програмного пакету AutoDock 4.2 [11], структуру використаних біомішеней отримано з Protein Data Bank (PDB) [12]. Прогнозування токсичності – середня летальна доза ( $LD_{50}$ ) проведено на основі програмного пакету PROTOX [13] та класифіковано відповідно до Globally Harmonized System of Classification and Labeling of Chemicals categories [14].

### **Результати дослідження та обговорення**

Відібрано сфокусовані суб-бібліотеки малих синтетичних лікоподібних молекул на основі функціоналізованих п'ятичленних гетероциклів та споріднених гетероциклічних систем (рис. 1), а саме: 3,5*a*,6,11*b*-тетрагідро-2*H*,5*H*-хромено[4',3':4,5]

тіопірано[2,3-*d*]тіазол-2-они (**група I**); ізотіохромено[4*a*,4-*d*]тіазоли (**група II**); бензо[*f*]піридол[1,2-*a*]індол-6,11-діони (**група III**); 1*H*-11-тіа-1,3-діаза-бензо[*b*]флуорен-2,4,5,10-тетраони (**група IV**); 3*H*-11-тіа-1,3-діаза-бензо[*b*]флуорен-4,5,10-тріони (**група V**); 5-ариліден-тіазолідин-4-они (**група VI**); 3-(бензотіазол-2-іл-аміно)-5-іліден-2-тіоксо-тіазолідин-4-они (**група VII**); 2-ариліміно(аміно)тіазоли (**група VIII**); 2-ариламіно-1,3,4-тіадіазол (**група IX**); 2-меркаптоарил(гетерил)акрилові кислоти (**група X**); біс 3-алкіл-2-алкілімінотіазолідинони-4 та конденсовані полігетероциклічні макрогетероцикли на їх основі (**група XI**); біс 1-алкіл-2-заміщені-1,3,4-тріазоли (**група XII**).

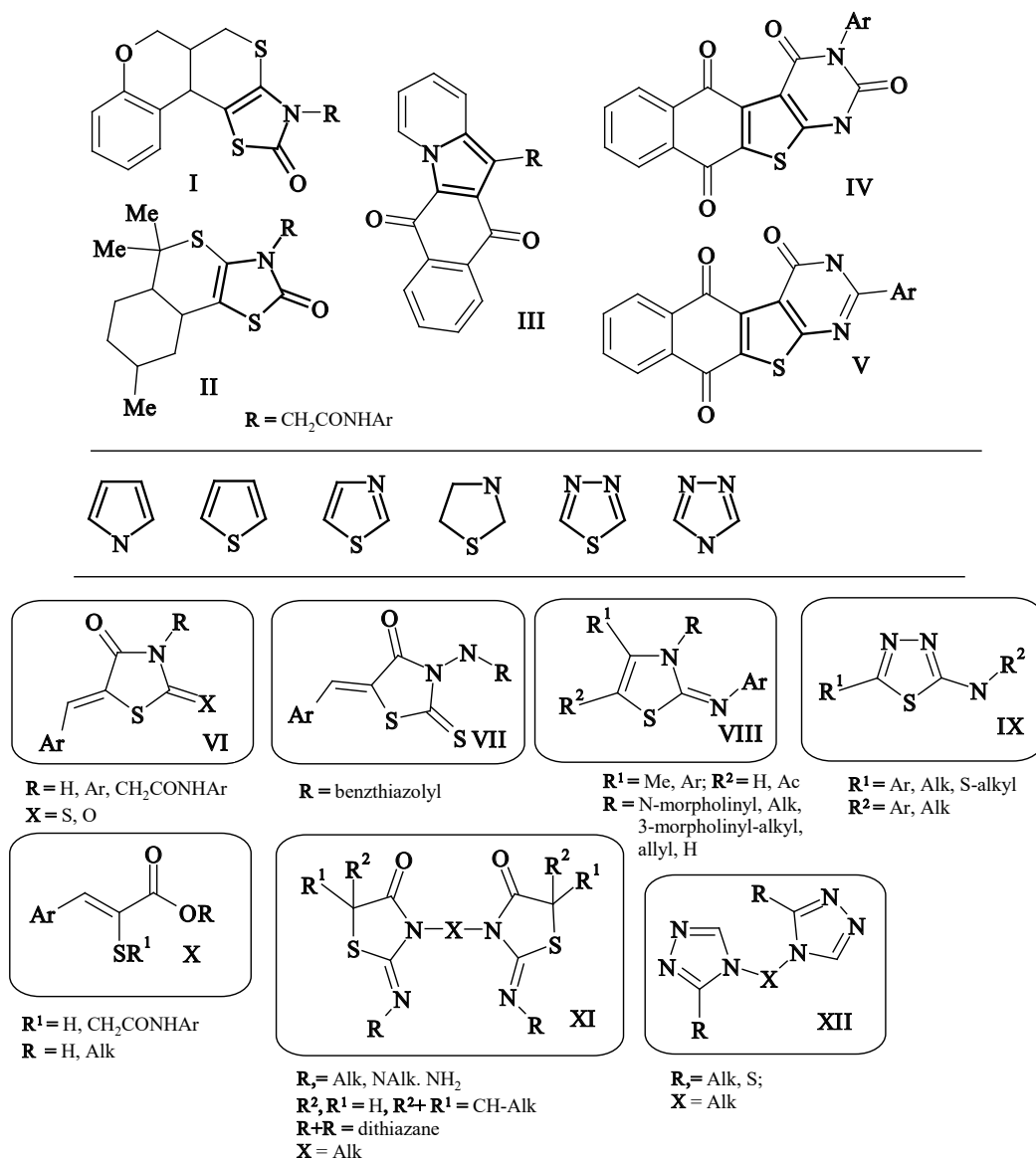


Рис. 1. Структура сфокусованих суб-бібліотек функціоналізованих п'ятичленних гетероциклів, споріднених гетероциклічних систем та деяких структурно споріднених аналогів, що використовували в дослідженні

Попередню оптимізацію структури молекул досліджуваних сполук та генерування 3D-структури проводили методом молекулярної механіки ММ+ до досягнення RMS градієнта менше 0,1 ккал/(моль·Å), остаточну мінімізацію енергій досліджуваних структур здійснювали напівемпіричним квантово-хімічним методом AM1 до



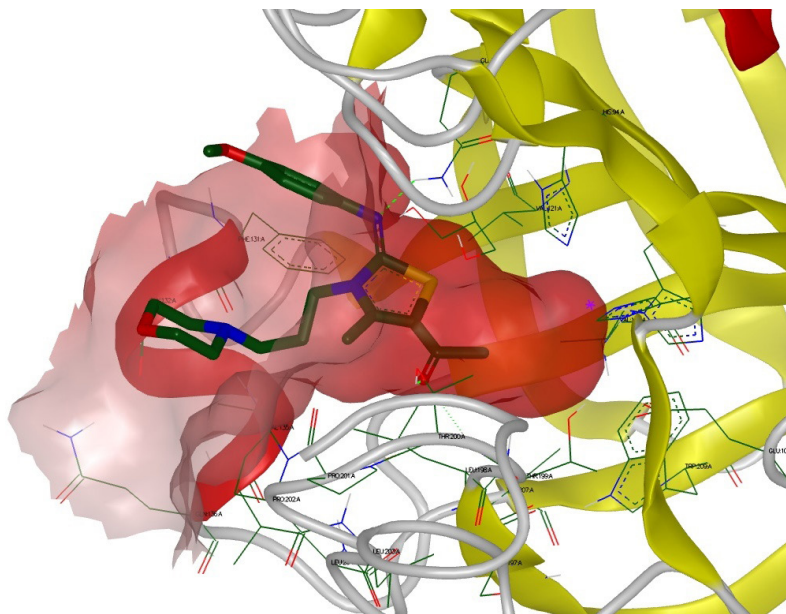
досягнення RMS градієнта менше 0,01 ккал/(моль·Å) [9]. Наступним етапом був розрахунок молекулярних дескрипторів досліджуваних сполук [9, 13] та оцінка лікоподібних параметрів відповідно до правил Ліпінського [15]. Сполуки із незадовільними значеннями були виключені із дослідження (молекулярна маса < 500; здатність бути акцептором протону < 10; здатність бути донором протону < 5; обертання зв'язків < 8; ліпофільність (logP) < 5).

Первинний скринінг та прогнозування біологічної активності досліджуваних сполук проведено з використанням програмного пакету PASS [10, 16]. За даними прогнозування біологічної активності PASS були оцінені вірогідні види біологічної дії досліджуваних речовин та відібрані сполуки з найбільшою ймовірністю реалізації певного виду активності (оцінка ймовірності наявності кожного виду активності  $P_a$ ). За результатами прогнозування встановлено, що для конденсованих гетероциклічних систем похідних 3,5a,6,11b-тетрагідро-2H,5H-хромено[4',3':4,5]тіопірано[2,3-d]тіазол-2-онів (**I**) найбільш прогнозованою активністю є антагонізм до анафілатоксин-рецепторів (0,6–0,8). Для похідних ізотіоххромено[4a,4-d]тіазолу (**II**) найбільш прогнозованою активністю є антагонізм до анафілатоксин-рецепторів (0,7–0,9) та антиекзематична дія (0,7–0,9). Для похідних бензо[f]піридо[1,2-a]індол-6,11-діону (**III**) найбільш прогнозованою є антинеопластична активність (0,6–0,8), антагонізм до анафілатоксин-рецепторів (0,6–0,9) та інгібування глюконат-2-дегідрогінази (0,6–0,7). Для 1H-11-тіа-1,3-діаза-бензо[b]флуорен-2,4,5,10-тетраонів (**IV**) прогнозована спазмолітична (0,7–0,8) та сечогінна (0,6–0,7) дія, а також антагонізм до анафілатоксин-рецепторів (0,6–0,8). Для 3H-11-тіа-1,3-діаза-бензо[b]флуорен-4,5,10-тріонів (**V**) прогнозований антагонізм до анафілатоксин-рецепторів (0,6–0,8), антинеопластична активність (0,6–0,9). 5-Іліден-тіазолідин-4-они (**VI**) прогнозовано інгібітори тіолпротеази (0,6–0,8) та Мус-інгібітори (0,7–0,8), 3-(бензотіазол-2-іламіно)-5-іліден-2-тіоксо-тіазолідин-4-они (**VII**) – антагоністи Mcl-1 (0,8–0,9), інгібітори тіолпротеази (0,6–0,8), інгібітори PfA-M1 амінопептидази (0,8–0,9). 2-Ариліміно(аміно)тіазоли (**VIII**) – прогнозовано препарати для лікування атеросклерозу (0,5–0,9), антагоністи холестеролу (0,6–0,9), активатори K каналів (0,5–0,7), а також прогнозується антиішемічна та церебральна дія (0,5–0,9). 2-Ариламино[1,3,4]тіадіазол (**IX**) – інгібітори Cl-транспортної АТФази (0,7–0,8) та інгібітори транскрипційного фактору STAT3 (0,7–0,9) (STAT3 сигналізація є одним з регуляторних шляхів, залучених у розвиток запалення та раку. Активація STAT3 при різних ракових захворюваннях людини супроводжується посиленням проліферації, ангиогенезу та метастазування [17]). 2-Меркаптоарил(гетерил)акрилові кислоти (**X**) – антагоністи Mcl-1 (0,7–0,9), інгібітори NADPH пероксидази (0,6–0,8). Для біс 3-алкіл-2-алкілімінотіазолідинонів-4 та конденсованих полігетероциклічних макрогетероциклів на їх основі (**XI**) прогнозована противірусна дія (0,5–0,8), протиартритна (0,6–0,9), хемосенсибілізуюча (0,7–0,8) та цитостатична дія (0,5), а також інгібування інсуліну (0,6–0,8). Для 1-алкіл-2-заміщені-1,3,4-тріазолів (**XII**) прогнозована антиішемічна, церебральна, антиангінальна дія (0,6–0,9) та лікування фобій (0,8).

Відповідно до даних PASS-прогнозу, для більшості сполук, що відносяться до похідних тіазолідинонів (групи **VI–VIII**) притаманною є протипухлинна дія (н. д. інгібування STAT). У цьому ряду синтезованих сполук індекс вірогідності інгібування STAT знаходиться в інтервалі від 0,5 до 0,8, що свідчить про перспективність досліджень на протипухлинну активність. Для деяких похідних цього класу тіазолідинонів протипухлинну активність часто підтверджено експериментально [18, 19]. Вплив на серцево-судинну систему за результатами прогнозування не є найбільш характерним для досліджуваних сполук, проте для 2-ариліміно(аміно)тіазолів (**VIII**) передбачається антиішемічна, церебральна, антиатеросклеротична дія і прогнозуються гіпохо-

лестиринемічний ефект та для 1-алкіл-2-заміщені-1,3,4-тріазолів (XII) прогнозована антиішемічна, церебральна, антиангінальна дія. Для похідних тіадіазолу (IX) поряд із найбільш прогнозованою протипухлинною активністю цікавим є прогноз щодо інгібування хлор-транспортної АТФ-ази. Цей фермент класу гідролаз належить до сімейства АТФ-фосфогідролаз, що впливають на трансмембранне перенесення речовин, що може бути пов'язаним з реалізацією діуретичної активності.

Наступним етапом було проведення докінгових досліджень до ймовірних біомішеней, що асоційовані з механізмом дії серцево-судинних препаратів, а саме інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту, інгібіторів рецепторів ангіотензину II, кардіопротекторів, діуретиків, блокаторів кальцевих каналів. Як біологічні мішені для дослідження було використано наступні макромолекули з PDB: 1r4l [20], 3nqx [21], 3r8a [22], 4bzt [23], 3o2g [24], 4kuv [25], 3hs4 [26], 2h4n [27], 5kmd [28]. Результати представляли в формі прогнозованої енергії зв'язування з біомішенню (код PDB) та групували відповідно до структури кожної групи досліджуваних сполук. Результати наведено для кожної групи сполук на прикладі вибраних сполук (табл. 1). Результати докінгових досліджень свідчать про афінність хроменотіопіранотіазол-2-онів, ізотіохромено[4a,4-d]тіазолів, бензопіридоліндолдіонів, тіа-1,3-діаза-бензофлуорентетраонів, тіа-1,3-діаза-бензофлуорентріонів до біомішені 3r8a. 2-Меркаптоарил(гетерил)акрилові кислоти та біс 3-алкіл-2-алкілімінотіазолідинони-4 і конденсовані полігетероциклічні макрогетероцикли на їх основі характеризуються низькою афінністю з досліджуваними біомішенями. Для похідних триазолу прогнозується високий вплив на серцево-судинну систему згідно з PASS, але згідно з даними докінгу – менша афінність до досліджуваних біомішеней. Для сполук на основі тіазольного скафолду прогнозується висока афінність до біомішеней 1r4l, 3nqx, 3r8a, 4bzt, 3o2g, 5kmd, які асоціюються із механізмом гіпотензивної та кардіопротекторної дії. Для похідних тіадіазолу характерна найвища афінність до біомішеней 4kuv, 3hs4, 2h4n та 3o2g, які асоціюються із діуретичною та кардіопротекторною активністю. На рис. 2, 3 подано візуалізацію області зв'язування сполук із найбільшою афінністю до біомішеней.



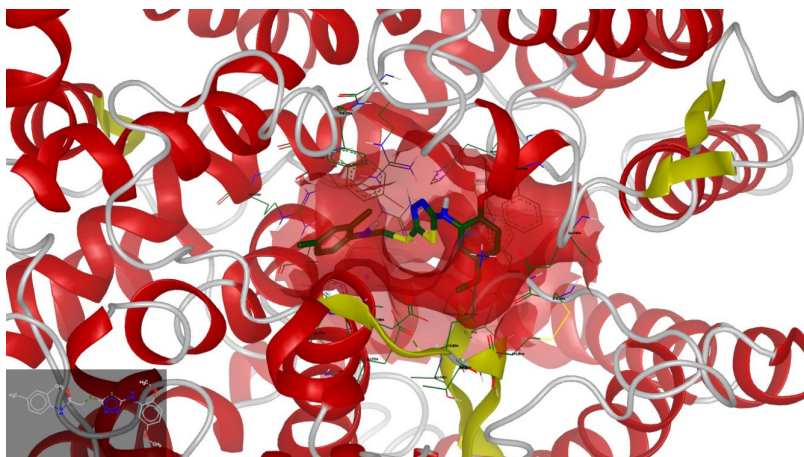
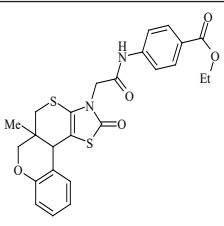
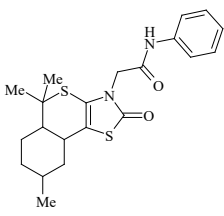
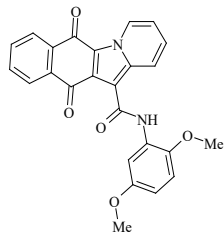


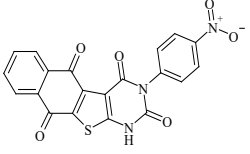
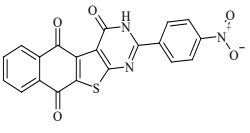
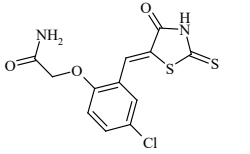
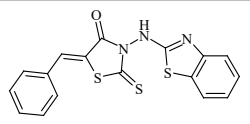
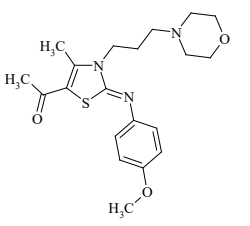
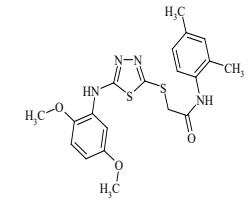
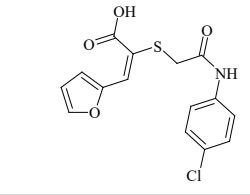
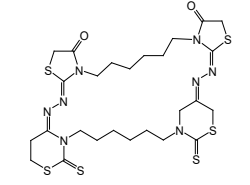
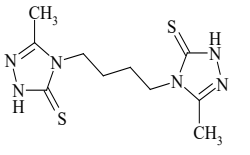
Рис. 3. Візуалізація області зв'язування 2-[5-(2,5-диметокси-феніламіно)-[1,3,4]тіадіазол-2-іл-сульфаніл]-N-(2,4-диметил-феніл)-ацетаміду (група IX) з карбоангідразою II (kuv4)

В таблиці також наведено значення молекулярної маси (MM), logP та значення LD<sub>50</sub> досліджуваних сполук згідно з прогнозуванням, яке проведено з використанням програмного пакета PROTOX [13]. Прогнозовано – найбільш токсичними є сполуки I, II та VI груп і згідно з класифікацією Globally Harmonized System of Classification and Labeling of Chemicals categories [14] ці сполуки належать до 3 класу токсичності. Найменш токсичними згідно з прогнозуванням є похідні 2-аміно-1,3-тіазолу, які належать до 5 класу токсичності.

Т а б л и ц я

Прогностичні значення молекулярних параметрів досліджуваних груп сполук

Група сполук	Структура сполук	Прогнозована енергія зв'язування з біомішенню (код PDB)									LogP	MM	LD <sub>50</sub> мг/кг (клас)
		1r4l	3nхq	3r8a	4bзr	3o2g	4kuv	2h4n	3hs4	5kmd			
I		-8,37	-8,38	-9,14	-8,54	-3,72	-8,15	-6,58	-4,65	-7,78	2,48	496,6	300 (3)
II		-8,43	-7,46	-9,55	-8,67	-8,08	-7,17	-8,20	-7,81	-7,80	3,13	402,57	175 (3)
III		-8,35	-7,54	-9,55	-8,96	-6,10	-8,40	-8,65	-8,31	-8,20	-0,42	412,44	1500 (4)

Група сполук	Структура сполук	Прогнозована енергія зв'язування з біомішенню (код PDB)									LogP	MM	LD <sub>50</sub> мг/кг (клас)
		1r4l	3nхq	3r8a	4bзr	3o2g	4kuv	2h4n	3hs4	5kmd			
IV		-8,12	-7,21	-9,32	-8,42	-5,34	-8,48	-7,69	-7,75	-7,94	-2,42	422,39	3 000 (5)
V		-8,89	-7,77	-9,03	-8,94	-8,55	-7,28	-6,80	-5,72	-8,29	-1,99	405,38	1 000 (4)
VI		-6,70	-6,65	-7,97	-7,12	-7,74	-7,36	-6,87	-7,36	-6,39	0,86	328,79	300 (3)
VII		-8,20	-7,91	-8,71	-7,70	-8,75	-7,76	-7,98	-7,91	-7,75	4,58	367,51	2 000 (4)
VIII		-10,15	-7,66	-9,68	-8,26	-9,29	-6,96	-7,54	-7,97	-8,94	1,62	403,54	3 000 (5)
IX		-8,54	-8,31	-8,43	-9,87	-8,89	-10,19	-8,53	-8,65	-7,33	5,0	430,54	600 (4)
X		-7,12	-6,01	-7,06	-7,09	-8,20	-6,27	-6,84	-7,21	-6,04	0,25	303,33	1 563 (4)
XI		-6,30	-5,43	-7,63	-7,24	-6,47	-5,85	-7,68	-6,50	-7,30	5,20	685,01	650 (4)
XII		-7,90	-8,33	-6,78	-6,46	-8,90	-8,20	-7,56	-6,35	-7,48	2,57	286,42	2 190 (5)

Прогнозування середньої летальної дози показало, що сполуки **I, II, VI** групи належать до 3 класу токсичності, сполуки **III–V, VII–XII** груп до 4–5 класу токсичності, що має переваги при створенні потенційних лікоподібних препаратів.

### Висновки

1. Згруповано хімічно диверсифіковані функціоналізовані та конденсовані похідні п'ятичленних гетероциклів (тіазолу, тіазолідину, тіадіазолу, піразолу, тіофену, триазолу) у сфокусовані суб-бібліотеки сполук. Проведено прогнозування біологічної активності, оцінку афінності до потенційних біологічних мішеней та прогнозування лікоподібних параметрів і гострої токсичності.

2. Показано, що для сполук на основі тіазольного та тіадіазольного скафолдів характерна найвища афінність до біомішеней, що узгоджується з даними прогнозування PASS. Для похідних триазолу прогнозується вплив на серцево-судинну систему згідно з PASS, але прогнозується менша афінність до біомішеней згідно з даними докінгу. Натомість для інших груп похідних, особливо конденсованих гетероциклічних систем, вплив на серцево-судинну систему є малоймовірним (на основі PASS).

3. Прогностичні значення параметрів досліджуваних груп сполук можуть бути теоретичною платформою для синтезу *de novo* потенційних препаратів для лікування серцево-судинних хворіб.

### Список використаної літератури

1. Morphy R., Rankovic Z. The Physicochemical Challenges of Designing Multiple Ligands // J. med. chem. – 2006. – V. 49, N 16. – P. 4961–4970. <http://doi.org/10.1021/jm0603015>
2. Welsch M. E., Snyder S. A., Stockwell B. R. Privileged scaffolds for library design and drug discovery // Current opinion in chemical biology. – 2010. – V. 14, N 3. – P. 347–361. <http://doi.org/10.1016/j.cbpa.2010.02.018>
3. Oh S., Park S. B. A design strategy for drug-like polyheterocycles with privileged substructures for discovery of specific small-molecule modulators // Chemical Communications. – 2011. – V. 47, N 48. – P. 12754–12761. <http://doi.org/10.1039/C1CC14042F>
4. Mendgen T., Steuer C., Klein C. D. Privileged scaffolds or promiscuous binders: a comparative study on rhodanines and related heterocycles in medicinal chemistry // J. med. chem. – 2012. – V. 55, N 2. – P. 743–753. <http://doi.org/10.1021/jm201243p>
5. Klekota J., Roth F. P. Chemical substructures that enrich for biological activity // Bioinformatics. – 2008. – V. 24, N 21. – P. 2518–2525. <http://doi.org/10.1093/bioinformatics/btn479>
6. Srinivas Reddy, Shuxing Zhang. Polypharmacology: drug discovery for the future // Expert Rev. Clin. Pharmac. – 2013. – V. 6, N 1. <http://doi.org/10.1586/ecp.12.74>
7. Koene R. J., Prizment A. E., Blaes A., Konety S. H. Shared Risk Factors in Cardiovascular Disease and Cancer // Circulation. – 2016. – V. 133, N 11. – P. 1104–1114. <http://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020406>
8. Nan Wua, Yizhen Xiec, Burton B. Yang. Anti-cancer drugs for cardioprotection // Cell cycle. – 2017. – V. 16, N 2. – P. 155–156. <http://doi.org/10.1080/15384101.2016.1242536>
9. HyperCube, Inc.: Hyperchemsoftware. Hypercube, Inc, 1115 NW 4thStreet, Gainesville, FL 32601 USA. <http://www.hyper.com>
10. PASS C&T (Prediction Activity Spectra for Substances: Complex & Training) [Electronic resource] – Access to the resource: <http://www.way2drug.com/PASSOnline/>
11. AutoDock 4.2 [Electronic resource] – Access to the resource: <http://autodock.scripps.edu/faqs-help/manual/autodock-4-2-user-guide>
12. Protein Data Bank (PDB) [Electronic resource] – Access to the resource: [www.rcsb.org](http://www.rcsb.org)
13. PROTOX [Electronic resource] – Access to the resource: [http://tox.charite.de/protox\\_II/](http://tox.charite.de/protox_II/)
14. Globally Harmonized System of Classification and Labeling of Chemicals categories – N-Y: United Nation, 2015. – 527 p. [http://www.unece.org/trans/danger/publi/ghs/ghs\\_welcome\\_e.html](http://www.unece.org/trans/danger/publi/ghs/ghs_welcome_e.html)
15. Lipinski C. A., Lombardo F., Dominy B. W. at al. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings // Advanced Drug Delivery Rev. – 2012. – V. 64. – P. 4–17. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.09.019>
16. Filimonov D. A., Lagunin A. A., Glorizova T. A. at al. Prediction of the biological activity spectra of organic compound using the PASS online web-resource // Chemistry Heterocyclic Compounds. – 2014. – V. 50, N 3. – P. 444–457. <http://doi.org/10.1007/s10593-014-1496-1>



17. David E. Levy, Chien-kuo Lee What does Stat3 do. // J. Clin. Investigation. – 2002. – V. 109 (9). – P. 1143–1148. <http://doi.org/10.1172/JCI15650>
18. Мосула Л. М., Зіменковський Б. С., Огурцов В. В. та ін. Протипухлинна активність та QSAR-аналіз похідних роданіну з бензтіазольним фрагментом у молекулах // Фармац. журн. – 2010. – № 2. – С. 77–83.
19. Кришчишин А. П., Драпак І. В., Зіменковський Б. С. та ін. *In silico* підходи для раціонального дизайну потенційних протиракових агентів з групи хромено [4',3':4,5]тіопірано[2,3-*d*]тіазолу // Клін. фармація, фармакотерапія та мед. стандартизація. – 2011. – № 1–2 (10–11). – С. 188–196.
20. Liang Xiao, Karla K. V. Haack, Irving H. Zucker Angiotensin II regulates ACE and ACE2 in neurons through p38 mitogen-activated protein kinase and extracellular signal-regulated kinase 1/2 signaling // Amer. J. Cell-Physiology. – 2013. – V. 304, N 11. – P. 1073–1079. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00364.2012>
21. Anthony C. S., Corradi H. R. AngiotensinConvertingEnzyme N domain glycosoylation mutant (Ndom389) incomplextwith RXP407 // J. Biol. Chem. – 2010. – V. 285. – P. 35685–35693. <http://doi.org/10.1074/jbc.M110.167866>
22. Casimiro-Garcia A., Filzen G. F., Flynn D. et al. X-ray crystal structure of the nuclear hormone receptor PPAR-gamma in a complex with a compound with dual PPAR gamma agonism and Angiotensin II Type I receptor antagonism activity // J. med. chem. – 2011. – V. 54. – P. 4219–4233. <http://doi.org/10.2210/pdb3R8A/pdb>
23. Kramer G. J., Mohd A. Human testis angiotensin converting enzyme in complex with K-26 // Med. Chem. Lett. – 2014. – V. 283. – P. 4347–4369. <http://doi.org/10.1111/febs.13928>
24. Krojer T., Kochan G., McDonough M. A. et al. Crystal Structure of Human gamma-butyrobetaine,2-oxoglutarate dioxygenase 1 (BBOX1) // Chem. Biol. – 2010. – V. 17. – P. 1316–1324. <http://doi.org/10.1016/j.chembiol.2010.09.016>
25. Ferraroni M. Crystal structure of human carbonicanhydrase II in complex with the 5-(3-(4-chlorophenylsulfonyl)ureido)pyridine-2-sulfonamide inhibitor-pdb. – 2013. <http://doi.org/10.2210/pdb4KUV/pdb>
26. Sippel K. H., Robbins A. H., Domsic J. et al. High-resolution structure of human carbonic anhydrase II complexed with acetazolamide reveals insights into inhibitor drug design // Acta Crystallografica. – 2009. – V. 65. – P. 992–995. <http://doi.org/10.1107/S1744309109036665>
27. Zoë Fisher S., Mayank Aggarwal, Andrey Y. Kovalevsky et al. Neutron Diffraction of Acetazolamide-Bound Human Carbonic Anhydrase II Reveals Atomic Details of Drug Binding // J. Amer. Chem. Society. – 2012. – V. 134, N 36. – P. 14726–14729. <https://doi.org/10.1021/ja3068098>
28. Tang L., El-Din T. M., Swanson T. M. et al. Structural basis for inhibition of a voltage-gated Ca(2+) channel by Ca(2+) antagonist drugs // Nature. – 2016. – V. 537. – P. 117–121. <http://doi.org/10.1038/nature19102>

## References

1. Morphy R., Rankovic Z. The Physicochemical Challenges of Designing Multiple Ligands // J. med. chem. – 2006. – V. 49, N 16. – P. 4961–4970. <http://doi.org/10.1021/jm0603015>
2. Welsch M. E., Snyder S. A., Stockwell B. R. Privileged scaffolds for library design and drug discovery // Current opinion in chemical biology. – 2010. – V. 14, N 3. – P. 347–361. <http://doi.org/10.1016/j.cbpa.2010.02.018>
3. Oh S., Park S. B. A design strategy for drug-like polyheterocycles with privileged substructures for discovery of specific small-molecule modulators // Chemical Communications. – 2011. – V. 47, N 48. – P. 12754–12761. <http://doi.org/10.1039/C1CC14042F>
4. Mendgen T., Steuer C., Klein C. D. Privileged scaffolds or promiscuous binders: a comparative study on rhodanines and related heterocycles in medicinal chemistry // J. med. chem. – 2012. – V. 55, N 2. – P. 743–753. <http://doi.org/10.1021/jm201243p>
5. Klekota J., Roth F. P. Chemical substructures that enrich for biological activity // Bioinformatics. – 2008. – V. 24, N 21. – P. 2518–2525. <http://doi.org/10.1093/bioinformatics/btn479>
6. Srinivas Reddy, Shuxing Zhang. Polypharmacology: drug discovery for the future // Expert Rev. Clin. Pharmac. – 2013. – V. 6, N 1. <http://doi.org/10.1586/ecp.12.74>
7. Koene R. J., Prizment A. E., Blaes A., Konety S. H. Shared Risk Factors in Cardiovascular Disease and Cancer // Circulation. – 2016. – V. 133, N 11. – P. 1104–1114. <http://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020406>
8. Nan Wua, Yizhen Xie, Burton B. Yang. Anti-cancer drugs for cardioprotection // Cell cycle. – 2017. – V. 16, N 2. – P. 155–156. <http://doi.org/10.1080/15384101.2016.1242536>
9. HyperCube, Inc.: Hyperchemsoftware. Hypercube, Inc, 1115 NW 4th Street, Gainesville, FL 32601 USA. <http://www.hyper.com>
10. PASS C&T (Prediction Activity Spectra for Substances: Complex & Training) [Electronic resource] – Access to the resource: <http://www.way2drug.com/PASSOnline/>
11. AutoDock 4.2 [Electronic resource] – Access to the resource: <http://autodock.scripps.edu/faqs-help/manual/autodock-4-2-user-guide>

12. Protein Data Bank (PDB) [Electronic resource] – Access to the resource: [www.rcsb.org](http://www.rcsb.org)
13. PROTOX [Electronic resource] – Access to the resource: [http://tox.charite.de/prottox\\_II/](http://tox.charite.de/prottox_II/)
14. Globally Harmonized System of Classification and Labeling of Chemicals categories – N-Y: United Nation, 2015. – 527 p. [http://www.unece.org/trans/danger/publi/ghs/ghs\\_welcome\\_e.html](http://www.unece.org/trans/danger/publi/ghs/ghs_welcome_e.html)
15. Lipinski C. A., Lombardo F., Dominy B. W. et al. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings // *Advanced Drug Delivery Rev.* – 2012. – V. 64. – P. 4–17. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.09.019>
16. Filimonov D. A., Lagunin A. A., Glorizova T. A. et al. Prediction of the biological activity spectra of organic compound using the PASS online web-resource // *Chemistry Heterocyclic Compounds*. – 2014. – V. 50, N 3. – P. 444–457. <http://doi.org/10.1007/s10593-014-1496-1>
17. David E. Levy, Chien-kuo Lee What does Stat3 do. // *J. Clin. Investigation*. – 2002. – V. 109 (9). – P. 1143–1148. <http://doi.org/10.1172/JCI15650>
18. Mosula L. M., Zimenkovsky B. S., Ogurtsov V. V. et al. Prototypuchlynnna actyvnyist ta QSAR-analis pohidnyh rodaninu z benziazolnym fragmentom u molekulah // *Farmats. zh.* – 2010. – № 2. – S. 77–83.
19. Kryschyshyn A. P., Drapak I. V., Zimenkovsky B. S. et al. In silico pidhody dlya racionalnoho dysaynu potentsiynyh protyracovyh agentiv z grupy chromeno [4',3':4,5]tiopirano[2,3-d]tiazolu // *Klin. farmaciya, farmacoterapiya ta medychna standartyzaciya*. – 2011. – № 1–2 (10–11). – S. 188–196.
20. Liang Xiao, Karla K. V. Haack, Irving H. Zucker Angiotensin II regulates ACE and ACE2 in neurons through p38 mitogen-activated protein kinase and extracellular signal-regulated kinase 1/2 signaling // *Amer. J. Cell-Physiology*. – 2013. – V. 304, N 11. – P. 1073–1079. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00364.2012>
21. Anthony C. S., Corradi H. R. AngiotensinConvertingEnzyme N domain glycosylation mutant (Ndom389) incomplextwith RXP407 // *J. Biol. Chem.* – 2010. – V. 285. – P. 35685–35693. <http://doi.org/10.1074/jbc.M110.167866>
22. Casimiro-Garcia A., Filzen G. F., Flynn D. et al. X-ray crystal structure of the nuclear hormone receptor PPAR-gamma in a complex with a compound with dual PPAR gamma agonism and Angiotensin II Type I receptor antagonism activity // *J. med. chem.* – 2011. – V. 54. – P. 4219–4233. <http://doi.org/10.2210/pdb3R8A/pdb>
23. Kramer G. J., Mohd A. Human testis angiotensin converting enzyme in complex with K-26 // *Med. Chem. Lett.* – 2014. – V. 283. – P. 4347–4369. <http://doi.org/10.1111/febs.13928>
24. Krojer T., Kochan G., McDonough M. A. et al. Crystal Structure of Human gamma-butyrobetaine,2-oxoglutarate dioxygenase 1 (BBOX1) // *Chem. Biol.* – 2010. – V. 17. – P. 1316–1324. <http://doi.org/10.1016/j.chembiol.2010.09.016>
25. Ferraroni M. Crystal structure of human carbonicanhydrase II in complex with the 5-(3-(4-chlorophenylsulfonyl)ureido)pyridine-2-sulfonamide inhibitor-pdb. – 2013. <http://doi.org/10.2210/pdb4KUV/pdb>
26. Sippel K. H., Robbins A. H., Domsic J. et al. High-resolution structure of human carbonic anhydrase II complexed with acetazolamide reveals insights into inhibitor drug design // *Acta Crystallografica*. – 2009. – V. 65. – P. 992–995. <http://doi.org/10.1107/S1744309109036665>
27. Zoë Fisher S., Mayank Aggarwal, Andrey Y. Kovalevsky et al. Neutron Diffraction of Acetazolamide-Bound Human Carbonic Anhydrase II Reveals Atomic Details of Drug Binding // *J. Amer. Chem. Society*. – 2012. – V. 134, N 36. – P. 14726–14729. <https://doi.org/10.1021/ja3068098>
28. Tang L., El-Din T. M., Swanson T. M. et al. Structural basis for inhibition of a voltage-gated Ca(2+) channel by Ca(2+) antagonist drugs // *Nature*. – 2016. – V. 537. – P. 117–121. <http://doi.org/10.1038/nature19102>

Надійшла до редакції 30 травня 2019 р.

Підписано до друку 18 червня 2019 р.

I. В. Драпак (<https://orcid.org/0000-0002-6830-2908>)

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

**IN SILICO СКРИНІНГ ЛІКОПОДІБНИХ МОЛЕКУЛ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ НА ОСНОВІ ПРИВІЛЕЙОВАНИХ П'ЯТИЧЛЕННИХ ГЕТЕРОЦИКЛІВ**

**Ключові слова:** *in silico*, серцево-судинні захворювання, п'ятичленні гетероцикли, лікоподібні молекули.

**А Н О Т А Ц І Я**

Серед різноманітних гетероциклічних систем особливу увагу привертають похідні п'ятичленних гетероциклів, більшість з яких в сучасній медичній хімії відносять до так званих привілейованих структур. Актуальним є *in silico* скринінг серед них лікоподібних молекул для лікування серцево-судинних хворіб.

Метою роботи був пошук синтетичних лікоподібних молекул на основі функціоналізованих п'ятичленних гетероциклів та споріднених гетероциклічних систем як елемента теоретичної платформи для раціонального дизайну сполук, що діють на серцево-судинну систему, та прогнозування можливих механізмів їх дії.

Об'єктами дослідження були похідні неконденсованих та конденсованих п'ятичленних гетероциклів. У роботі застосовано *in silico* підходи із використанням програм: Hyper-Chem, PASS, AutoDock, PROTOX.

На основі попередніх досліджень відібрано сфокусовані суб-бібліотеки малих синтетичних лікоподібних молекул на основі функціоналізованих п'ятичленних гетероциклів та споріднених гетероциклічних систем у 12 груп. Проведено оптимізацію структур досліджуваних сполук та розраховано лікоподібні параметри, проведено прогнозування активності, гострої токсичності та докінгові дослідження до ймовірних біомішеней, які асоціюються із механізмом дії серцево-судинних препаратів. Показано, що для сполук на основі тiazольного та тiадiazольного скафолдів характерна найвища афінність до біомішеней, що узгоджується з даними прогнозування на основі PASS.

Згруповано хімічно диверсифіковані функціоналізовані та конденсовані похідні п'ятичленних гетероциклів (tiazолу, тiazолiдину, тiадiazолу, пiразолу, тiофену, триазолу) у сфокусовані суб-бібліотеки сполук. На основі проведеного прогнозування біологічної активності, оцінки афінності до потенційних біологічних мішеней та прогнозування лікоподібних параметрів і гострої токсичності встановлено, що сполуки на основі тiazольного та тiадiazольного скафолдів є перспективними об'єктами для спрямованого синтезу та модифікації як потенційні серцево-судинні агенти. Прогностичні значення параметрів досліджуваних груп сполук можуть бути теоретичною платформою для синтезу *de novo* потенційних препаратів для лікування серцево-судинних хворіб.

И. В. Драпак (<https://orcid.org/0000-0002-6830-2908>)

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

#### IN SILICO СКРИНИНГ ЛЕКАРСТВЕННО-ПОДОБНЫХ МОЛЕКУЛ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НА ОСНОВЕ ПРИВИЛЕГИРОВАННЫХ ПЯТИЧЛЕННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ

**Ключевые слова:** *in silico*, сердечно-сосудистые заболевания, пятичленные гетероциклы, лекарственно-подобные молекулы

#### АННОТАЦИЯ

Среди разнообразных гетероциклических систем особое внимание привлекают производные пятичленных гетероциклов, большинство из которых в современной медицинской химии относят к так называемым привилегированным структурам. Актуальным является скрининг среди пятичленных гетероциклов лекарственно-подобных молекул для лечения сердечно-сосудистых болезней.

Целью работы был поиск синтетических лекарственно-подобных молекул на основе функционализированных пятичленных гетероциклов и родственных гетероциклических систем как элемента теоретической платформы для рационального дизайна соединений, действующих на сердечно-сосудистую систему, и прогнозирование возможных механизмов их действия.

Объектами исследования были производные неконденсированных и конденсированных пятичленных гетероциклов. В работе были применены *in silico* подходы с использованием программ: Hyper-Chem, PASS, AutoDock, PROTOX.

На основе предыдущих исследований отобраны сфокусированные суб-библиотеки малых синтетических лекарственно-подобных молекул на основе функционализированных пятичленных гетероциклов и родственных гетероциклических систем в 12 групп. Проведена оптимизация структур исследуемых соединений и рассчитаны лекарственно-подобные параметры, проведено прогнозирование активности, острой токсичности и докинговые исследования к возможным биомишеням, которые ассоциируются с механизмом действия сердечно-сосудистых препаратов. Показано, что для соединений на основе тiazольного и тiадiazольного скафолдов характерна самая высокая афінність к біомішені, что согласуется с данными прогнозирования на основе PASS.

Сгруппированы химически диверсифицированные функционализированные и конденсированные производные пятичленных гетероциклов (tiazолa, тiazолiдина, тiадiazолa, пiразолa, тiофенa, триазолa) в сфокусированные суб-библиотеки соединений. На основе проведенного прогнозирования биологической активности, оценки афінності к потенціальним біологічним мішеням и прогнозирования лекарственно-подобных параметров и острой токсичности установлено, что соединения на основе тiazольного и тiадiazольного скафолдов являются перспективными объектами для направленного синтеза и модификации как потенциальные сердечно-сосудистые агенты. Прогностические значения параметров исследуемых групп соединений могут быть теоретической платформой для синтеза *de novo* потенциальных препаратов для лечения сердечно-сосудистых болезней.

**IN SILICO SCREENING OF DRUG-LIKE MOLECULES FOR THE TREATMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASES ON THE BASIS OF FIVE-MEMBERED PRIVILEGED HETEROCYCLES**

**Key words:** *in silico*, five-membered heterocycles, cardiovascular diseases, drug-like molecules

**ABSTRACT**

Among various heterocyclic systems, the derivatives of five-membered heterocycles are of special interest. Most of the above mentioned heterocycles are treated as so-called privileged structures in modern medicinal chemistry. *In silico* screening among five-membered heterocycles of molecules for the treatment of cardiovascular diseases is actual.

The aim of the work was the search for synthetic drug-like molecules based on functionalized five-membered heterocycles and related heterocyclic systems as an element of the theoretical platform for rational design of compounds acting on the cardiovascular system, and prediction of their possible mechanism of action.

The objects of the study were derivatives of uncondensed and condensed five-membered heterocycles. In the work, *in silico* approaches were applied using the programs: Hyper-Chem, PASS, AutoDock, PROTOX.

Based on the previous studies, focused sub-libraries of small synthetic drug-like molecules based on functionalized five-membered heterocycles and related heterocyclic systems have been selected. The compounds were divided on 12 groups. The optimization of the compound structures, the drug-like parameters calculation were carried out. The activity prediction, the acute toxicity level and docking studies to probable bio-targets which are related with cardiovascular drug mechanism of action have been carried out. It was shown that thiazole and thiadiazole based compounds possessed the highest calculated affinity levels to selected bio-targets. This is consistent with PASS-based prediction data.

Diverse functionalized derivatives of five-membered heterocycles (thiazole, thiazolidine, thiadiazole, pyrazole, thiophene, triazole) and related fused heterocycles have been grouped in focused sub-libraries of compounds. It has been established that thiazole and thiadiazole based compounds are promising objects for directed synthesis and further modification as potential cardiovascular agents based on the prediction of biological activity, the calculation of affinity to potent bio-targets, and the prediction of the drug-like features and acute toxicity level. The prognostic values of the parameters of the above mentioned groups of compounds may be used as the element of theoretical platform for the search and *de novo* design of potential drugs for the treatment of cardiovascular diseases.

*Електронна адреса для листування з автором: iradrapak@ukr.net*  
(Драпак І. В.)

О. Д. ВОЙТЮК<sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-0391-4380>),

А. В. ЄГОРОВА<sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-6979-553X>), д-р хім. наук, проф.,

Ю. В. СКРИПИНЕЦЬ<sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-5826-1914>), канд. хім. наук,

С. М. КАШУЦЬКИЙ<sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-8075-757X>),

В. П. АНТОНОВИЧ<sup>2</sup>, д-р хім. наук, проф.

<sup>1</sup> Товариство з додатковою відповідальністю ТДВ «ІНТЕРХІМ», м. Одеса

<sup>2</sup> Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського НАН України, м. Одеса

## **ЛЮМИНЕСЦЕНТНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ЗАЛИШКОВИХ КІЛЬКОСТЕЙ ТРАЗОДОНУ ГІДРОХЛОРИДУ ТА МЕЛАТОНІНУ ПІСЛЯ ОЧИЩЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ОБЛАДНАННЯ**

**Ключові слова:** люмінесценція, тразодону гідрохлорид, мелатонін, очищення фармобладнання

О. D. VOITIUK<sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-0391-4380>),

A. V. YEGOROVA<sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-6979-553X>),

Yu. V. SCRYPNETS<sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-5826-1914>),

S. N. KASHUTSKYU<sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-8075-757X>),

V. P. ANTONOVICH<sup>2</sup>

<sup>1</sup> «INTERCHEM SLC», Odesa

<sup>2</sup> Bogatsky Physico-chemical Institute of the National Academy of Sciences of Ukraine, Odesa

## **LUMINESCENT DETERMINATION OF RESIDUES OF TRAZODON HYDROCHLORIDE AND MELATONIN AFTER CLEANING PHARMACEUTICAL EQUIPMENT**

**Key words:** luminescence, trazodone hydrochloride, melatonin, cleaning of pharmaceutical equipment

Сучасне виробництво лікарських препаратів, а також контроль якості отриманої продукції, визначається вимогами, зазначеними у «Good Manufacturing Practice for Medicinal Products (GMP)» (належна виробнича практика) [1]. Обов'язковою умовою забезпечення якості лікарських препаратів є їх виробництво згідно з правилами GMP, однією з найважливіших вимог якої є очищення обладнання. В першу чергу це зумовлено ризиком виникнення контамінації (перекрехреного забруднення) вихідної сировини, напівпродукту, готової продукції та інших матеріалів [2].

Розробка принципів очищення фармацевтичного обладнання пройшла довгий шлях [3], починаючи з перших настанов FDA (Food and Drug Administration, Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів).

Лікарські препарати (ЛП) можуть бути забруднені іншими активними фармацевтичними субстанціями, миючими або дезинфікуючими засобами, мікроорганізмами, частинками пилу, мастильними матеріалами, допоміжними речовинами, проміжною продукцією та ін. До того ж, у багатьох випадках у виробництві різноманітних препаратів використовується одне і те саме обладнання. Тому для запобігання контамінації кожного наступного препарату попереднім дуже важливим є проведення ефективної процедури очищення обладнання з обов'язковою оцінкою ступеня його чистоти [4, 5].

Межею для залишків на поверхні обладнання, яку ще можна допустити після проведення очищення без впливу на якість подальшого продукту, є розраховане (теоретичне) значення максимально допустимої кількості залишків на поверхні обладнання (МАСО, maximum allowable carryover – максималь-



но допустиме перенесення, мкг/сваб) або гранично допустима концентрація (ГДК, мкг/мл) [6].

Згідно з рекомендаціями PIC/S (Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme) допустима кількість залишків препарату має відповідати таким критеріям [7]:

- в максимальній добовій дозі препарату може міститись не більше 0,1% середньої терапевтичної дози будь-якого виготовленого перед ним препарату;

- в препараті не має міститись більш ніж 10 ppm (particle per million) будь-якого іншого препарату;

- після завершення процедур очищення на обладнанні не має бути видимих слідів.

Відома низка методик визначення тразодону гідрохлориду (ТГ) та мелатоніну (МТ) у дозованих лікарських формах та біоридинах з використанням вискоєфективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) [8, 9]. Серед запропонованих методик відсутні методики визначення тразодону гідрохлориду та мелатоніну після очищення фармацевтичного обладнання.

**Мета** цієї роботи полягає у розробленні простих у виконанні, експресних, селективних методик люмінесцентного визначення залишкових кількостей АФІ тразодону гідрохлориду та мелатоніну у змивах для контролю повноти їх видалення під час очищення технологічного обладнання.

### Матеріали та методи дослідження

У роботі використовували реактиви кваліфікації не нижче ч. д. а. Для приготування розчинів застосовували дистильовану воду. У роботі використовували субстанції тразодону гідрохлориду (фарм., Shenyang Funing Pharmaceutical Co., Ltd, Китай) та мелатоніну (фарм., Shaanxi Jiahe Phytochem Co., Ltd., Китай).

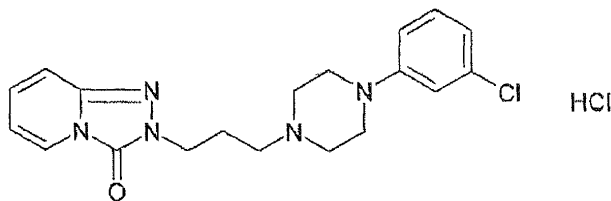
Стандартні розчини ТГ та МТ (1 000 мкг/мл) готували розчиненням точних навážок субстанцій у воді. Робочі розчини ТГ та МТ (100,0 мкг/мл; 10,0 мкг/мл) готували розведенням стандартних розчинів ТГ та МТ (1 000,0 мг/мл) у воді.

Для фактичного розрахунку МАСО для ТГ та МТ було обрано наступний препарат з найбільшою максимальною добовою дозою, який виробляється на виробничій ділянці ТДВ «ІНТЕРХІМ» – а саме ТРАНКВІЛАР® ІС, таблетки по 0,5 г АФІ.

Спектри збудження та люмінесценції реєстрували за допомогою спектрофлуориметра Cary Eclipse «Varian» (Австралія) із ксеноновою лампою 150 W із використанням кварцової кювети ( $l = 1$  см). Електронні спектри поглинання реєстрували на спектрофотометрі UV-2401 PC «Shimadzu» (Японія). Використовували аналітичні електронні ваги серії ED 124 S фірми Sartorius (Німеччина).

### Результати дослідження та обговорення

*Тразодону гідрохлорид* – 2-3-[4-(3-хлор)фенілпіперазин-1-іл]пропіл-1,2,4-тріазоло[4,3-*a*]піридин-3(2*H*)-он гідрохлорид – тріазолпіридинове похідне, є ефективним для лікування депресивних станів:



УФ-спектр ТГ має смуги поглинання (рис. 1, *a*) в УФ-області з максимумами за довжинами хвиль 250 нм та 317 нм. Спектр збудження люмінесценції ТГ (рис. 1, *б*) подібний спектру його поглинання ( $\lambda_{\text{збуд}} = 318$  нм).

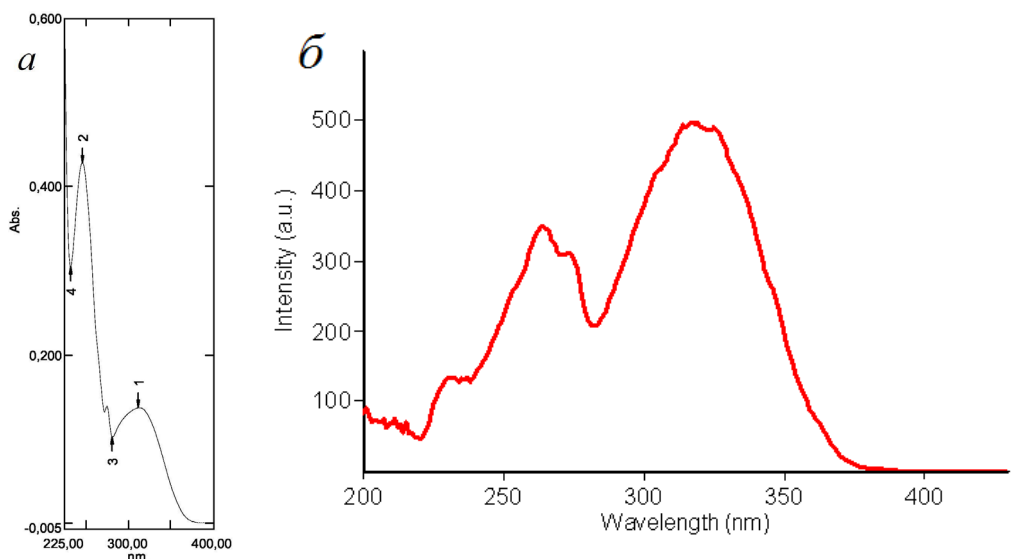


Рис. 1. Спектр поглинання (а) та збудження люмінесценції (б) розчину тразодону гідрохлориду у воді ( $C_{\text{ТГ}} = 10,0$  мкг/мл)

Вивчено вплив на інтенсивність люмінесценції ( $I_{\text{люм}}$ ) ТГ метанолу, етанолу, ацетонітрилу, диметилформаміду, диметилсульфоксиду, пропанолу (50 об/об). Встановлено, що максимальна люмінесценція ТГ спостерігається у воді (рис. 2).

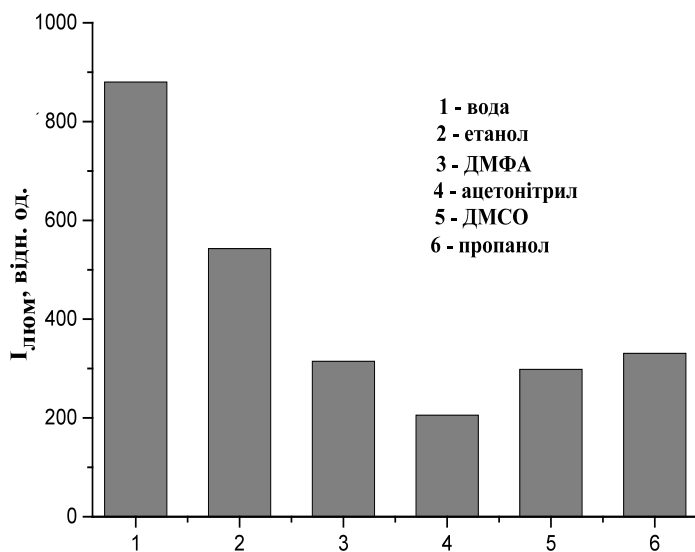


Рис. 2. Вплив органічних розчинників на інтенсивність люмінесценції тразодону гідрохлориду ( $C_{\text{ТГ}} = 10,0$  мкг/мл)

Зі збільшенням концентрації ТГ спостерігається зростання інтенсивності його власної люмінесценції (рис. 3, а).

#### Градувальний графік

Розчин РСЗ тразодону гідрохлориду. 25,0 мг РСЗ тразодону гідрохлориду вміщують у мірну колбу ємністю 25,0 мл, розчиняють у 20 мл води, доводять об'єм до позначки тим самим розчинником та перемішують (1 000,0 мкг/мл, розчин А). 2,5 мл одержаного розчину А вміщують у мірну колбу ємністю 25,0 мл, доводять об'єм до позначки водою та перемішують (100,0 мкг/мл, розчин Б). 2,5 мл одержаного розчи-

ну Б вміщують у мірну колбу ємністю 25,0 мл, доводять об'єм до позначки водою та перемішують (10,0 мкг/мл, розчин В).

У мірні колби ємністю 10,0 мл вміщують по 0,1; 0,3; 0,5; 0,7 мл розчину В та 0,1; 0,3; 0,5; 0,7; 1,0 мл розчину Б *PCO тразодону*, доводять об'єм до позначки водою та перемішують (0,1; 0,3; 0,5; 0,7; 1,0; 3,0; 5,0; 7,0 и 10,0 мкг/мл).

Через 5 хв вимірюють інтенсивність люмінесценції ( $I_{\text{люм}}$ ) за  $\lambda_{\text{см}} = 440$  нм ( $\lambda_{\text{збуд}} = 318$  нм) (рис. 3, а). За отриманими результатами з урахуванням холостої проби будують градувальний графік (рис. 3, б), який описується рівнянням:

$$I_{\text{люм}} = 10,34477 + 93,85134 x; (R = 0,99965),$$

де  $I_{\text{люм}}$  – інтенсивність люмінесценції;

$x$  – концентрація тразодону гідрохлориду у розчині, мкг/мл.

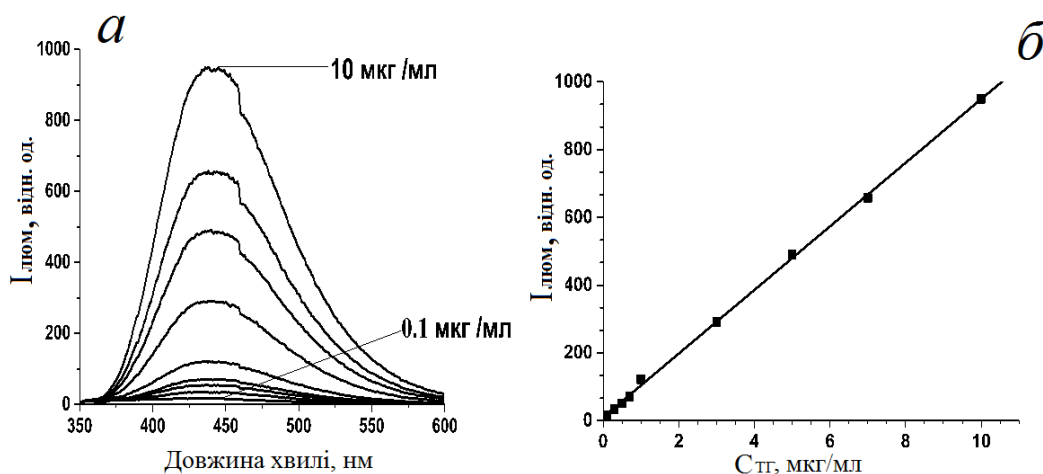
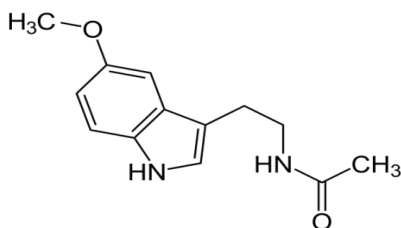


Рис. 3. Спектри власної люмінесценції розчинів тразодону гідрохлориду (а) та градувальний графік (б) для люмінесцентного визначення тразодону гідрохлориду ( $\lambda_{\text{збуд}} = 318$  нм,  $\lambda_{\text{ем}} = 440$  нм)

Градувальний графік наведено в інтервалі концентрацій ТГ 0,1–10,0 мкг/мл, межа кількісного визначення – 0,05 мкг/мл (0,25 мкг на сваб, яким зроблено змив із поверхні 100,0 см<sup>2</sup>).

*Мелатонін* – N-[2-(5-метокси-1H-індол-3-іл)етил]етанамід – біогенний амін, один із нейrogормонів, який сприяє нормалізації сну.



УФ-спектр МТ має смуги поглинання (рис. 4, а) в УФ-області з максимумами за довжинами хвиль 225 нм та 275 нм. Спектр збудження люмінесценції МТ (рис. 4, б) подібний спектру його поглинання ( $\lambda_{\text{збуд}} = 274$  нм).

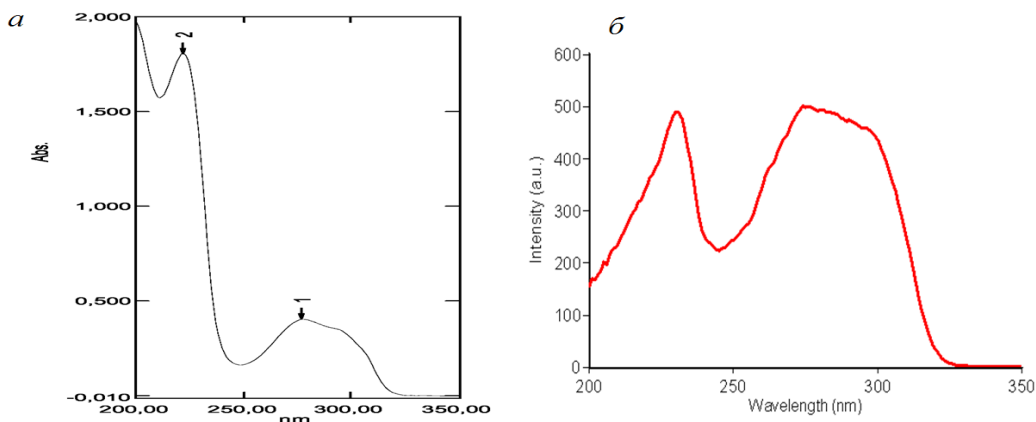


Рис. 4. Спектр поглинання (а) та збудження люмінесценції (б) розчину мелатоніну у воді ( $C_{MT} = 10,0$  мкг/мл)

Вивчено вплив на інтенсивність люмінесценції ( $I_{\text{люм}}$ ) МТ метанолу, етанолу, ацетонітрилу, диметилформаміду, диметилсульфоксиду, пропанолу (50 об/об). Встановлено, що максимальна люмінесценція МТ спостерігається у воді.

Зі збільшенням концентрації МТ спостерігається збільшення інтенсивності його власної люмінесценції (рис. 5, а).

#### Градувальний графік

Розчин РСЗ мелатоніну. 25,0 мг РСЗ мелатоніну вміщують у мірну колбу ємністю 25,0 мл, розчиняють у 20 мл води, доводять об'єм до позначки тим самим розчинником та перемішують (1 000,0 мкг/мл, розчин А). 2,5 мл одержаного розчину А вміщують у мірну колбу ємністю 25,0 мл, доводять об'єм до позначки водою та перемішують (100,0 мкг/мл, розчин Б). 2,5 мл одержаного розчину Б вміщують у мірну колбу ємністю 25,0 мл, доводять об'єм до позначки водою та перемішують (10,0 мкг/мл, розчин В).

У мірні колби ємністю 10,0 мл вміщують по 0,1; 0,3; 0,5; 0,7 мл розчину В та 0,1; 0,3; 0,5; 0,7 мл розчину Б РСЗ мелатоніну, доводять об'єм до позначки водою та перемішують (0,1; 0,3; 0,5; 0,7; 1,0; 3,0; 5,0 і 7,0 мкг/мл).

Через 5 хв вимірюють інтенсивність люмінесценції за  $\lambda_{\text{ем}} = 357$  нм ( $\lambda_{\text{збуд}} = 274$  нм) (рис. 5, а). За отриманими результатами з урахуванням холостої проби будують градувальний графік (рис. 5, б), який описується рівнянням:

$$I_{\text{люм}} = 19,12207 + 93,78372 x; (R = 0,99902),$$

де  $I_{\text{люм}}$  – інтенсивність люмінесценції;

$x$  – концентрація мелатоніну у розчині, мкг/мл.

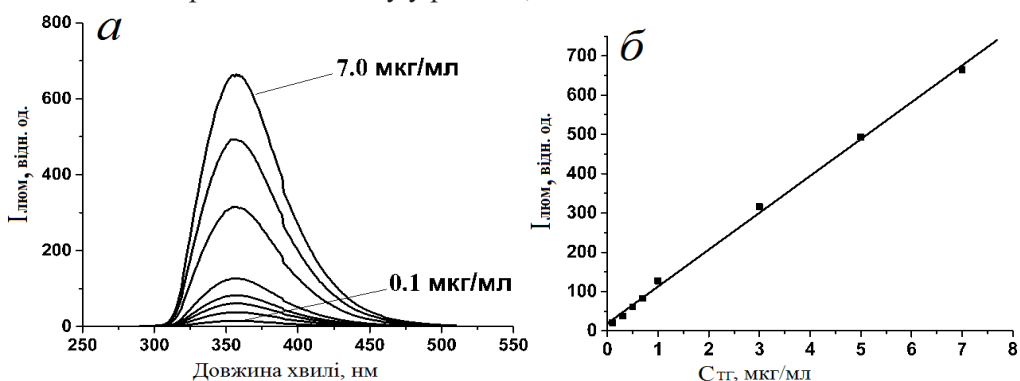


Рис. 5. Спектри власної люмінесценції розчинів мелатоніну (а) та градувальний графік (б) для люмінесцентного визначення мелатоніну ( $\lambda_{\text{збуд}} = 274$  нм,  $\lambda_{\text{ем}} = 357$  нм)

Градувальний графік наведено в інтервалі концентрацій МТ 0,1–7,0 мкг/мл, межа кількісного визначення – 0,06 мкг/мл (0,3 мкг на сваб, яким зроблено змив із поверхні 100,0 см²).

*Розрахунок МАСО залишків ТГ та МТ*

При розрахунку межі вмісту АФІ на обладнанні після виробництва та очищення використовували підхід, який заснований на принципі «найгіршого випадку» з активності та на допущенні перенесення певної частки першого АФІ у наступне з урахуванням добових доз [7]. Для фактичного розрахунку МАСО для ТГ та МТ було обрано наступний препарат із найбільшою максимальною добовою дозою, який виробляється на виробничій ділянці ТДВ «ІНТЕРХІМ» – а саме ТРАНКВІЛАР® ІС, таблетки по 0,5 г АФІ, максимальне число дозованих форм в добовій дозі якого становить 20 шт., а найменше завантаження таблетмаси серії 0,150 кг, номінальна маса однієї таблетки 0,550 г.

Терапевтична доза попереднього препарату, що містить ТГ, становить 450 мг (МТ – 3 мг). Наприклад, якщо загальна площа робочого обладнання, яка контактує з продуктом, становить 8 165 см², то при факторі безпеки 0,1% гранично допустиме значення маси залишків ТГ та МТ у змиві з площі 100 см² становитиме:  $MASO_{ТГ} = 290,75$  мкг/сваб,  $MASO_{МТ} = 1,94$  мкг/сваб. Оскільки з одного свабу вилучення аналіту проводять 5,0 мл розчинника, то гранично допустима концентрація вмісту аналіту становить для ТГ 58,15 мкг/мл та для МТ – 0,39 мкг/мл.

Із наведених результатів можна зробити висновок, що розроблені методики дають змогу надійно проводити контроль якості очистки фармацевтичного обладнання.

*Методика визначення тразодону гідрохлориду та мелатоніну у змивах з поверхні фармообладнання*

Аплікатор зі змивом забруднення обладнання (площа змиву – 100,0 см²) вміщують у склянку ємністю 25,0 мл, додають 5 мл води та проводять десорбцію протягом 10 хв. За необхідності розчин розбавляють.

Концентрацію (мкг/мл) ТГ (МТ) у досліджуваному розчині визначають за градувальним графіком.

Вміст ТГ (МТ) ( $X$ ), у мікрограмах у змиві, розраховують за формулою:

$$X = C \cdot V,$$

де  $C$  – знайдений вміст ТГ (МТ), мкг/мл;  
 $V$  – об'єм розчинника, яким проводять десорбцію, мл.

*Визначення ступеня вилучення тразодону гідрохлориду та мелатоніну*

У модельних дослідках в ході валідації методики робили змиви змоченим водою аплікатором з поверхні (100 см²), на яку штучно наносили 5 мкг, 25 мкг субстанції ТГ (МТ). Далі вилучення проводили за методикою. В отриманому розчині люмінесцентним методом визначали вміст тразодону гідрохлориду або мелатоніну.

Результати кількісного вилучення тразодону гідрохлориду та мелатоніну подано в таблиці.

Таблиця

**Ступінь вилучення тразодону гідрохлориду та мелатоніну з поверхні**

Нанесено, мг		Ступінь вилучення, %				
		1	2	3	4	5
ТГ	1	91,23	93,54	93,65	92,14	91,89
	5	94,56	94,74	96,32	95,47	95,77
МТ	1	90,04	92,65	90,61	91,78	90,22
	5	93,66	94,51	94,79	95,62	96,14

Встановлено, що ступінь вилучення тразодону гідрохлориду та мелатоніну з аплікаторів та поверхонь фармообладнання становить понад 90%, тому запропанована методика може бути використана при контролі якості очищення.



## Висновки

1. Розроблено методики високочутливого люмінесцентного визначення залишкових кількостей тразодону гідрохлориду та мелатоніну у змивах з поверхонь фармобладнання. Запропоновані прості та експресні методики характеризуються задовільними метрологічними характеристиками. Ступінь вилучення тразодону гідрохлориду та мелатоніну з аплікаторів та поверхонь фармобладнання становить понад 90%.

2. Розроблені методики можуть бути рекомендовані для визначення залишкових кількостей тразодону гідрохлориду та мелатоніну у разі контролю якості очищення фармобладнання.

## Список використаної літератури

1. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2011. Лікарські засоби. Належна виробнича практика. – К.: МОЗ України, 2011. – 261 с.
2. EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, EudraLex Volume 4. Annex 15: Qualification and Validation, Brussels, 2014.
3. Walsh A. Cleaning validation for the 21st century: acceptance limits for active pharmaceutical ingredients (APIs): Part I // *Pharmaceutical Engineering*. – 2011. – V. 31, N 4. – P. 78–83. <https://www.researchgate.net/publication/258763666>
4. Нурисламова Г. Р. Химический контроль чистоты оборудования фармацевтического производства и его валидация. Автореф. дис. ... канд. хим. наук. – Казань, 2002. – 23 с.
5. Walsh A., Lovsin Barle E. Are high potency active pharmaceutical ingredients (HPAPI) also high risks for cross-contamination? // *Chimica Oggi – Chem. Today*. – 2017. – V. 35, N 6. – P. 48–52. <https://www.researchgate.net/publication/322477695>
6. Sharnez R. Setting Rational MAC-Based Limits Part I – Reassessing the Carryover Criterion // *J. Validation Tech.* – 2010. – P. 71–74. <https://www.researchgate.net/publication/313367618>
7. PIC/S 006-3 Validation master plan installation and operational qualification non-sterile process validation cleaning validation – 25 September. – 2007.
8. Römising S., Ulfberg J., Bergqvist Y. Determination of melatonin in human plasma with solid-phase extraction, high-performance liquid chromatography and fluorescence detection // *Scandinavian J. Clin. Lab. Investigation*. – 2003, – V. 63, N 1. – P. 81–88. <https://doi.org/10.1080/00365510310000529>
9. El-Gindy A., El-Zeany B., Awad T., Shabana M. M. Spectrophotometric, spectrofluorimetric and LC determination of trazodone hydrochloride // *J. Pharm. Biomed. Anal.* – 2001. – V. 26, N 2. – P. 211–217. [https://doi.org/10.1016/S0731-7085\(01\)00376-4](https://doi.org/10.1016/S0731-7085(01)00376-4)

## References

1. The ST-N Ministry of Health 42-4.0:2011. Medicines. Good manufacturing practice. – K.: Ministry of Health of Ukraine, 2011. – 261 s.
2. EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, EudraLex Volume 4. Annex 15: Qualification and Validation, Brussels, 2014.
3. Walsh A. Cleaning validation for the 21st century: acceptance limits for active pharmaceutical ingredients (APIs): Part I // *Pharm. Eng.* – 2011. – V. 31, N 4. – P. 78–83. <https://www.researchgate.net/publication/258763666>
4. Nurisalova G. R. Chemical control of purity of the equipment of pharmaceutical production and its validation: author's abstract dis to acquire a scholar. Degree Candidate chem Sciences – Kazan, 2002. – 23.
5. Walsh A., Lovsin Barle E. Are high potency active pharmaceutical ingredients (HPAPI) also high risks for cross-contamination? // *Chimica Oggi – Chem. Today* – 2017. – V. 35, N 6. – P. 48–52. <https://www.researchgate.net/publication/322477695>
6. Sharnez R. Setting Rational MAC-Based Limits Part I – Reassessing the Carryover Criterion // *J. Validation Tech.* – 2010. – P. 71–74. <https://www.researchgate.net/publication/313367618>
7. PIC/S 006-3 Validation master plan installation and operational qualification non-sterile process validation cleaning validation – 25 September. – 2007.
8. Römising S., Ulfberg J., Bergqvist Y. Determination of melatonin in human plasma with solid-phase extraction, high-performance liquid chromatography and fluorescence detection // *Scandinavian J. Clin. Lab. Investigation*. – 2003, – V. 63, N 1. – P. 81–88. <https://doi.org/10.1080/00365510310000529>
9. El-Gindy A., El-Zeany B., Awad T., Shabana M. M. Spectrophotometric, spectrofluorimetric and LC determination of trazodone hydrochloride // *J. Pharm. Biomed. Anal.* – 2001. – V. 26, N 2. – P. 211–217. [https://doi.org/10.1016/S0731-7085\(01\)00376-4](https://doi.org/10.1016/S0731-7085(01)00376-4)

Надійшла до редакції 29 квітня 2019 р.  
Прийнято до друку 20 травня 2019 р.

О. Д. Войтюк<sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-0391-4380>),  
А. В. Єгорова<sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-6979-553X>),  
Ю. В. Скрипинець<sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-5826-1914>),  
С. М. Кашуцький<sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-8075-757X>),  
В. П. Антонович<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Товариство з додатковою відповідальністю ТДВ «ІНТЕРХІМ», м. Одеса

<sup>2</sup> Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського НАН України, м. Одеса

## ЛЮМИНЕСЦЕНТНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ЗАЛИШКОВИХ КІЛЬКОСТЕЙ ТРАЗОДОНУ ГІДРОХЛОРИДУ ТА МЕЛАТОНІНУ ПІСЛЯ ОЧИЩЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ОБЛАДНАННЯ

**Ключові слова:** люмінесценція, тразодону гідрохлорид, мелатонін, очищення фармацевтичного обладнання

### АН О Т А Ц І Я

Обов'язковою умовою забезпечення якості лікарських препаратів є їх виробництво згідно з правилами GMP («Good Manufacturing Practice for Medicinal Products», належна виробнича практика), однією з найважливіших вимог якої є очищення обладнання.

У багатьох випадках у виробництві різноманітних препаратів використовується одне і те саме обладнання. Тому для запобігання контамінації кожного наступного препарату попереднім дуже важливим є проведення ефективної процедури очищення обладнання з обов'язковою оцінкою ступеня його чистоти.

Метою цього дослідження було розроблення простих у виконанні, експресних, селективних методик люмінесцентного визначення залишкових кількостей АФІ тразодону гідрохлориду та мелатоніну у змивах для контролю повноти їх видалення під час очищення технологічного обладнання.

Спектри збудження та люмінесценції реєстрували за допомогою спектрофлуориметра Cary Eclipse «Varian» (Австралія) з ксеноновою лампою 150 W. Електронні спектри поглинання реєстрували на спектрофотометрі UV-2401 PC «Shimadzu» (Японія).

Електронні спектри поглинання тразодону гідрохлориду та мелатоніну мають смуги поглинання в УФ-області спектра. Експериментально встановлено, що спектри збудження люмінесценції тразодону гідрохлориду та мелатоніну подібні спектрам їх поглинання ( $\lambda_{\text{збуд}} = 318$  нм (тразодон гідрохлорид) та  $\lambda_{\text{збуд}} = 274$  нм (мелатонін)). Вивчено вплив на інтенсивність люмінесценції тразодону гідрохлориду та мелатоніну метанолу, етанолу, ацетонітрилу, диметилформаміду, диметилсульфоксиду, пропанолу (50 об/об). Встановлено, що максимальна люмінесценція спостерігається у воді.

Методику валідовано за такими показниками: специфічність, лінійність, точність, межа кількісного визначення. Ступінь вилучення тразодону гідрохлориду та мелатоніну з аплікаторів та поверхонь фармацевтичного обладнання становить більше 90%. Розроблені методики можуть бути рекомендовані для визначення залишкових кількостей тразодону гідрохлориду та мелатоніну у разі контролю якості очищення фармацевтичного обладнання.

О. Д. Войтюк<sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-0391-4380>),  
А. В. Єгорова<sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-6979-553X>),  
Ю. В. Скрипинець<sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-5826-1914>),  
С. Н. Кашуцький<sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-8075-757X>),  
В. П. Антонович<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Общество с дополнительной ответственностью ОДО «ИНТЕРХИМ», г. Одесса

<sup>2</sup> Физико-химический институт им. А. В. Богатского НАН Украины, г. Одесса

## ЛЮМИНЕСЦЕНТНОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОСТАТОЧНОГО КОЛИЧЕСТВА ТРАЗОДОНА ГИДРОХЛОРИДА И МЕЛАТОНИНА ПОСЛЕ ОЧИСТКИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ОБОРУДОВАНИЯ

**Ключевые слова:** люминесценция, тразодона гидрохлорид, мелатонин, очистка фармацевтического оборудования

### АН Н О Т А Ц І Я

Обязательным условием обеспечения качества лекарственных препаратов является их производство в соответствии с правилами GMP («Good Manufacturing Practice for Medicinal Products», надлежащая производственная практика), одним из важнейших требований которой является очистка оборудования. Во многих случаях в производстве различных препаратов используется одно и то же оборудование. Поэтому для предотвращения контаминации каждого следующего препарата предыдущим, очень важным является проведение эффективной процедуры очистки оборудования с обязательной оценкой степени его чистоты.

Целью настоящего исследования была разработка простых в исполнении, экспрессных, селективных методик люминесцентного определения остаточных количеств АФИ тразодона гидрохлорида и мелатонина в змывах для контроля полноты их удаления при очистке технологического оборудования.

Спектры возбуждения и люминесценции регистрировали с помощью спектрофлуориметра Cary Eclipse «Varian» (Австралия) с ксеноновой лампой 150 W. Электронные спектры поглощения регистрировали на спектрофотометре UV-2401 PC «Shimadzu» (Япония).

Электронные спектры поглощения trazодона гидрохлорида и мелатонина имеют полосы поглощения в УФ-области спектра. Экспериментально установлено, что спектры возбуждения люминесценции trazодона гидрохлорида и мелатонина подобны спектрам их поглощения ( $\lambda_{\text{возб}} = 318$  нм (trazодона гидрохлорид) и  $\lambda_{\text{возб}} = 274$  нм (мелатонин)). Изучено влияние на интенсивность люминесценции trazодона гидрохлорида и мелатонина метанола, этанола, ацетонитрила, диметилформамида, диметилсульфоксида, пропанола (50 об/об). Установлено, что максимальная люминесценция наблюдается в воде.

Методика валидирована по следующим показателям: специфичность, линейность, точность, предел количественного определения. Степень извлечения trazодона гидрохлорида и мелатонина с аппликаторов и поверхностей фармацевтического оборудования составляет более 90%. Разработанные методики могут быть рекомендованы для определения остаточных количеств trazодона гидрохлорида и мелатонина при контроле качества очистки фармацевтического оборудования.

O. D. Voitiuk<sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-0391-4380>),

A. V. Yegorova<sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-6979-553X>),

Yu. V. Strypynets<sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-5826-1914>),

S. N. Kashutsky<sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-8075-757X>),

V. P. Antonovich<sup>2</sup>

<sup>1</sup> «INTERCHEM SLC», Odesa

<sup>2</sup> Bogatsky Physico-chemical Institute of the National Academy of Sciences of Ukraine, Odesa

#### LUMINESCENT DETERMINATION OF RESIDUES OF TRAZODON HYDROCHLORIDE AND MELATONIN AFTER CLEANING PHARMACEUTICAL EQUIPMENT

**Key words:** luminescence, trazodone hydrochloride, melatonin, cleaning of pharmaceutical equipment

#### ABSTRACT

A prerequisite for ensuring the quality of medicines is their production in accordance with the rules of GMP (Good Manufacturing Practice for Medicinal Products), one of the most important requirements of which is equipment cleaning. In many cases, the same equipment is used in the production of various preparations. Therefore, to prevent contamination of each of the following drugs, the previous one, it is very important to carry out an effective equipment cleaning procedure with a mandatory assessment of its purity.

The purpose of this study was to develop simple, express, selective methods for luminescent determination of residual quantities of APIs of trazodone hydrochloride (TG) and melatonin (MT) in washes to control the completeness of their removal when cleaning process equipment.

The excitation and luminescence spectra were recorded using a Cary Eclipse “Varian” spectrofluorimeter (Australia) with a xenon lamp 150 W. Electronic absorption spectra were recorded on a UV-2401 PC spectrophotometer «Shimadzu» (Japan).

The electronic absorption spectra of TG and MT have absorption bands in the UV spectral region. It was established experimentally that the excitation spectra of TG and MT are similar to their absorption spectra ( $\lambda_{\text{ex}} = 318$  nm (TG) and  $\lambda_{\text{em}} = 274$  nm (MT)). The effect on the luminescence intensity of TG and MT of methanol, ethanol, acetonitrile, dimethylformamide, dimethylsulfoxide, propanol (50 v/v) was studied. It is established that the maximum luminescence is observed in water.

The methods were validated according to the following parameters: specificity, linearity, accuracy, limit of quantitation. The degree of extraction of trazodone hydrochloride and melatonin from applicators and surfaces of pharmaceutical equipment is more than 90%. The developed methods can be recommended for determining the residual amounts of trazodone hydrochloride and melatonin while monitoring the quality of the cleaning of pharmaceutical equipment.

Електронна адреса для листування з авторами: [yegorova@interchem.com.ua](mailto:yegorova@interchem.com.ua)  
(Єгорова А. В.)

Б. В. ПРИСТУПА (<https://orcid.org/0000-0002-9100-0860>), канд. біол. наук,

І. О. ШИШКІН (<https://orcid.org/0000-0002-5662-6374>),

Я. В. РОЖКОВСЬКИЙ (<https://orcid.org/0000-0002-3650-9701>), д-р мед. наук, проф.,

В. О. ГЕЛЬМБОЛЬДТ (<https://orcid.org/0000-0001-8492-964X>), д-р хім. наук, проф.

*Одеський національний медичний університет*

## **ОЦІНКА ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ**

### **2-, 3-, 4-КАРБОКСИМЕТИЛПІРИДИНІЮ ГЕКСАФТОРОСИЛКАТІВ НА КАРРАГІНАНОВІЙ МОДЕЛІ ЗАПАЛЕННЯ**

**Ключові слова:** 2-, 3-, 4-карбоксиметилпіридинію гексафторосилкати, карієспрофілактичні агенти, протизапальна дія

В. V. PRISTUPA (<https://orcid.org/0000-0002-9100-0860>),

І. О. SHYSHKIN (<https://orcid.org/0000-0002-5662-6374>),

Ya. V. ROZHKOVSKEY (<https://orcid.org/0000-0002-3650-9701>),

V. O. GELMBOLDT (<https://orcid.org/0000-0001-8492-964X>)

*Odesa National Medical University*

### **ANTIINFLAMMATORY ACTIVITY OF 2-, 3-, 4-CARBOXYMETHYLPYRIDINIUM HEXAFLUOROSILICATES ON CARRAGEENAN MODEL OF INFLAMMATION**

**Key words:** 2-, 3-, 4-carboxymethylpyridinium hexafluorosilicates, cariesprophylactic agents, anti-inflammatory effect

В останнє десятиліття завдяки працям дослідних груп з Японії, США, Вірменії та України була продемонстрована висока карієспрофілактична ефективність амонієвих гексафторосилкатів, в тому числі солей із заміщеними біологічно активними амонійними катіонами [1]. Зокрема, серед нових перспективних антикарієсних агентів розглядають недавно синтезовані 2-, 3-, 4-карбоксиметилпіридинію гексафторосилкати [2]. Виходячи з результатів PASS-прогнозу [3], для вхідних до складу зазначених комплексів заміщених піридинових катіонів (точніше, відповідних піридинових основ) висока ймовірність вияву протизапальної активності – важливого фактора в комплексі заходів у разі лікування і профілактики карієсу [4]. **Мета** цієї роботи – оцінка наявності протизапальної активності в ряду 2-, 3-, 4-карбоксиметилпіридинію гексафторосилкатів в експерименті.

#### **Матеріали та методи дослідження**

Об'єкти дослідження – 2-карбоксиметилпіридинію гексафторосилкат (I), 3-карбоксиметилпіридинію гексафторосилкат (II), 4-карбоксиметилпіридинію гексафторосилкат (III) – було синтезовано за методиками [2]. Каррагінан – комерційний препарат (Wako Chemicals, Японія). Як референс-препарат, згідно з «Методичними рекомендаціями з доклінічного дослідження лікарських засобів» (2001 р.), було використано Індометацин (Фармацевтична компанія «Здоров'я», Україна) у дозі 2 мг/кг.

Експерименти щодо протизапальної активності сполук I–III виконано на 77 білих щурах-самцях лінії Вістар масою 174–190 г. Тварин із віварію Одеського національного медичного університету утримували на стандартному раціоні за вільного доступу до їжі та води *ad libitum*. Усі дослідження відповідали правилам «Європейської конвенції захисту хребетних тварин, що використовуються в експериментальних та інших наукових цілях» (Страсбург, 1986) [5] і принципам Національного конгресу України з біоетики (Київ, 2003) [6].

Щурів було розподілено на 11 груп по 7 у кожній: 1 група – контроль (група в якій лікування не проводили), в 2 групі лікування проводили референс-препаратом індометацином, 3–11 групи – дослідні. Запальну реакцію відтворювали шляхом субплантарного введення (під плантарний апоневроз) 0,1 мл 0,2% розчину каррагінану [7]. набряк розвивається в результаті послідовного виділення фармакологічних медіаторів: гістаміну, 5-окситриптаміну, кініну та простагландинів. Цей тест має виключно важливе значення для визначення інгібіторів циклооксигенази [8]. Динаміку зміни запального процесу оцінювали на підставі динаміки зміни морфологічних показників об'єму та товщини уражених кінцівок щурів [9]. Водний розчин сполук І–ІІІ (у дозі 1/10, 1/20 та 1/50 від  $LD_{50} = 481,28$  мг/кг для ІІІ [10]) та референт-препарат вводили *per os* після кожного заміру товщини та об'єму уражених кінцівок упродовж 7 діб. Дослідні сполуки І–ІІІ вводили перорально за допомогою спеціальної голки-насадки з оливою. Значення товщини та об'єму ураженої кінцівки виражали у відсотках відносно контролю [11].

Товщину кінцівок на місці запалення виміряли цифровим штангенциркулем УТ-7201 (УАТО, Польща). Об'єм кінцівок на місці запалення виміряли плетизмометром 37140 (Ugo Basile, Китай).

Результати опрацювали статистичними методами аналізу за допомогою стандартного пакета програм Microsoft Office 2010 (Microsoft Excel).

**Результати дослідження та обговорення**

Встановлено, що після введення каррагінану у тварин контрольної групи спостерігали виразний набряк лапи, що зростав поступово і був максимальним через 24 год спостереження. У зоні набряку фіксували ціаноз, а тварини під час переміщення внаслідок болю уникали наступання на зазначену лапу.

Дані щодо впливу сполук І–ІІІ на запальний процес, спричинений каррагінаном, наведено у табл. 1, 2.

Як свідчать дані, наведені у табл. 1, 2, показники сполук І–ІІІ практично не відрізняються від показників контрольної групи. Це свідчить про те, що в умовах зазначеної каррагінанової моделі запалення досліджувані сполуки протизапального ефекту не виявляють.

Т а б л и ц я 1

**Вплив сполук І–ІІІ на зміни об'єму задньої лапи щурів (%) на каррагінановій моделі запалення ( $M \pm m, n = 7$ )**

Тривалість спостереження (доба)	Контроль на група	Індометацин	Доза 1/10 від $LD_{50}$			Доза 1/20 від $LD_{50}$			Доза 1/50 від $LD_{50}$		
			I	II	III	I	II	III	I	II	III
Інтактні			100 ± 9,8								
1	173,3 ± 16,45	136,1 ± 3,4*	152,3 ± 12,7	161,1 ± 14,1	155,0 ± 9,7	157,2 ± 11,0	158,6 ± 13,4	167,2 ± 8,5	155,7 ± 15,7	165,4 ± 9,6	160,3 ± 10,2
2	162,1 ± 11,82	132,1 ± 5,1*	147,3 ± 11,5	158,8 ± 14,2	153,8 ± 6,6	151,1 ± 10,2	154,3 ± 8,9	162,6 ± 6,7	151,8 ± 14,0	160,1 ± 10,0	157,6 ± 8,9
3	168,5 ± 10,41	126,3 ± 6,7*	147,8 ± 10,2	156,0 ± 12,1	154,8 ± 6,3	148,3 ± 5,4	151,5 ± 5,7	157,0 ± 11,8	144,5 ± 13,5	154,7 ± 5,7	153,1 ± 8,3
4	169,5 ± 20,60	115,7 ± 8,1*	144,9 ± 9,0	149,5 ± 4,7	149,9 ± 7,6	147,6 ± 9,2	146,8 ± 14,7	153,4 ± 10,2	144,2 ± 8,6	151,4 ± 8,1	149,7 ± 5,2
5	162,7 ± 18,05	111,3 ± 5,4*	144,0 ± 7,2	148,9 ± 5,5	147,9 ± 6,6	143,5 ± 12,5	147,5 ± 11,8	148,8 ± 9,4	142,7 ± 6,4	148,3 ± 10,3	146,9 ± 7,1
6	152,6 ± 16,40	101,2 ± 3,1*	142,8 ± 7,2	145,1 ± 3,7	147,3 ± 6,7	141,1 ± 5,7	143,7 ± 8,7	147,2 ± 8,7	140,5 ± 5,5	145,6 ± 6,4	143,5 ± 9,7
7	148,6 ± 14,91	100,4 ± 1,4*	137,5 ± 10,6	141,3 ± 2,8	143,7 ± 5,2	139,8 ± 6,4	140,5 ± 5,7	144,3 ± 3,4	138,8 ± 5,0	141,5 ± 3,0	139,2 ± 10,4

Примітка: \* –  $p < 0,05$  порівняно з показниками контрольної групи.



**Вплив сполук І–ІІІ на зміни товщини задньої лапи щурів (%) на  
каarraгіановій моделі запалення ( $M \pm m, n = 7$ )**

Тривалість спостереження (доба)	Контрольна група	Індометацин	Доза 1/10 від LD <sub>50</sub>			Доза 1/20 від LD <sub>50</sub>			Доза 1/50 від LD <sub>50</sub>		
			I	II	III	I	II	III	I	II	III
Інтактні	100 ± 5,4										
1	139,9 ± 5,0	120,7 ± 4,1*	144,4 ± 18,1	151,0 ± 9,6	135,3 ± 8,9	141,5 ± 12,8	138,3 ± 10,7	143,7 ± 6,4	136,4 ± 3,7	140,1 ± 14,2	147,9 ± 17,6
2	130,6 ± 3,5	115,3 ± 2,3*	133,4 ± 10,9	140,2 ± 4,9	128,8 ± 12,5	134,8 ± 6,1	133,7 ± 5,7	133,4 ± 10,4	130,1 ± 9,1	132,7 ± 6,7	130,7 ± 3,8
3	130,9 ± 6,1	114,7 ± 3,1*	129,3 ± 14,5	131,6 ± 4,2	128,9 ± 12,1	121,4 ± 9,4	128,6 ± 5,8	125,1 ± 12,7	124,3 ± 8,4	128,6 ± 11,7	129,3 ± 6,9
4	124,8 ± 7,9	106,8 ± 4,8*	129,4 ± 15,8	124,7 ± 4,7	121,3 ± 11,2	120,1 ± 8,4	121,9 ± 6,7	123,7 ± 11,6	123,8 ± 4,8	126,1 ± 6,7	120,8 ± 8,1
5	120,4 ± 5,5	101,5 ± 6,1*	121,9 ± 11,7	121,9 ± 2,7	117,8 ± 9,7	119,4 ± 5,4	122,5 ± 3,7	120,5 ± 2,8	121,7 ± 8,1	121,3 ± 3,1	118,1 ± 6,1
6	116,6 ± 10,7	100,3 ± 2,2*	115,1 ± 12,8	118,1 ± 4,7	116,5 ± 9,8	115,7 ± 4,3	117,6 ± 2,7	119,9 ± 5,2	118,4 ± 4,8	115,1 ± 6,1	113,7 ± 4,2
7	113,9 ± 7,5	100,0 ± 1,3*	118,1 ± 12,9	111,3 ± 7,9	111,7 ± 6,1	112,3 ± 2,4	115,4 ± 3,1	113,2 ± 2,6	112,8 ± 3,3	111,5 ± 3,4	113,4 ± 2,6

П р и м і т к а: \* –  $p < 0,05$  порівняно з показниками контрольної групи.

Таким чином, незважаючи на результати PASS-прогнозу та наявність в складі сполук І–ІІІ фармакофornoї групи – залишку уксусної кислоти, яку пов'язують із потенційною протизапальною активністю, зазначений різновид фармакологічної активності експериментального підтвердження не набув. Це може свідчити про те, що раніше підтверджені нами виразні протикарієсні властивості сполук І–ІІІ [2] реалізуються не за рахунок їхньої протизапальної дії. Отже, подальший пошук ефективних і безпечних карієспротекторів на основі амонієвих гексафторосилікатів, які додатково мають протизапальну активність, може здійснюватись у напрямі синтезу гексафторосилікатів з іншими фармакофорними групами, які є потенційними носіями протизапальної дії, зокрема пропіоновою, фенілукусною кислотою тощо.

### В и с н о в о к

2-, 3-, 4-Карбоксиметилпіридинію гексафторосилікати не виявляють очікувану протизапальну активність на каррагіановій моделі запалення.

### С п и с о к в и к о р и с т а н о ї л і т е р а т у р и

1. Гельмбольдт В. О., Анісімов В. Ю. Амонієві гексафторосилікати: новий тип антикарієсних агентів // Фарм. журн. – 2018. – № 5–6. – С. 48–69. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.5-6.18.04>
2. Gelmboldt V. O., Anisimov V. Yu., Shyshkin I. O. et al. Synthesis, crystal structures, properties and caries prevention efficiency of 2-, 3-, 4-carboxymethylpyridinium hexafluorosilicates // J. Fluor. Chem. – 2018. – V. 205, № 1. – P. 15–21. <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2017.11.004>
3. Продан О. В., Анісімов В. Ю., Кузьмін В. Є., Гельмбольдт В. О. Оцінка біологічної активності функціоналізованих піридинів і дипіридинів як потенційних компонентів карієспротекторних агентів // Одеський мед. журн. – 2015. – № 3 (149). – С. 25–29.
4. Dionne R. A., Berthold C. W. Therapeutic uses of non-steroidal anti-inflammatory drugs in dentistry // Crit. Rev. Oral Biol. Med. – 2001. – V. 12, N 4. – P. 315–330.

5. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. – Strasbourg: Council of Europe. – 1986. – N 123. – 51 p.
6. Резніков О. Г. Загально-етичні принципи експериментів на тваринах // Ендокринологія. – 2003. – Т. 8, № 1. – С. 142–145.
7. Бойко Ю. О., Шандра О. А., Бойко І. А. та ін. Фітохімічний склад і протизапальні властивості рідкого екстракту плодів *Capsicum annuum* L. // Досягнення біології та медицини. – 2017. – № 1 (29). – С. 17–21.
8. Руководство по иммунофармакологии: Пер. с англ. / Под ред. М. М. Дейла, Дж. К. Формена. – М.: Медицина, 1998. – С. 332.
9. Ravi V., Saleem T. S. M., Patel S. S. et al. Anti-inflammatory effect of methanolic extract of *Solanum nigrum* Linn Berries // Int. J. Appl. Res. Nat. Prod. – 2009. – V. 2, N 2. – P. 33–36.
10. Шишкін І. О., Тимчишин О. Л., Гельмбольдт В. О. Гостра токсичність 4-карбоксиметилпіридинію гексафторосилікату // Фарм. часопис. – 2018. – № 3. – С. 97–101. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2018.3.9319>
11. Кравченко І. А., Коберник А. О., Кірева М. В. та ін. Протизапальна активність естерів ібупрофену на моделі асептичного формалін-індукованого запалення при пероральному та трансдермальному введенні // Одеський мед. журн. – 2015. – № 3 (149). – С. 20–25.

## References

1. Gelmboldt V. O., Anisimov V. Yu. Amonievi heksaftorosylikaty: novyi typ antykariiesnykh ahentiv // Farm. zhurn. – 2018. – № 5–6. – S. 48–69. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.5-6.18.04>
2. Gelmboldt V. O., Anisimov V. Yu., Shyshkin I. O. et al. Synthesis, crystal structures, properties and caries prevention efficiency of 2-, 3-, 4-carboxymethylpyridinium hexafluorosilicates // J. Fluor. Chem. – 2018. – V. 205, N 1. – P. 15–21. <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2017.11.004>
3. Prodan O. V., Anisimov V. Yu., Kuz'min V. E., Gelmboldt V. O. Otsinka biolohichnoi aktyvnosti funktsionalizovanykh prydydyniv i dypirydyniv yak potentsiinykh komponentiv kariiesprotektornykh ahentiv // Odeskiy med. zhurn. – 2015. – № 3 (149). – S. 25–29.
4. Dionne R. A., Berthold C. W. Therapeutic uses of non-steroidal anti-inflammatory drugs in dentistry // Crit. Rev. Oral Biol. Med. – 2001. – V. 12, N 4. – P. 315–330.
5. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. – Strasbourg: Council of Europe. – 1986. – N 123. – 51 p.
6. Reznikov O. H. Zahalno-etychni pryntsypy eksperymentiv na tvarynakh // Endokrynolohiia. – 2003. – Т. 8, № 1. – С. 142–145.
7. Boiko Iy. O., Shandra O. A., Boiko I. A. ta in. Fitohimichnyi sklad i protizapalni vlastivosti ridkogo ekstrakty plodiv *Capsicum annum* L. // Dosiagnennia biologii ta meditsini. – 2017. – № 1 (29). – С. 17–21.
8. Rukovodstvo po ymmunofarmakolohyy: Per. s anhl. / Pod red. M. M. Deila, Dzh. K. Formena. – М.: Medytsyna, 1998. – С. 332.
9. Ravi V., Saleem T. S. M., Patel S. S. et al. Anti-inflammatory effect of methanolic extract of *Solanum nigrum* Linn Berries // Int. J. Appl. Res. Nat. Prod. – 2009. – V. 2, N 2. – P. 33–36.
10. Shyshkin I. O., Tymchyshyn O. L., Gelmboldt V. O. Hostra toksychnist 4-karboksymetylpyridyniiu heksaftorosylikatu // Farm. Chasopys. – 2018. – № 3. – С. 97–101. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2018.3.9319>
11. Kravchenko I. A., Kobernik A. O., Kireva M. V. ta in. Protizapalna aktivnist esteriv ibuprofeny na modeli asepticnogo formalin-indykovanogo zapalennia pri peroralnomy ta transdermalnomy vvedenni // Odeskiy med. zhurn. – 2015. – № 3 (149). – С. 20–25.

Надійшла до редакції 22 березня 2019 р.  
Прийнято до друку 22 квітня 2019 р.

Б. В. Приступа (<https://orcid.org/0000-0002-9100-0860>),  
І. О. Шишкін (<https://orcid.org/0000-0002-5662-6374>),  
Я. В. Рожковський (<https://orcid.org/0000-0002-3650-9701>),  
В. О. Гельмбольдт (<https://orcid.org/0000-0001-8492-964X>)

Одеський національний медичний університет

## ОЦІНКА ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ 2-, 3-, 4-КАРБОКСИМЕТИЛПІРИДИНІЮ ГЕКСАФТОРОСИЛІКАТІВ НА КАРАГІНАНОВІЙ МОДЕЛІ ЗАПАЛЕННЯ

**Ключові слова:** 2-, 3-, 4-карбоксиметилпіридинію гексафторосилікати, карієспрофілактичні агенти, протизапальна дія

## АНОТАЦІЯ

В останнє десятиліття була продемонстрована висока карієспрофілактична ефективність амонієвих гексафторосилікатів, зокрема солей зі заміщеними біологічно активними амонійними катіонами. Серед перспективних антикарієсних агентів розглядають нещодавно синтезовані 2-, 3-, 4-карбоксиметилпіридинію гексафторосилікати, для катіонів яких очікують вияв протизапальної активності.

Мета роботи – оцінка наявності протизапальної активності в ряду 2-, 3-, 4-карбоксиметилпіридинію гексафторосилікатів в експерименті.

2-, 3-, 4-Карбоксиметилпіридинію гексафторосилікати (I–III відповідно) було синтезовано за запропонованою раніше методикою, каррагінан – комерційний препарат, референс-препарат – індометацин. Експерименти щодо протизапальної активності гексафторосилікатів виконано на 77 білих щурах-самцях лінії Вістар масою 174–190 г із використанням каррагінанової моделі запалення. Запальну реакцію відтворювали шляхом субплантарного введення 0,1 мл 0,2% розчину каррагінану, дослідні сполуки вводили перорально в дозах 1/10, 1/20, 1/50 від LD<sub>50</sub> для сполуки III.

Встановлено, що після введення каррагінану у тварин контрольної групи спостерігали виразний набряк лапки, що зростав поступово і був максимальним через 24 години спостереження. Як свідчать одержані дані, показники для сполук I–III практично не відрізняються від показників контрольної групи. Це вказує на те, що, незважаючи на результати PASS-прогнозу та наявність у складі сполук I–III залишку уксусної кислоти – протизапального фармакофора, в умовах каррагінанової моделі запалення досліджувані сполуки протизапального ефекту не мають.

Таким чином, 2-, 3-, 4-карбоксиметилпіридинію гексафторосилікати не виявляють очікувану протизапальну активність на каррагінановій моделі запалення.

Б. В. Приступа (<https://orcid.org/0000-0002-9100-0860>),

И. О. Шишкин (<https://orcid.org/0000-0002-5662-6374>),

Я. В. Рожковский (<https://orcid.org/0000-0002-3650-9701>),

В. О. Гельмбольдт (<https://orcid.org/0000-0001-8492-964X>)

*Одесский национальный медицинский университет*

#### ОЦЕНКА ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ 2-, 3-, 4-КАРБОКСИМЕТИЛПИРИДИНИЯ ГЕКСАФТОРОСИЛИКАТОВ НА КАРРАГИНАНОВОЙ МОДЕЛИ ВОСПАЛЕНИЯ

**Ключевые слова:** 2-, 3-, 4-карбоксиметилпиридиния гексафторосилкаты, кариеспрофилактические агенты, противовоспалительное действие

#### АННОТАЦИЯ

В последнее десятилетие была продемонстрирована высокая кариеспрофилактическая эффективность аммониевых гексафторосиликатов, в том числе солей с замещенными биологически активными аммонийными катионами. В числе перспективных антикариесных агентов рассматривают недавно синтезированные 2-, 3-, 4-карбоксиметилпиридиния гексафторосиликаты, для катионов которых ожидают проявления противовоспалительной активности.

Цель работы – оценка наличия противовоспалительной активности в ряду 2-, 3-, 4-карбоксиметилпиридиния гексафторосиликатов в эксперименте.

2-, 3-, 4-Карбоксиметилпиридиния гексафторосиликаты (I–III соответственно) были синтезированы по предложенной ранее методике, каррагінан – коммерческий препарат, референс-препарат – индометацин. Эксперименты по противовоспалительной активности гексафторосиликатов были проведены на 77 белых крысах-самцах линии Вистар массой 174–190 г с использованием каррагінановой модели воспаления. Воспалительную реакцию воспроизводили путем субплантарного введения 0,1 мл 0,2% раствора каррагінана, изучаемые соединения вводили перорально в дозах 1/10, 1/20, 1/50 от LD<sub>50</sub> для соединения III.

Установлено, что после введения каррагінана у животных контрольной группы наблюдался выраженный отек лапы, который постепенно возрастал и был максимальным через 24 часа наблюдения. Как свидетельствуют полученные данные, показатели для соединений I–III практически не отличаются от показателей контрольной группы. Это указывает на то, что, несмотря на результаты PASS-прогноза и наличие в составе соединений I–III остатка уксусной кислоты – противовоспалительного фармакофора, исследуемые соединения в условиях каррагінановой модели воспаления противовоспалительным эффектом не обладают.

Таким образом, 2-, 3-, 4-карбоксиметилпиридиния гексафторосиликаты не проявляют ожидаемую противовоспалительную активность на каррагінановой модели воспаления.

B. V. Pristupa (<https://orcid.org/0000-0002-9100-0860>),  
I. O. Shyshkin (<https://orcid.org/0000-0002-5662-6374>),  
Ya. V. Rozhkovsky (<https://orcid.org/0000-0002-3650-9701>),  
V. O. Gelmboldt (<https://orcid.org/0000-0001-8492-964X>)

*Odesa National Medical University*

ANTIINFLAMMATORY ACTIVITY OF  
2-, 3-, 4-CARBOXYMETHYLPYRIDINIUM HEXAFLUOROSILICATES  
ON CARRAGEENAN MODEL OF INFLAMMATION

**Key words:** 2-, 3-, 4-carboxymethylpyridinium hexafluorosilicates, cariesprophylactic agents, anti-inflammatory effect

A B S T R A C T

In the last decade, high cariesprophylactic efficacy of ammonium hexafluorosilicates, including salts with substituted biologically active ammonium cations, has been demonstrated. Among the promising anti-caries agents are recently synthesized 2-, 3-, 4-carboxymethylpyridinium hexafluorosilicates, for whose cations anti-inflammatory activity is expected.

The aim of the work is to assess the presence of anti-inflammatory activity in the series of 2-, 3-, 4-carboxymethylpyridinium hexafluorosilicates in the experiment.

2-, 3-, 4-Carboxymethylpyridinium hexafluorosilicates (I–III, respectively) were synthesized according to the previously proposed technique, carrageenan is a commercial preparation, reference drug is a indomethacin. Experiments on the anti-inflammatory activity of hexafluorosilicates were performed on 77 white Wistar male rats weighing 174–190 g using the carrageenan model of inflammation. The inflammatory reaction was reproduced by subplantary administration of 0.1 ml of a 0.2% solution of carrageenan, the studied compounds were administered orally in doses 1/10, 1/20, 1/50 from LD<sub>50</sub> for the compound III.

It was established that after administration of carrageenan, animals of the control group showed marked paw edema, which gradually increased and was maximal after 24 hours of observation. According to the data obtained, the indices for compounds I–III practically do not differ from those of the control group. This indicates that, despite the results of the PASS forecast and the presence of acetic acid residue, an anti-inflammatory pharmacofor, in compounds I–III, the compounds under study do not have an anti-inflammatory effect in the carrageenan model.

2-, 3-, 4-Carboxymethylpyridinium hexafluorosilicates do not show the expected anti-inflammatory activity in the carrageenan model of inflammation.

*Електронна адреса для листування з авторами: [vgelmboldt@te.net.ua](mailto:vgelmboldt@te.net.ua)*

*(Гельмбольдт В. О.)*

Ю. І. ГУБСЬКИЙ (<https://orcid.org/0000-0003-0957-4775>), чл.-кор. НАМН України,  
д-р мед. наук, проф.,

Н. М. СЕРЕДИНСЬКА (<https://orcid.org/0000-0003-1260-5130>), д-р мед. наук,

Т. А. БУХТІАРОВА (<https://orcid.org/0000-0002-2458-8625>), чл.-кор. НАМН України,  
д-р мед. наук,

Л. П. БАБЕНКО (<https://orcid.org/0000-0002-1290-8230>)

*ДУ «Інститут фармакології та токсикології Національної академії медичних наук  
України», м. Київ*

## **АНТИОКСИДАНТНІ ВЛАСТИВОСТІ ГІДАЗЕПАМУ Й АМІТРИПТИЛІНУ ЗА БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ У ЩУРІВ**

**Ключові слова:** оксидативний стрес, антиоксидантні властивості, больовий  
синдром, гідазепам, амітриптилін

Yu. I. GUBSKIY (<https://orcid.org/0000-0003-0957-4775>),

N. M. SEREDYNSKA (<https://orcid.org/0000-0003-1260-5130>),

T. A. BUCHTIAROVA (<https://orcid.org/0000-0002-2458-8625>),

L. P. BABENKO (<https://orcid.org/0000-0002-1290-8230>)

*SI «Institute of Pharmacology and Toxicology of National Academy of Medical Sciences of  
Ukraine», Kyiv*

## **ANTIOXIDANT PROPERTIES OF HIDAZEPAM AND AMITRIPTYLINE WITH PAIN SYNDROME OF RATS**

**Key words:** oxidative stress, antioxidant properties, pain syndrome, gidazepam, amitriptyline

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, близько 90% усіх патологічних станів супроводжується больовою реакцією. Фармакотерапія болю є однією з найактуальніших медико-соціальних проблем.

Поширеність у клініці та резистентність під час лікування традиційними анальгетиками визначають проблему болю як актуальну для фундаментальної біомедичної науки, сучасної фармакології і практичної охорони здоров'я.

Сьогодні для системної фармакотерапії больового синдрому використовують препарати різних фармакотерапевтичних груп:

- неопіїдні анальгетики та нестероїдні протизапальні засоби (ацетомінофен, метамізол, локноксікам, кетопрофен, кеторолак, диклофенак, індометацин, ібупрофен);
- опіїдні анальгетики (трамадол, просидол, бупренорфін, фентаніл, морфін, омнопон );

- ад'ювантні препарати – трициклічні антидепресанти, антиконвульсанти, бензодіазепіни, нейролептичні препарати, бісфосфонати, місцеві анестетики.

У світі постійно розробляють та впроваджують у клінічну практику нові ненаркотичні анальгезуючі засоби, а також комбіновані препарати на основі неопіїдних анальгетиків та нестероїдних протизапальних засобів, холінергічних агентів та ін. [1].

Найширше застосування за фармакотерапії больового синдрому мають нестероїдні протизапальні препарати [2]. Одним із шляхів посилення знеболювального ефекту є застосування ад'ювантних лікарських засобів. Ад'ювантна (допоміжна) терапія має дуже велике значення за лікування больового синдрому різного ступеня інтенсивності. Під ад'ювантною терапією розуміють додаткове використання лікарських засобів різних фармакотерапевтичних груп, дія яких спрямована на посилення ефективності анальгетиків або на корекцію їхніх побічних ефектів.

Натепер існує навіть таке поняття як «коанальгетики» або ад'ювантні анальгетики, під яким розуміють гетерогенну групу лікарських засобів, які забезпечують



аналгезію у разі специфічних больових синдромів або нейтралізують побічну дію аналгетиків, що дає змогу підсилити їхній знеболювальний ефект. До розряду таких ад'ювантних лікарських препаратів відносять, наприклад, нейролептики (тизерцин, аміназин, галоперидол), транквілізатори (дормікум, рогіпнол, діазепам, гідазепам та ін.), антигістамінні засоби (димедрол, супрастин, тавегіл, піпольфен), антиоксиданти (водорозчинні та жиророзчинні) тощо. Комбіноване застосування власне знеболювальних препаратів та ад'ювантних засобів дає змогу уникнути невиправданого призначення сильнодіючих наркотичних засобів та не допустити можливих ускладнень і побічних ефектів [3].

Больові синдроми різного генезу часто спричиняють психоемоційні розлади, крім того, біль – не тільки симптом численних гострих та хронічних захворювань, але й складний психофізіологічний феномен, який залучає механізми регуляції та формування емоцій, моторні, гуморальні та гемодинамічні реакції [4]. Біль завжди суб'єктивний, окрім природи ушкоджуючого фактора та характеру ушкодження, і оцінка його визначається, як правило, психологічним станом людини. Вищезазначене обґрунтовує доцільність використання для корекції больового синдрому нейротропних засобів, зокрема транквілізаторів та антидепресантів [5].

Антиноцицептивні властивості антидепресантів, особливо в разі невропатичного та центрального болю, було виявлено після їх упровадження в психіатричну практику і доведені результатами низки сучасних контрольованих дослідів [5]. Застосування антидепресантів у комплексі з іншими знеболювальними фармацевтичними препаратами виявилось ефективним у плацебо-контрольованих дослідженнях у 50–75% хворих із хронічними больовими синдромами. При цьому найкращі результати відзначено у разі застосування амітриптиліну, кломіпраміну та іміпраміну, тобто препаратів зі змішаним механізмом дії, що є потужними інгібіторами реаптейку як серотоніну, так і норадреналіну [5].

Серед препаратів із групи транквілізаторів найбільшого застосування набули похідні бензодіазепіну (діазепам, гідазепам та ін.). Їх рекомендують для застосування на тлі аналгетиків у разі лікування синдрому хронічного болю з метою ослаблення явищ збудження, тривоги, мязової напруженості, як ефективні та безпечні снодійні засоби, хоча вони не мають власної вираженої аналгетичної активності [5].

Оксидативний стрес є невід'ємною складовою частиною розвитку багатьох патологічних станів, що передують каскаду патологічних біохімічних змін у разі розвитку больового синдрому. Перекисна модифікація біоструктур і функцій клітин, зумовлена активацією вільнорадикальних окиснювальних процесів, лежить в основі патогенезу значної кількості захворювань, різних за своєю етіологією [6].

Здатність фармакологічних препаратів, які мають антиоксидантні властивості, інгібувати вільнорадикальне перекисне окиснення, стабілізувати структуру і функції клітинних мембран і, тим самим, створювати оптимальні умови для збереження гомеостазу клітин і тканин, робить патогенетично обґрунтованим їх широке застосування у медичній практиці. Тому доцільним було дослідження впливу на стан перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) за розвитку больового синдрому лікарських засобів, які застосовують під час знеболення як ад'ювантні.

**Мета роботи** – вивчення впливу гідазепаму й амітриптиліну за лікувально-профілактичного введення на інтенсивність процесів ліпопероксидації у сироватці, мембранах еритроцитів, гомогенаті спинного мозку щурів на тлі больового синдрому.

### **Матеріали та методи дослідження**

Експерименти здійснювали на нелінійних білих щурах обох статей масою  $(186,3 \pm 1,2)$  г. Тварин утримували в лабораторному приміщенні у клітках на звичайному раціоні харчування за умов вільного доступу до їжі та води. Роботу ви-

конували відповідно до правил «Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та наукових цілей» (Страсбург, 1986 р.).

Тварин рандомізовано за групами по 8 особин у кожній (по 4 кожної статі). Перша – інтактні щури; друга – тварини з індукованим больовим синдромом, який відтворювали підшкірним введенням у дорсальну поверхню стопи правої задньої лапи тварини 0,1 мл 2% водного розчину формаліну; третя група – тварини, яким за 0,5 год до моделювання больового синдрому перорально вводили гідазепам у дозі 0,02 мг/кг; четверта група – тварини, яким за 0,5 год до та через 4 год і 20 год після моделювання больового синдрому перорально вводили гідазепам у дозі 0,02 мг/кг; тваринам п'ятої групи за 0,5 год до та через 4 год і 20 год після введення формаліну перорально вводили амітриптилін у дозі 16 мг/кг. Досліджувані лікарські засоби застосовували в терапевтичних дозах, перерахованих для тварин.

Інтенсивність процесів ПОЛ у сироватці крові, мембранах еритроцитів та гомогенаті спинного мозку оцінювали за кількістю накопичених вторинних молекулярних продуктів, що утворюються внаслідок руйнування гідропероксидів поліненасичених жирних кислот – малонового діальдегіду (МДА) та інших низькомолекулярних діальдегідів за умов спонтанного (НК), а також індукованого аскорбатом (АЗП) ПОЛ за 2 год інкубації по реакції з тіобарбітуровою кислотою (ТБК) [7] через 4 та 24 год після індукції больового синдрому.

Відразу після знеживлення тварин шляхом дислокації шийних хребців на тлі легкого ефірного наркозу у щурів забирали кров для отримання сироватки та еритроцитів. Спинний мозок обережно видаляли зі спинного каналу, зважували, переносили в ступку, подрібнювали ножицями, потім розтирали товкачем. Всі роботи виконували на льодяній бані. Далі готували 10 % гомогенат спинного мозку в трис-НСІ-буфері (рН 7,5) у скляному гомогенізаторі об'ємом 10 мл на льодяній бані. Гомогенат переносили в пробірку та центрифугували 20 хв за 3 000 об/хв із метою часткового очищення. Надосадову рідину відбирали та використовували для подальшого дослідження.

Концентрацію протеїну в гомогенаті визначали спектрофотометричним методом та розраховували за формулою Калькара [8]. Концентрацію протеїну в сироватці та відмитих еритроцитах визначали за Лоурі [9].

Розраховували середні арифметичні ( $M$ ) та стандартні похибки середньої ( $\pm m$ ) з використанням стандартного пакета Microsoft Excel. Достовірність міжгрупових відмінностей встановлювали за допомогою  $t$ -критерію Стьюдента. Достовірними вважали відмінності за  $p < 0,05$  [10].

### **Результати дослідження та обговорення**

Отримані дані свідчать, що у процесі розвитку больового синдрому у сироватці крові дослідних тварин відбувається збільшення вмісту продуктів ПОЛ уже через 4 год після введення флогогену, що свідчить про розвиток оксидативного стресу (табл. 1). На тлі гідазепаму розвиток цього процесу достовірно менш виражений (на 15% у неініційованому ПОЛ, на 11% у аскорбат-залежному), що може бути свідченням захисних, антиоксидантних властивостей препарату. Через 24 год після нанесення травми на тлі введення гідазепаму кількість продуктів ПОЛ була нижчою, ніж у тварин з больовим синдромом (на 38% у АЗП-активованому середовищі, на 24% у неактивованому). За присутності у середовищі аскорбату кількість продуктів ПОЛ була нижчою, ніж у інтактних тварин (на 21%), що може бути підтвердженням антиоксидантних властивостей гідазепаму.

Т а б л и ц я 1

**Накопичення ТБК-активних продуктів у сироватці крові щурів за умов  
больового синдрому на тлі гідазепаму та амітриптиліну**

Група тварин	Накопичення ТБК-активних продуктів, нмоль/мг білка за 2 год інкубації	
	НК	АЗП
Інтактні	144,83 ± 10,66	359,26 ± 10,74
Через 4 год після індукції болю		
Больовий синдром	192,01 ± 12,33*	405,22 ± 11,17*
Больовий синдром + гідазепам	162,84 ± 3,72 <sup>#</sup>	362,63 ± 14,41 <sup>#</sup>
Через 24 год після індукції болю		
Больовий синдром	177,66 ± 12,16	460,27 ± 15,05*
Больовий синдром + гідазепам	135,03 ± 6,23 <sup>#</sup>	283,36 ± 12,92*. <sup>#</sup>
Больовий синдром + амітриптилін	198,44 ± 17,65*	558,15 ± 16,08*. <sup>#</sup>

П р и м і т к а: \* –  $p < 0,05$  відносно значень у інтактних тварин; <sup>#</sup> –  $p < 0,05$  відносно значень у тварин із больовим синдромом;  $n = 8$ .

У разі профілактично-лікувального застосування амітриптиліну через 24 год після моделювання больового синдрому вміст ТБК-активних продуктів залишався підвищеним відносно значень у тварин інтактно́ї групи, та тварин з больовим синдромом. Результати досліджень щодо вмісту ТБК-активних продуктів у сироватці крові свідчать про відсутність антиоксидантних властивостей у амітриптиліну (табл. 1).

У мембранах еритроцитів дослідних тварин відзначено більш повільну інтенсифікацію процесів ПОЛ після введення формаліну завдяки наявності компонентів власної антиоксидантної системи.

Через 24 год зафіксовано збільшення кількості ТБК-активних продуктів в АЗП-активованому середовищі – на 28%, але за профілактично-лікувального введення гідазепаму активації процесів ПОЛ навіть через 24 год не відбувалося. Кількість продуктів ліпопереокиснення в АЗП-активованому середовищі була нижчою на 27% відносно значень у нелікованих тварин. Результати дослідження інтенсивності ПОЛ у мембранах еритроцитів також засвідчують захисні антиоксидантні властивості гідазепаму, що проявилися на тлі больового синдрому (табл. 2).

Амітриптилін за профілактично-лікувального застосування через 24 год після введення формаліну не нормалізував вміст продуктів ПОЛ в еритроцитах цієї групи тварин і він залишився на рівні, вищому за значення у групі інтактних тварин майже на 35% (у середовищі з аскорбатом). Відсутність антиоксидантних властивостей амітриптиліну підтверджено у дослідях на мембранах еритроцитів (табл. 2).

Т а б л и ц я 2

**Накопичення ТБК-активних продуктів у мембранах еритроцитів щурів за  
умов больового синдрому на тлі застосування гідазепаму та амітриптиліну**

Група тварин	Накопичення ТБК-активних продуктів, нмоль/мг білка за 2 год інкубації	
	НК	АЗП
Інтактні	398,74 ± 29,29	1223,95 ± 101,13
Через 4 год після індукції болю		
Больовий синдром	397,63 ± 21,82	1078,35 ± 37,15
Больовий синдром + гідазепам	418,96 ± 22,62	1155,56 ± 41,80
Через 24 год після індукції болю		
Больовий синдром	386,52 ± 81,16	1562,13 ± 109,53*
Больовий синдром + гідазепам	336,73 ± 41,66	1146,75 ± 66,21 <sup>#</sup>
Больовий синдром + амітриптилін	480,58 ± 39,52	1656,40 ± 161,69*

П р и м і т к а: \* –  $p < 0,05$  відносно значень у інтактних тварин; <sup>#</sup> –  $p < 0,05$  відносно значень у тварин із больовим синдромом;  $n = 8$ .

У гомогенаті спинного мозку щурів виявили виражену активацію процесів ліпопероксидації також через 24 год після нанесення хімічної травми (табл. 3). Рівень спонтанного ПОЛ збільшився на 25% відносно інтактних показників, кількість продуктів ліпопереокиснення за присутності аскорбату зросла на 29%. Профілактично-лікувальне введення гідазепаму попереджало розвиток оксидативного стресу у гомогенаті спинного мозку. Рівень спонтанного ПОЛ за умов больового синдрому на тлі гідазепаму був нижчим відносно значень у нелікованих тварин на 42%, а також відносно значень у інтактних тварин на 28%. Кількість утворених продуктів ліпопереокиснення у середовищі з аскорбатом за умов больового синдрому на тлі гідазепаму була нижчою на 48% відносно значень у нелікованих тварин та нижчою на 32% відносно значень у інтактних. Таким чином, антиоксидантні властивості гідазепаму виявлено за дослідження процесів ПОЛ у гомогенаті спинного мозку.

Т а б л и ц я 3

**Накопичення ТБК-активних продуктів у гомогенаті спинного мозку щурів за умов больового синдрому на тлі застосування гідазепаму та амітриптиліну**

Група тварин	Накопичення ТБК-активних продуктів, нмоль/мг білка за 2 год інкубації	
	НК	АЗП
Інтактні	1349,72 ± 93,81	1892,04 ± 112,00
Через 4 год після індукції болю		
Больовий синдром	917,79 ± 9,70	1755,12 ± 202,31
Больовий синдром + гідазепам	918,85 ± 146,86	1829,39 ± 39,54
Через 24 год після індукції болю		
Больовий синдром	1688,41 ± 115,56*	2440,04 ± 164,99*
Больовий синдром + гідазепам	976,25 ± 90,42*.*	1274,53 ± 144,33*.*
Больовий синдром + амітриптилін	1472,81 ± 118,29	2197,52 ± 161,56

П р и м і т к а : \* –  $p < 0,05$  відносно значень у інтактних тварин; # –  $p < 0,05$  відносно значень у тварин із больовим синдромом;  $n = 8$ .

За умов профілактично-лікувального застосування амітриптиліну зниження інтенсивності процесів ліпопероксидації у гомогенаті спинного мозку щурів відносно значень у нелікованих тварин не відзначено (табл. 3).

**В и с н о в к и**

1. Больовий синдром, індукований підшкірним введенням формаліну, супроводжується активацією процесів ліпопероксидації у сироватці крові, мембранах еритроцитів та гомогенаті спинного мозку щурів.
2. Профілактично-лікувальне введення гідазепаму упереджує розвиток оксидативного стресу, про що свідчить зниження інтенсивності ПОЛ у сироватці крові, мембранах еритроцитів та гомогенаті спинного мозку.
3. Амітриптиліну не притаманна антиоксидантна дія на тлі больового синдрому.

**Список використаної літератури**

1. Якупов Э. З., Якупова С. П., Муслимова Е. А. Мультивекторный характер купирования острой и хронической боли и необходимость использования копинг-стратегий ее преодоления // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2015. – Т. 115, № 12. – С. 98–103. <https://doi.org/10.17116/jnevro201511511298-103>

2. Пилипович А. А., Данилов А. В. Дифференцированный подход к терапии боли: роль нестероидных противовоспалительных препаратов // РМЖ. – 2013. – Т. 1. – С. 18–21.

3. Имамединова Г. Р., Чичасова Н. В., Иголкина Е. В. Подходы к лечению боли с учетом механизмов ее развития // Современная ревматология. – 2013. – № 1. – С. 59–65. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2013-2370>

4. Крупаткин А. И., Кулешов А. А., Соколова Т. В., Господ А. О. Патопсихологические аспекты болевых синдромов в нижней части спины // Журн. неврологии и психиатрии. – 2017. – № 4. – С. 102–106. <https://doi.org/10.17116/jnevro201711741102-106>

5. Турбина Л. Г., Гордеев С. А., Зусьман А. А. Применение антидепрессантов разных фармакологических групп в комплексной терапии болевой формы диабетической полинейропатии // Сахарный диабет. – 2012. – № 3. – С. 67–73. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-6088>
6. Lushchak V. I. Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stresses and their classifications // Ukr. Biochem. J. – 2015. – Т. 87, № 6. – С. 11–18. <http://dx.doi.org/10.15407/ubj87.06.011>
7. Губський Ю. І., Дунаєв В. В., Бєленічев І. Ф. та ін. Методи оцінки антиоксидантних властивостей фізіологічно активних сполук при ініціюванні вільнорадикальних процесів у дослідях *in vitro*: метод. рекомендації. – К.: ДФЦ МОЗ України, 2002. – 26 с
8. Барковский Е. В., Бокуть С. Б., Бородинский А. Н. та ін. Современные проблемы биохимии. Методы исследований / Под ред. проф. А. А. Чиркина. – Минск: Вышэйшая школа, 2013. – С. 72–75.
9. Губський Ю. І., Бухтіарова Т. А., Горюшко Г. Г. та ін. Вивчення біохімічних та структурно-динамічних параметрів мембран еритроцитів за умов гострого болювого синдрому та дії кеторолаку і  $\alpha$ -токоферолу ацетату // Мед. хімія. – 2012. – Т. 14, № 4. – С. 5–11.
10. Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. 2 изд., перераб. и доп. – К.: Морион, 2001. – 408 с.

## References

1. Yakupov E. Z., Yakupova S. P., Muslimova E. A. Multivektornyj harakter kupirovaniya ostroj i hronicheskoy boli i neobhodimost ispolzovaniya koping-strategij ee preodoleniya // Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova. – 2015. – Т. 115, № 12. – С. 98–103. <https://doi.org/10.17116/jnevro201511511298-103>
2. Pilipovich A. A., Danilov A. B. Differencirovannyj podhod k terapii boli: rol nesteroidnyh protivovospalitelnyh preparatov // RMZh. – 2013. – Т. 1. – С. 18–21.
3. Imametdinova G. R., Chichasova N. V., Igolkina E. V. Podhody k lecheniyu boli s uchedom mehanizmov ee razvitiya // Sovremennaya revmatologiya. – 2013. – № 1. – С. 59–65. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2013-2370>
4. Krupatkin A. I., Kuleshov A. A., Sokolova T. V., Gospod A. O. Patopsihologicheskie aspekty bolevykh sindromov v nizhnej chasti spiny // Zhurn. nevrologii i psikiatrii. – 2017. – № 4. – С. 102–106. <https://doi.org/10.17116/jnevro201711741102-106>
5. Turbina L. G., Gordeev S. A., Zusman A. A. Primenenie antidepressantov raznykh farmakologicheskikh grupp v kompleksnoj terapii bolevoj formy diabeticheskoy polinejropatii // Saharnyj diabet. – 2012. – № 3. – С. 67–73. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-6088>
6. Lushchak V. I. Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stresses and their classifications // Ukr. Biochem. J. – 2015. – Т. 87, № 6. – С. 11–18. <http://dx.doi.org/10.15407/ubj87.06.011>
7. Gubskij Yu. I., Dunayev V. V., Byelenichev I. F. та ін. Metodi ocinki antioksidantnih vlastivostej fiziologichno aktivnyh spolk pri inicijuvanni vilnoradikalnih procesiv u doslidah in vitro: metod. rekomendaciyi. – К.: DFC MOZ Ukraini, 2002. – 26 s
8. Barkovskij E. V., Bokut S. B., Borodinskij A. N. та ін. Sovremennye problemy biohimii. Metody issledovanij / Pod red. prof. A. A. Chirkina. – Minsk: Vyshejschaya shkola, 2013. – С. 72–75.
9. Gubskij Yu. I., Buhtiarova T. A., Goryushko G. G. та ін. Vivchennya biohimichnih ta strukturno-dinamichnih parametriv membran eritrocitiv za umov gostrogo bolovogo sindromu ta diyi ketorolaku i  $\alpha$ -tokoferolu acetatu // Med. himiya. – 2012. – Т. 14, № 4. – С. 5–11.
10. Lapach S. N., Chubenko A. V., Babich P. N. Statisticheskie metody v mediko-biologicheskikh issledovaniyah s ispolzovaniem Exsel. 2 izd., pererab. i dop. – К.: Morion, 2001. – 408 s.

Надійшла до редакції 30 травня 2019 р.

Прийнято до друку 24 червня 2019 р.

Ю. І. Губський (<https://orcid.org/0000-0003-0957-4775>),  
Н. М. Серединська (<https://orcid.org/0000-0003-1260-5130>),  
Т. А. Бухтіарова (<https://orcid.org/0000-0002-2458-8625>),  
Л. П. Бабенко (<https://orcid.org/0000-0002-1290-8230>)

## АНТИОКСИДАНТНІ ВЛАСТИВОСТІ ГІДАЗЕПАМУ Й АМІТРИПТИЛІНУ ЗА БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ У ЩУРІВ

ДУ «Інститут фармакології та токсикології Національної академії медичних наук України», м. Київ

**Ключові слова:** оксидативний стрес, антиоксидантні властивості, болювий синдром, гідазепам, амітриптилін

## А Н О Т А Ц І Я

Перекисна модифікація біоструктур і функцій клітин, зумовлена активацією вільнорадикальних окиснювальних процесів, лежить в основі патогенеза значної кількості захворювань, різних за своєю етіологією, зокрема за болювого синдрому.

Вивчення впливу на стан перекисного окиснення ліпідів за розвитку болювого синдрому лікарських засобів, які застосовують під час знеболення як ад'ювантні, зумовлено тим, що фармакологічні препарати, що мають антиоксидантні властивості, здатні інгібувати вільнорадикальне перекисне окиснення, стабілізувати структуру і функції клітинних мембран і створювати оптимальні умови для збереження гомеостазу клітин і тканин.



Больові синдроми різного генезу часто спричиняють психоемоційні розлади, що обґрунтовує доцільність застосування психотропних засобів як ад'ювантних препаратів. Ефективність антидепресантів та транквілізаторів під час лікування хворих з больовим синдромом з метою ослаблення явищ збудження, тривоги, мязової напруженості, як ефективні та безпечні снодійні засоби доведено у плацебо-контрольованих дослідженнях.

Мета роботи – вивчення впливу гідазепаму й амітриптиліну за лікувально-профілактичного введення на інтенсивність процесів ліпопероксидації у сироватці, мембранах еритроцитів, гомогенаті спинного мозку шурів на тлі больового синдрому.

Результати дослідження свідчать, що больовий синдром, індукований підшкірним введенням у дорсальну поверхню стопи правої задньої лапи тварини 0,1 мл 2% водного розчину формаліну, супроводжується виникненням оксидативного стресу – у сироватці крові, мембранах еритроцитів, гомогенаті спинного мозку збільшується вміст ТБК-активних продуктів ліпопероксидації. Профілактично-лікувальне введення гідазепаму перорально у дозі 0,02 мг/кг маси тіла тварин упереджувало розвиток оксидативного стресу у досліджених біологічних субстанціях, захищаючи їх тим самим від ушкоджень та зменшуючи інтенсивність розвитку патологічного процесу. Пероральне профілактично-лікувальне введення амітриптиліну у дозі 16 мг/кг маси тварин не чинить впливу на інтенсивність процесів перекисного окиснення ліпідів.

Одержані результати дають можливість рекомендувати оптимізувати схеми лікування больового синдрому та підвищити ефективність фармакотерапії болю за рахунок комбінованого застосування ненаркотичних анагетиків та нестероїдних протизапальних засобів з психотропними препаратами, яким притаманна антиоксидантна дія.

Ю. И. Губский (<https://orcid.org/0000-0003-0957-4775>),  
Н. Н. Серединская (<https://orcid.org/0000-0003-1260-5130>),  
Т. А. Бухтиярова (<https://orcid.org/0000-0002-2458-8625>),  
Л. П. Бабенко (<https://orcid.org/0000-0002-1290-8230>)

ГУ «Институт фармакологии и токсикологии Национальной академии медицинских наук Украины»,  
г. Киев

#### АНТИОКСИДАНТНЫЕ СВОЙСТВА ГИДАЗЕПАМА И АМИТРИПТИЛИНА ПРИ БОЛЕВОМ СИНДРОМЕ У КРЫС

**Ключевые слова:** оксидативный стресс, антиоксидантные свойства, болевой синдром, гидазепам, амитриптилин

#### АННОТАЦИЯ

Перекисная модификация биоструктур и функций клеток, обусловленная активацией свободнорадикальных окислительных процессов, лежит в основе патогенеза значительного числа заболеваний, различных по своей этиологии, в том числе болевого синдрома.

Изучение влияния на состояние перекисного окисления липидов при болевом синдроме лекарственных средств, применяемых при обезболивании в качестве адъювантов, обусловлено тем, что фармакологические препараты, имеющих антиоксидантные свойства, способны ингибировать свободнорадикальное перекисное окисление, стабилизировать структуру и функции клеточных мембран и, тем самым, создавать оптимальные условия для сохранения гомеостаза клеток и тканей.

Болевые синдромы различного генеза часто вызывают психоемоциональные нарушения, это обосновывает целесообразность применения психотропных средств в качестве адъювантов. Эффективность антидепрессантов и транквилизаторов при лечении пациентов с болевым синдромом с целью ослабления явлений возбуждения, тревоги, мышечного напряжения, как эффективные та безопасные снотворные средства доказана в плацебо-контролируемых исследованиях.

Цель работы – изучение влияния гидазепаму и амитриптилина при лечебно-профилактическом введении на интенсивность процессов липопероксидации в сыворотке, мембранах эритроцитов, гомогенате спинного мозку крыс в случае развития болевого синдрома.

Результаты исследования свидетельствуют, что болевой синдром, индуцированный подкожным введением в дорсальную поверхность стопы правой задней лапы животных 0,1 мл 2% водного раствора формалина, сопровождается возникновением оксидативного стресса – в сыворотке крови, мембранах эритроцитов, гомогенате спинного мозга возрастает содержание ТБК-активных продуктов липоперекисления. Лечебно-профилактическое пероральное введение гидазепаму в дозе 0,02 мг/кг массы тела животного предупреждало развитие оксидативного стресса в исследованных биологических субстанциях, защищая их тем самым от повреждений и уменьшая интенсивность развития патологического процесса. Пероральное лечебно-профилактическое введение амитриптилина в дозе 16 мг/кг массы не оказывает влияния на интенсивность процессов перекисного окисления липидов.

Полученные результаты дают возможность рекомендовать оптимизировать схемы лечения болевого синдрома и увеличить эффективность фармакотерапии боли за счет комбинированного применения ненаркотических анагетиков и нестероидных противовоспалительных средств с психотропными препаратами, оказывающими антиоксидантное действие.

Yu. I. Gubskiy (<https://orcid.org/0000-0003-0957-4775>),  
N. M. Seredynska (<https://orcid.org/0000-0003-1260-5130>),  
T. A. Buchtiarova (<https://orcid.org/0000-0002-2458-8625>),  
L. P. Babenko (<https://orcid.org/0000-0002-1290-8230>)

*SI «Institute of Pharmacology and Toxicology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv*  
**ANTIOXIDANT PROPERTIES OF HIDAZEPAM AND AMITRIPTYLINE WITH PAIN SYNDROME OF RATS**

**Key words:** oxidative stress, antioxidant properties, pain syndrome, gidazepam, amitriptyline

#### ABSTRACT

Peroxide modification of cell biostructures and functions due to the activation of free radical oxidative processes underlies the pathogenesis of a significant number of diseases different in its etiology. The ability of pharmacological drugs which have antioxidant properties inhibit free radical peroxide oxidation and stabilize the structure and function of cell membranes and thus create optimal conditions for the preservation of homeostasis of cells and tissues. It makes pathogenetically grounded their widespread using in medical practice. Therefore, it was expedient to study the effect on the state of lipid peroxidation in the case of the development of the pain syndrome of drugs which are used during anesthesia as an adjuvant.

For the study, drugs from the group of psychotropic drugs were selected as adjuvants. This is due to that pain syndromes of the different origin often cause psycho-emotional disorders. In addition, pain is not only a symptom of many acute and chronic diseases but also a complex psycho-physiological phenomenon which involves the mechanisms of the regulation and the formation of emotions and motor, humoral and hemodynamic reactions.

The use of antidepressants in combination with other analgesics pharmaceuticals proved to be effective in placebo-controlled trials in the patients with the chronic pain syndrome. Among the drugs from the group of tranquilizers the greatest application in our time have been acquired derivatives of benzodiazepine. They are recommended for use on the background of analgesics in the case of the treatment of chronic pain syndrome in order to reduce effects of the excitement, anxiety, muscle tension, as effective and safe sleeping pills.

So the purpose of the work is to study the effects of hidazepam and amitriptyline with the prophylactic and therapeutic administration on the intensity of the processes of the lipid peroxidation in serum, erythrocyte membranes, homogenate of rat spinal cord in case of the development of pain syndrome.

The results of the research indicate that the development of pain syndrome caused by subcutaneous administration in the dorsal surface of the foot of the right posterior paw of the animal 0,1 ml 2% aqueous solution of formalin is accompanied by the appearance of oxidative stress in the experimental animals. In blood serum, erythrocyte membranes, spinal cord homogenates, the content of TBC-active products of the lipid peroxidation increases. Prophylactic-therapeutic administration of hidazepam per os in a dose 0,02 mg/kg of the body weight of animals prevents the development of oxidative stress in the investigated biological substances thus protecting them from damage and reducing the intensity of the pathological process. Prophylactic and therapeutic administration of amitriptyline per os in a dose 16 mg/kg of the animals weight does not affect the intensity of the lipid peroxidation processes. The obtained results allow to optimize the treatment regimens due to the combined using of the non-narcotic analgesics and the non-steroidal anti-inflammatory drugs with the adjuvant anti-oxidant drugs from the group of the psychotropic medicines.

*Електронна адреса для листування з авторами: [toximag@ukr.net](mailto:toximag@ukr.net)*

*(Бабенко Л. П.)*

**АНТИБАКТЕРІАЛЬНІ ВЛАСТИВОСТІ ТІОРИДАЗИНУ**

**Ключові слова:** тіоридазин, похідні тіоридазну, антибактеріальна дія, мікроорганізми

N. HRYNCHUK (<https://orcid.org/0000-0002-2069-5917>),N. VRYNCHANU (<https://orcid.org/0000-0003-3450-2108>)

SI «Institute of Pharmacology and Toxicology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv

**ANTIBACTERIAL PROPERTIES OF THIORIDAZINE**

**Key words:** thioridazine, thioridazine derivatives, antibacterial action, microorganisms

Недивлячись на наявність в клінічній медицині достатньої кількості антимікробних препаратів, летальність від інфекційних захворювань не зменшується і становить у США 23 000, у Європі – 25 000, в Індії – близько 51 000 осіб [1–4]. Згідно з даними CDC (Centers for Disease Control and Prevention, 2013), тільки від інфекцій, зумовлених метицилінрезистентним штамом *Staphylococcus aureus*, помирає 11 000, від захворювань, спричинених *Clostridium difficile*, – 14 000 людей. Нині виявлено штами *Klebsiella pneumoniae*, стійкі до дії трьох антимікробних груп: фторхінолонів, цефалоспоринів третього покоління і аміноглікозидів [1].

Основна причина недостатньої ефективності антимікробних препаратів – формування резистентності у мікроорганізмів. Виникнення та поширення резистентних до дії антимікробних препаратів штамів збудників потребує низки заходів щодо стримування антибіотикорезистентності й підвищення ефективності антимікробної хіміотерапії. Одним із шляхів вирішення проблеми є розроблення та впровадження у клінічну практику препаратів із новим механізмом дії або здатних виявляти комплексний вплив на мікроорганізми.

Оскільки розроблення та впровадження нового лікарського засобу потребує значних матеріальних затрат (близько 2,7 млрд. доларів) і є тривалим процесом (до 10 років), все більше уваги приділяють препаратам неантимікробної дії, які виявляють пряму чи опосередковану дію на мікроорганізми [5–7]. Так, встановлено, що препарати доксапрам, амоксапін і трифлуоперазин підвищують виживаність тварин, інфікованих високовірулентним штамом *Yersinia pestis* CO92, впливаючи на імунну систему [8]. Прямий антимікробний ефект виявлено у препаратів різних фармакологічних груп, наприклад у нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ), зокрема в ібупрофену [9]. Хоча концентрація препарату у системному кровотоці не сягає необхідної для прояву бактерицидного ефекту, ібупрофен у незначних концентраціях порушує функціонування ефлюкських pomp, що призводить до зміни чутливості мікроорганізмів до дії антифунгальних препаратів. Виявляючи антибіоплівкову активність, ібупрофен може бути використаний для покриття протезів та імплантів [9].

Антимікробні властивості притаманні і психотропним препаратам, зокрема похідним фенотиазину [10–13]. Серед останніх широкий спектр антимікробної дії притаманний похідному піперидину – тіоридазину.

**Мета** роботи – узагальнити дані щодо антибактеріальної активності тіоридазину та його похідних для оцінки доцільності та перспективності створення на їх основі нових антибактеріальних препаратів.

## Матеріали та методи дослідження

Матеріалами дослідження слугували наукові пошукові системи та бази даних. У роботі використано контент-аналіз даних, бібліосемантичний, наукометричний та системно-оглядовий методи дослідження.

## Результати дослідження та обговорення

Похідні фенотиазину застосовують в медичній практиці тривалий час: із 1876 р. застосовується метиленовий синій, у 1943 р. у практичну медицину введено димедрол, у 1947 р. – прометазол, більше 40 років застосовують у медицині і нейролептик тіоридазин. Окрім основного фармакологічного ефекту, тіоридазин здатен виявляти антимікробну активність, про що свідчать дані досліджень *in vitro* та *in vivo*. В експериментах *in vitro* встановлено, що до дії тіоридазину чутливі *S. aureus*, *Enterococcus* spp., *Mycobacterium tuberculosis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Mycobacterium avium* та інші мікроорганізми. Препарат є активним відносно *Plasmodium falciparum* (збудник малярії) та *Trypanosoma cruzi*, що спричинює сонну хворобу, хворобу Шагаса [14]. Дослідженнями антибактеріальної дії встановлено, що мінімальна інгібуюча концентрація (МІК) тіоридазину відносно чутливих та полірезистентних штамів *M. tuberculosis* становить 6–32 мкг/мл [14] і за значенням МІК тіоридазин виявляє переваги перед піразинамідом (МІК 12 мкг/мл) [15]. Згідно з даними [16–18], МІК<sub>50</sub> щодо штамів *M. tuberculosis* H37Rv, резистентних до дії протитуберкульозних препаратів першої лінії (стрептоміцину, рифампіцину, ізоніазиду, етамбутолу та піразинамиду), становить 2,5 мкг/мл. Ефективність препарату *in vivo* доведено в експериментах на мишах за умови щоденного введення у діапазоні доз 0,05–0,5 мг (еквівалентно дозі, що застосовують для лікування психічних захворювань, 1 200 мг/день). При застосуванні тіоридазину у тварин впродовж 1 місяця відмічали значне зниження мікробного обсіменіння (> 5 lg) [16, 19]. Експерименти *in vitro* з використанням ліній макрофагів ТНР-1 та макрофагів людини, інфікованих *M. tuberculosis*, показали, що мінімальна бактерицидна концентрація (МБЦК) тіоридазину становить 0,1 мкг/мл, бактерицидний ефект препарату реалізується впродовж 3 днів [20]. У фармакокінетичних дослідженнях встановлено, що концентрація тіоридазину в макрофагах перевищує таку в системному кровотоці (у 100 разів), що не забезпечує необхідну дозу для інгібування *M. tuberculosis* за межами макрофагів. Тобто, позамакрофагальна концентрація препарату є нижчою за необхідну для прояву антимікробної активності при застосуванні у дозах, які використовують для стандартної терапії.

В експериментах *in vivo* встановлено, що при інфікуванні організму *M. tuberculosis* відбувається взаємодія з рецептором плазматичної мембрани макрофага, інвагінація комплексу «рецептор-мікобактерія» та утворення фаголізосоми [21]. Для активації гідролаз необхідно низьке значення рН, яке створюється везикулярними АТФазами. При дії тіоридазину спостерігається пригнічення Ca<sup>2+</sup>-залежних каналів (L-тип), що супроводжується значним збільшенням рівня внутрішньоклітинного Ca<sup>2+</sup>. Накопичення кальцію у цитоплазмі макрофагів спричинює непряме підкислення фаголізосоми (рис. 1). Таким чином, тіоридазин впливає на транспортні системи *M. tuberculosis*, запобігає втраті клітиною іонів кальцію, що призводить до непрямого підкислення цитоплазми та активації гідролітичних ферментів.

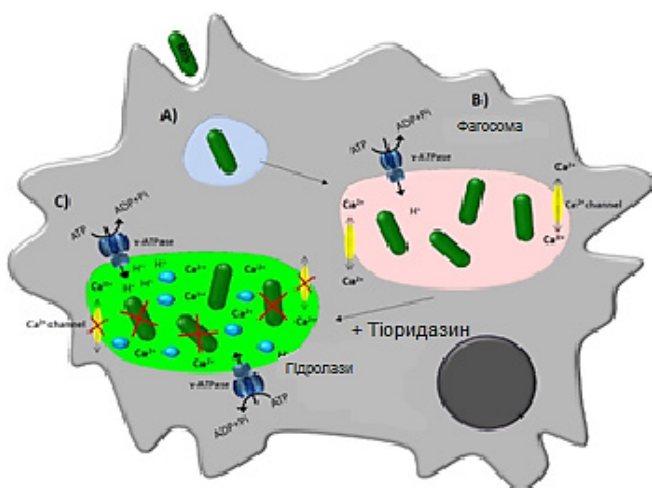


Рис. 1. Схематичне зображення внутрішньоклітинної активності тіоридазину [22]

А – інфікований макрофаг

Механізм дії тіоридазину відносно *M. tuberculosis* зумовлений впливом на клітинну оболонку мікобактерій, інактивацією кальмодуліну – білка кальцієвого транспорту [14]. Встановлено, що тіоридазин, як і інші фенотиазини, інгібує специфічну NADH-дегідрогеназу II типу *M. tuberculosis* (НАДФ Н<sub>2</sub> дегідрогенази) [23]. Ймовірність розвитку стійкості *M. tuberculosis* до препарату незначна [20]. В експериментах з клінічними штамами *M. tuberculosis*, резистентними до дії ізоніазиду, встановлено, що тіоридазин у незначних та клінічно значимих концентраціях нівелює резистентність до дії як ізоніазиду, так і інших протитуберкульозних засобів, що зумовлено впливом на ефлюксні помпи бактерій [24]. В терапевтичних та нижчих концентраціях тіоридазин та інші фенотиазини нівелюють резистентність мікобактерій до дії препаратів першої лінії, що дає змогу застосовувати їх у низьких дозах [25].

Через здатність тіоридазину накопичуватись у макрофагах, препарат інгібує фагоцитовані клітини *M. tuberculosis* у дозах, які складають 10–20% від дози при пероральному застосуванні [20]. Експериментально встановлено, що тіоридазин підвищує активність ізоніазиду відносно чутливих та резистентних до дії цього препарату штамів мікобактерій (рис. 2). Резистентність до дії тіоридазину у антибіотикорезистентних штамів *M. tuberculosis* не формується [20].

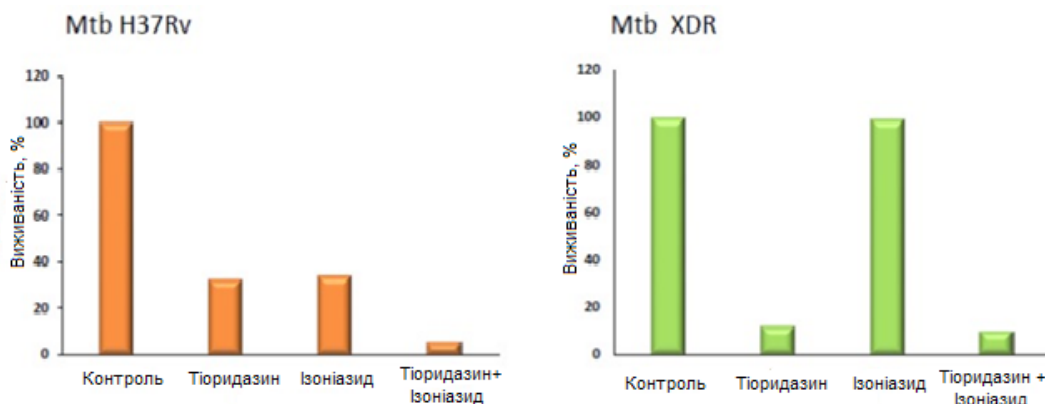


Рис. 2. Вплив тіоридазину на внутрішньоклітинну виживаність *M. tuberculosis* в макрофагах людини протягом 3-го дня після інфекції [22]

Mtb H37Rv та Mtb XDR – штами *M. tuberculosis*



Для встановлення спектра антибактеріальної активності тіоридазину проведено дослідження щодо чутливості до його дії інших мікроорганізмів, зокрема *S. aureus*. Результати проведених експериментів показали, що тіоридазин інгібує ріст та розмноження метицилінчутливих (*MSSA*) та метицилінрезистентних (*MRSA*) штамів золотистого стафілококу, МІК відносно *MRSA* в межах 16–50 мкг/мл [26]. Окрім прямої антибактеріальної дії тіоридазин здатен у субінгібуючих концентраціях (0,25 та 0,5 МІК) підвищувати активність антибіотиків, при цьому МІК норфлуксацину знижується у 2–8 разів, оксациліну – з  $> 500$  мкг/мл до 10 мкг/мл [27]. Окрім того встановлено, що препарат у субінгібуючих концентраціях пригнічує ділення фагоцитованих клітин *MRSA* (рис. 3), впливає на мембранний апарат мікробної клітини, що призводить до лізису бактерій вже впродовж 6 год дії [28] (рис. 4). Зміни в ультраструктурі клітин золотистого стафілококу подібні до таких, що спостерігаються при дії  $\beta$ -лактамних антибіотиків [14, 28].

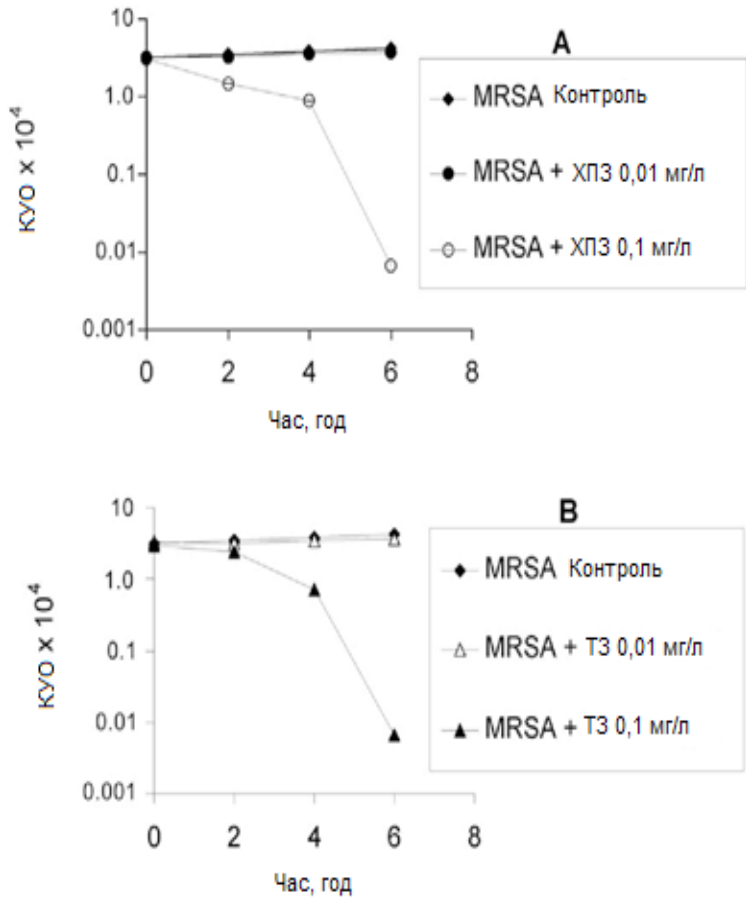


Рис. 3. Вплив тіоридазину (0,1 та 0,01 мкг/мл) на фагоцитований *MRSA* [28]  
ХПЗ – хлорпромазин, ТЗ – тіоридазин

Ефективність тіоридазину доведена в експериментах *in vivo*, зокрема при шкірній інфекції та сепсисі, зумовленими *S. aureus* [29]. Введення препарату у дозі 10 мг/кг запобігало розповсюдженню місцевого гнійно-запального процесу, а при генералізованій інфекції у мишей, спричиненій як *MSSA*, так і *MRSA*, сприяло підвищенню специфічної дії доксицикліну ( $p < 0,001$  порівняно з монотерапією). Зазначений терапевтичний ефект не перевищує дію ванкоміцину [29, 30].

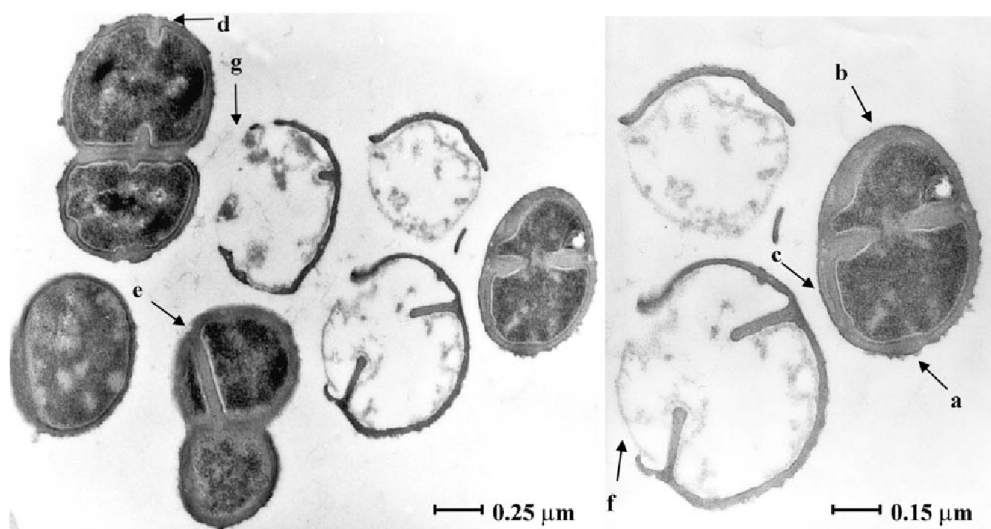


Рис. 4. Вплив тіоридазину (20 мкг/мл) на ультраструктуру *MRSA* після 18 годин інкубації [28]:

випинання клітинної стінки (a); потовщення клітинної стінки та клітинних перетинків (b); порушення структури внутрішньої частини клітинної стінки (c); утворення поперечних стінок без відокремлення реплікованих клітин (d); асиметричне формування поперечних стінок (e); часткова втрата клітинної стінки (f); лізис (g)

Окрім антибактеріальної дії, тіоридазин виявляє активність відносно плазмодій (*P. falciparum*) та трипаносом (*Trypanosoma* spp.). Інгібуюча концентрація відносно *P. falciparum* у плазмі крові є клінічно досяжною,  $EC_{50}$  становить 2,6 мкг [14]. Вплив тіоридазину на *Trypanosoma* spp. зумовлений пригніченням двох ключових ферментів: трипанотіон редуктази та дигідроліпоамід дегідрогенази. При дії тіоридазину спостерігаються також зміни у мітохондріях внаслідок утворення вільних радикалів [31]. Тіоридазин сприяв підвищенню виживанню тварин з хворобою Шагаса, покращував функцію серця у гострій та хронічній фазі захворювання [32, 33].

Виразна антибактеріальна активність тіоридазину спонукала хіміків-синтетиків до синтезу похідних тіоридазину з виразною антимікробною активністю та мінімальними проявами токсичності. Так, встановлено, що  $\alpha$ -(2-діазо-6-заміщені бензотіазоліл)-6-заміщені бензофенотіазини здатні пригнічувати ріст та розмноження *P. aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. та *S. aureus*, зони затримки росту сполук в межах 7–27 мм, залежно від виду мікроорганізму. За інгібуючим ефектом деякі вперше синтезовані сполуки не поступаються антибактеріальним засобам, зокрема цефтазидиму та стрептоміцину [34].

У дослідженнях *in vitro* та *ex vivo* продемонстрована протитуберкульозна активність нових похідних тіоридазину: МІК сполук відносно *M. tuberculosis* коливається в межах 5–> 20 мг/л [18]. Серед досліджених сполук виявлено речовини, які не поступаються тіоридазину за значенням МІК та переважають за здатністю підсилювати фагоцитозну активність макрофагів (загибель бактерій реєстрували на 1 добу, у тіоридазину – на 3 добу) [18].

Антибактеріальну активність виявлено у похідних тіоридазину, синтезованих шляхом заміни піперидинового або фенотіазинового фрагментів [35]. В експериментах *in vitro* встановлено, що МІК відносно еталонних та клінічних штамів *Mycobacterium smegmatis*, *Mycobacterium bovis* та *M. tuberculosis* в межах 1,6–32 мкг/мл. Серед досліджених речовин найбільш активна – 1-(2-(піперидин-

2-іл)етил)-1Н-індол. Сполука за інгібуючою дією не поступалася або перевершувала тіоридазин, а згідно з результатами досліджень цитотоксичності є менш токсичною (у 15 разів) [35].

Експериментально встановлено, що механізм антибактеріальної активності похідних тіоридазину (*E. coli*, *Salmonella*, *Enteritidis*, *Enterococcus faecalis* та *S. aureus*) пов'язаний із впливом на ефлюксні помпи мікроорганізмів [36, 37].

Таким чином, наведені дані щодо антибактеріальної активності тіоридазину та його похідних свідчать, що лікарські засоби неантимікробної дії з різних фармакотерапевтичних груп виявляють виразну антибактеріальну активність і можуть бути джерелом поповнення арсеналу протимікробних препаратів. Встановлені параметри фармакокінетики, дані щодо переносимості, отримані у I фазі клінічних випробувань, дають можливість оцінити ефективність лікарського засобу у наступній, II фазі, що значно скорочує тривалість досліджень та матеріальні витрати на всіх етапах впровадження в медичну практику.

### Висновки

1. Нейролептик тіоридазин окрім основного фармакологічного ефекту виявляє антибактеріальну активність щодо грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів. До спектра його дії входять метицилінчутливі (MSSA) та метицилінрезистентні (MRSA) штами золотистого стафілококу, *Enterococcus* spp., *P. aeruginosa*, *S. maltophilia*, *M. tuberculosis*.

2. До дії тіоридазину чутливі найпростіші (*P. falciparum*) та паразитичні одноклітинні організми (*Trypanosoma* spp.), що доведено в експериментах *in vitro* та *in vivo*.

3. Серед похідних тіоридазину виявлено менш токсичні, ніж тіоридазин, сполуки з широким спектром антибактеріальної дії.

4. Одним із механізмів антибактеріальної активності тіоридазину та його похідних є вплив на ефлюксні помпи, що забезпечить повільне формування резистентності мікроорганізмів до їх дії.

5. Наявність у похідних тіоридазину антибактеріальних властивостей свідчать про доцільність поглиблених досліджень із метою оцінки перспективності розроблення на їх основі ефективних та безпечних лікарських засобів антимікробної дії.

### Список використаної літератури

1. Chaudhary A. S. A review of global initiatives to fight antibiotic resistance and recent antibiotics' discovery // Acta Pharmaceutica Sinica B. – 2016. – V. 6, N 6. – P. 552–556. <http://doi.org/10.1016/j.apsb.2016.06.004>
2. Gelband H., Miller-Petrie M., Pant S. et al. The state of the world's antibiotics 2015. – Washington: Center for Disease Dynamics, Economics & Policy, 2015. – 79 с.
3. European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) [Електронний ресурс] // European Centre for Disease Prevention and Control. – 2014. – Режим доступу: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-europe-2014.pdf>
4. Antibiotic resistance threats in the United States, 2013 [Електронний ресурс]. – 2013. – Режим доступу: <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>
5. Kalayci S. Non-antibiotics: psychotropic drugs // EC Microbiology. – 2017. – V. 10.1. – P. 19–21.
6. Vandevelde N. M., Tulkens P. M., Van Bambeke F. Modulating antibiotic activity towards respiratory bacterial pathogens by co-medications: a multi-target approach // Drug Discov. Today. – 2016. – V. 21, N 7. – P. 1114–1129. <http://doi.org/10.1016/j.drudis.2016.04.001>
7. Prasad V., Mailankody S. Research and development spending to bring a single cancer drug to market and revenues after approval // JAMA Intern Med. – 2017. – V. 177, N 11. – P. 1569–1575. <http://doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.3601>
8. Andersson J. A., Fitts E. C., Kirtley M. L. et al. New role for FDA-approved drugs in combating antibiotic-resistant bacteria // Antimicrob Agents Chemother. – 2016. – V. 60, N 6. – P. 3717–3729. <http://doi.org/10.1128/AAC.00326-16>
9. Obad J., Šušková J., Kos B. Antimicrobial activity of ibuprofen: new perspectives on an «Old» non-antibiotic drug // Eur. J. Pharmac. Sci. – 2015. – V. 71. – P. 93–98. <http://doi.org/10.1016/j.ejps.2015.02.011>
10. Varga B., Csonka A., Csonka A. Possible biological and clinical applications of phenothiazines // Anticancer res. – 2017. – V. 37, N 11. – P. 5983–5993. <http://doi.org/10.21873/anticancer.12045>

11. Dastidar S. G., Kristiansen J. E., Molnar J., Amaral L. Role of phenothiazines and structurally similar compounds of plant origin in the fight against infections by drug resistant bacteria // *Antibiotics*. – 2013. – V. 2, N 1. – P. 58–72. <http://doi.org/10.3390/antibiotics2010058>
12. Aybey A., Usta A., Demirkan E. Effects of psychotropic drugs as bacterial efflux pump inhibitors on *quorum sensing* regulated behaviors // *J. Microbiol. Biotech. Food Sci.* – 2014. – V. 4, N 2. – P. 128–131. <http://doi.org/10.15414/jmbfs.2014.4.2.128-131>
13. Kalayci S., Sahin F., Selami D. Antimicrobial properties of various psychotropic drugs against broad range microorganisms // *Current Psychopharmacology*. – 2014. – V. 3. – P. 195–202. <http://doi.org/10.2174/2211556004666150520230121>
14. Thanacoody H. K. R. Thioridazine: resurrection as an antimicrobial agent? // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2007. – V. 64, N 5. – P. 566–574. <http://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2007.03021.x>
15. Conte J. E., Barriere S. L. Manual of antibiotics and infectious diseases. – Philadelphia: Lea & Febiger, 1988.
16. Alsaad N., Wilffert B., van Altena R. et al. Potential antimicrobial agents for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis // *Eur. Respiratory J.* – 2014. – V. 43. – P. 884–897. <http://doi.org/10.1183/09031936.00113713>
17. Amaral L., Molnar J. Mechanisms by which thioridazine in combination with antibiotics cures extensively drug-resistant infections of pulmonary tuberculosis // *In Vivo*. – 2014. – V. 28. – P. 267–272.
18. Martins M., Schelz Z., Martins A. et al. *In vitro* and *ex vivo* activity of thioridazine derivatives against *Mycobacterium tuberculosis* // *Int. J. Antimicrob. Agents*. – 2007. – V. 29, N 3. – P. 338–340. <http://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2006.10.013>
19. Martins M., Viveiros M., Kristiansen J. E. et al. The curative activity of thioridazine on mice infected with *Mycobacterium tuberculosis* // *In Vivo*. – 2007. – V. 21. – P. 771–775.
20. Ordway D., Viveiros M., Leandro C., et al. Clinical concentrations of thioridazine kill intracellular multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2003. – V. 47. – P. 917–922. <http://doi.org/10.1128/AAC.47.3.917-922.2003>
21. Pieters J. *Mycobacterium tuberculosis* and the macrophage: maintaining a balance // *Cell Host Microbe*. – 2008. – V. 3, N 6. – P. 399–407. <http://doi.org/10.1016/j.chom.2008.05.006>
22. Amaral L., Viveiros M. Thioridazine: a non-antibiotic drug highly effective, in combination with first line anti-tuberculosis drugs, against any form of antibiotic resistance of *Mycobacterium tuberculosis* due to its multi-mechanisms of action // *Antibiotics (Basel)*. – 2017. – V. 6, N 1. <http://doi.org/10.3390/antibiotics6010003>
23. Weinstein E. A., Yano T., Li L. S. et al. Inhibitors of type II NADH: menaquinone oxidoreductase represent a class of antitubercular drugs // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2005. – V. 102. – P. 4548–4553. <http://doi.org/10.1073/pnas.0500469102>
24. Machado D., Couto I., Perdigão J. et al. Contribution of efflux to the emergence of isoniazid and multidrug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* // *PLoS ONE*. – 2012. – V. 7, N 4. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0034538>
25. Viveiros L., Amaral L. Enhancement of antibiotic activity against poly-drug resistant *Mycobacterium tuberculosis* by phenothiazines // *Int. J. Antimicrob. Agents*. – 2001. – V. 17, N 3. – P. 225–228.
26. Ordway D., Viveiros M., Leandro C. et al. Intracellular activity of clinical concentrations of phenothiazines including thioridazine against phagocytosed *Staphylococcus aureus* // *Int. J. Antimicrob. Agents*. – 2002. – V. 20. – P. 34–43. [http://doi.org/10.1016/S0924-8579\(02\)00110-3](http://doi.org/10.1016/S0924-8579(02)00110-3)
27. Kristiansen M. M., Leandro C., Ordway D. et al. Phenothiazines alter resistance of methicillin-resistant strains of *Staphylococcus aureus* (MRSA) to oxacillin *in vitro* // *Int. J. Antimicrob. Agents*. – 2003. – V. 22. – P. 250–253. [http://doi.org/10.1016/S0924-8579\(03\)00200-0](http://doi.org/10.1016/S0924-8579(03)00200-0)
28. Martins M., Bleiss W., Marko A. et al. Clinical concentrations of thioridazine enhance the killing of intracellular methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an *in vivo*, *ex vivo* and electron microscopy study // *In Vivo*. – 2004. – V. 18 – P. 787–794.
29. Hahn B. L., Sohnle P. G. Effect of thioridazine on experimental cutaneous staphylococcal infections // *In Vivo*. – 2014. – V. 28. – P. 33–38.
30. Stenger M., Hendel K., Bollen P. et al. Assessments of thioridazine as a helper compound to dicloxacillin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: *in vivo* trials in a mouse peritonitis model // *PLoS One*. – 2015. – V. 10, N 8. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0135571>
31. Rivarola H. W., Paglini-Oliva P. A. *Trypanosoma cruzi* trypanothione reductase inhibitors: phenothiazines and related compounds modify experimental Chagas' disease evolution // *Curr. Drug. Targets. Cardiovasc. Haematol. Disord.* – 2002. – V. 2. – P. 43–52. <http://doi.org/10.2174/1568006023337745>
32. Rivarola H. W., Fernandez A. R., Enders J. E. et al. Thioridazine treatment modifies the evolution of *Trypanosoma cruzi* infection in mice // *Ann. Trop. Med. Parasitol.* – 1999. – V. 93. – P. 695–702.
33. Bustamante J. M., Presti M. S., Rivarola H. W. et al. Treatment with benznidazole or thioridazine in the chronic phase of experimental Chagas disease improves cardiopathy // *Int. J. Antimicrob. Agents*. – 2007. – V. 29. – P. 733–737. <http://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2007.01.014>
34. Swarnkar P. K., Kriplani P., Gupta G. N. et al. Synthesis and antibacterial activity of some new phenothiazine derivatives // *E-Journal of Chemistry*. – 2007. – V. 4, N 1. – P. 14– 20. <http://doi.org/10.1155/2007/402673>



35. Scalacci N., Brown A. K., Pavan F. R. et al. Synthesis and SAR evaluation of novel thioridazine derivatives active against drug-resistant tuberculosis // *Inter. J. Antimicrobial Agents*. – 2017. – V. 127. – P. 147–158. <http://doi.org/10.1016/j.ijmech.2016.12.042>

36. Takács D., Cerca P., Martins A. et al. Evaluation of forty new phenothiazine derivatives for activity against intrinsic efflux pump systems of reference *Escherichia coli*, *Salmonella enteritidis*, *Enterococcus faecalis* and *Staphylococcus aureus* strains // *In Vivo*. – 2017. – V. 25, N 5. – P. 719–724.

37. Kristiansen M. M., Leandro C., Ordway D. et al. Thioridazine reduces resistance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by inhibiting a reserpine-sensitive efflux pump // *In Vivo*. – 2006. – V. 20, N 3. – P. 361–366.

Надійшла до редакції 10 травня 2019 р.

Прийнято до друку 24 червня 2019 р.

Н. І. Гринчук (<https://orcid.org/0000-0002-2069-5917>),

Н. О. Врынчану (<https://orcid.org/0000-0003-3450-2108>)

ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», м. Київ

АНТИБАКТЕРІАЛЬНІ ВЛАСТИВОСТІ ТІОРИДАЗИНУ

**Ключові слова:** тіоридазин, похідні тіоридазну, антибактеріальна дія, мікроорганізми

#### А Н О Т А Ц І Я

Виникнення та розповсюдження антибіотикорезистентних штамів мікроорганізмів знижує ефективність антибіотикотерапії та потребує пошуку шляхів вирішення проблеми, одним із яких є оцінка антимікробних властивостей у препаратів різних фармакологічних груп.

Мета роботи – узагальнити дані щодо антибактеріальної активності тіоридазину та його похідних для оцінки доцільності та перспективності створення на їх основі нових антибактеріальних препаратів.

У роботі наведено дані літератури щодо впливу тіоридазину на збудник туберкульозу, антистафілокової активності, чутливості найпростіших та паразитичних одноклітинних організмів до дії препарату.

Антибактеріальну активність препарату встановлено в дослідженнях *in vitro* з визначенням мінімальної інгібуючої концентрації відносно грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів, *ex vivo* – з використанням ліній макрофагів THP-1, а також в експериментах *in vivo* на мишах.

Встановлено, що нейролептик тіоридазин характеризується виразною протитуберкульозною активністю, механізм дії пов'язаний із впливом на клітинну оболонку *M. tuberculosis*, інактивацією калмодуліну та інгібуванням специфічної NADH-дегідрогенази II типу. Дані літератури свідчать, що тіоридазин здатен підвищувати активність ізоніазиду відносно чутливих та резистентних до його дії штамів мікобактерій. Резистентність до тіоридазину у антибіотикорезистентних штамів *M. tuberculosis* не формується.

Препарат характеризується здатністю пригнічувати ріст та розмноження як метицилінчутливих (MSSA), так і метицилінрезистентних (MRSA) штамів золотистого стафілококу, що доведено в експериментах *in vitro*. Ефективність тіоридазину доведено в експериментах *in vivo* при шкірній інфекції та сепсисі, зумовлених *S. aureus*. Антимікробна дія препарату спостерігається також щодо плазмодій (*P. falciparum*) та трипаносом (*Trypanosoma* spp.).

У теперішній час здійснюється синтез похідних тіоридазину для виявлення сполук із виразною антибактеріальною дією. За інгібуючим ефектом деякі вперше синтезовані сполуки не поступаються або перевершують такий тіоридазину.

Таким чином, наведені дані свідчать, що лікарські засоби різних фармакологічних груп, зокрема засоби, що впливають на нервову систему – тіоридазин та його похідні, можуть бути джерелом поповнення арсеналу протимікробних препаратів для боротьби з такими загрозливими інфекціями, як туберкульоз та захворюваннями, спричиненими полірезистентними штамми мікроорганізмів.

Н. І. Гринчук (<https://orcid.org/0000-0002-2069-5917>),

Н. О. Врынчану (<https://orcid.org/0000-0003-3450-2108>)

ГУ «Институт фармакологии и токсикологии НАМН Украины», г. Киев

АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА ТИОРИДАЗИНА

**Ключевые слова:** тиоридазин, производные тиоридазина, антибактериальное действие, микроорганизмы

#### А Н Н О Т А Ц І Я

Возникновение и распространение антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов снижает эффективность антибиотикотерапии и требует поиска путей решения проблемы, одним из которых является изучение антимикробных свойств у препаратов различных фармакологических групп.

Цель работы – обобщить данные об антибактериальной активности тиоридазина и его производных для оценки целесообразности и перспективности создания на их основе новых антибактериальных препаратов.

В работе приведены данные литературы о влиянии тиоридазина на возбудитель туберкулеза, антистафилококковой активности, чувствительности плазмодий и трипаносом.

Антибактериальная активность препарата установлена в исследованиях *in vitro* с определением МПК в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, *ex vivo* – с использованием линий макрофагов, а также в экспериментах *in vivo* на мышах.



Установлено, что нейролептик тиоридазин характеризуется выраженной противотуберкулезной активностью, механизм действия связан с влиянием на клеточную оболочку *M. tuberculosis*, инактивацией калмодулином и ингибированием специфической NADH-дегидрогеназы II типа. Данные литературы свидетельствуют, что тиоридазин способен повышать активность изониазида по отношению к чувствительным и резистентным к его действию штаммам микобактерий. Установлено, что резистентность к тиоридазину у антибиотикорезистентных штаммов *M. tuberculosis* не формируется.

Препарат характеризуется способностью подавлять рост и размножение как метициллинчувствительных (*MSSA*), так и метициллинрезистентных (*MRSA*) штаммов золотистого стафилококка, что доказано в экспериментах *in vitro*. Эффективность тиоридазина доказана в экспериментах *in vivo* при кожной инфекции и сепсисе, вызванных *S. aureus*. Антимикробное действие препарата наблюдается также в отношении плазмодий (*P. falciparum*) и трипаносом (*Trypanosoma* spp.).

В настоящее время осуществляется синтез производных тиоридазина для выявления соединений с выраженным антибактериальным действием. По ингибирующему эффекту некоторые впервые синтезированные соединения не уступают или превосходят такой тиоридазин.

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют, что лекарственные средства разных фармакологических групп, в том числе препараты, влияющие на нервную систему – тиоридазин и его производные, могут быть источником пополнения арсенала противомикробных препаратов для борьбы с такими угрожающими инфекциями, как туберкулез и заболевания, вызванные полирезистентными штаммами микроорганизмов.

N. Hrynychuk (<https://orcid.org/0000-0002-2069-5917>),

N. Vrynchanu (<https://orcid.org/0000-0003-3450-2108>)

SI «Institute of Pharmacology and Toxicology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv

#### ANTIBACTERIAL PROPERTIES OF THIORIDAZINE

**Key words:** thioridazine, thioridazine derivatives, antibacterial action, microorganisms

#### ABSTRACT

The emergence and spread of antibiotic-resistant strains of microorganisms reduces the effectiveness of antibiotic therapy and requires finding solutions to problems, one of which is the study of antimicrobial properties in drugs of various pharmacological groups.

The purpose of the work was to summarize the data on the antibacterial activity of thioridazine and its derivatives to determine the feasibility and prospects of creating new antibacterial drugs on their basis.

The paper presents literature data on the effects of thioridazine on the causative agent of tuberculosis, antistaphylococcal activity, susceptibility of plasmodium and trypanosoma.

The antibacterial activity of the drug was established within *in vitro* studies with the determination of MIC towards gram-positive and gram-negative microorganisms, *ex vivo* using macrophage lines, as well as within *in vivo* experiments on mice.

It is established that the neuroleptic thioridazine is characterized by pronounced anti-tuberculosis activity, the mechanism of action is associated with the impact on the cell membrane of *M. tuberculosis*, inactivation by calmodulin and inhibition of specific NADH-dehydrogenase type II.

The literature data indicate that thioridazine is able to increase the activity of isoniazid against the strains of mycobacteria that are susceptible and resistant to its action. It has been established that resistance to thioridazine in antibiotic-resistant *M. tuberculosis* strains is not formed.

The drug is characterized by its ability to inhibit the growth and reproduction of both methicillin-sensitive (*MSSA*) and methicillin-resistant (*MRSA*) strains of *Staphylococcus aureus*, which has been proven within *in vitro* experiments.

The effectiveness of thioridazine has been proven within *in vivo* experiments in case of skin infection and sepsis caused by *S. aureus*. Antimicrobial effect of the drug is also observed towards plasmodium (*P. falciparum*) and trypanosomes (*Trypanosoma* spp.).

Currently, the synthesis of thioridazine derivatives is carried out to identify compounds with a pronounced antibacterial effect. Some of the first synthesized compounds are not inferior or superior to thioridazine by the inhibitory effect.

Thus, these data suggest that drugs of different pharmacological groups, including drugs that affect the nervous system – thioridazine and its derivatives, can be a source of replenishment of the arsenal of antimicrobial drugs to control such threatening infections as tuberculosis and diseases caused by polyresistant strains of microorganisms.

Електронна адреса для листування з авторами: [natali72grynchuk@gmail.com](mailto:natali72grynchuk@gmail.com)  
(Гринчук Н. І.)