



Міністерство освіти і науки України
Міністерство охорони здоров'я України
Національна академія медичних наук України
Одеський національний університет імені І. І. Мечникова
Фізико-хімічний інститут імені О. В. Богатського НАН України
Одеський національний медичний університет
ТДВ «ІНТЕРХІМ»

Сучасна фармація: реалії сьогодення та перспективи розвитку

ТЕЗИ ДОПОВІДЕЙ
Всеукраїнської науково-практичної
конференції з міжнародною участю

9-12 квітня 2024, Одеса

Міністерство освіти і науки України
Міністерство охорони здоров'я України
Одеський національний університет імені І. І. Мечникова
Фізико-хімічний інститут імені О. В. Богатського НАН України
Одеський національний медичний університет
ТДВ «ІНТЕРХІМ»

**Сучасна фармація:
реалії сьогодення та перспективи розвитку**

ТЕЗИ ДОПОВІДЕЙ

Всеукраїнської науково-практичної конференції
з міжнародною участю

9–12 квітня 2024, Одеса

ОДЕСА
ОНУ
2024

**УДК 612.1(082)
С 916**

*Конференція проводилася згідно
Наказу ректора ОНУ №609-18
від 04.04.2024 р.*

С 916 **Сучасна фармація: реалії сьогодення та перспективи розвитку** [Електронний ресурс] : тези допов. всеукр. наук.-практич. конф. з міжнарод. участю, 9–12 квітня 2024, Одеса / під ред. к. х. н., доц. Менчука В. В., к. х. н., доц. Расколи Л. А., к. фарм. н., доц. Калько К. О., к. фарм. н., доц. Ковпак А. В., к. біол. н. Цісак А. О. – Одеса: Одес. нац. ун-т ім. І. І. Мечникова, 2024. – 568 с. – 7,2 МБ.

ISBN 978-617-689-503-9

У збірнику тез доповідей всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасна фармація: реалії сьогодення та перспективи розвитку» обговорено актуальні проблеми цілеспрямованого пошуку та фармацевтичної розробки потенційних активних фармацевтичних інгредієнтів синтетичного та природного походження, їх доклінічного та клінічного вивчення і технології виробництва, в тому числі питань хіміко-токсикологічного та фармацевтичного аналізу, стандартизації та контролю якості лікарських препаратів, а також управлінсько-організаційних, маркетингових та соціально-економічних досліджень в фармацевтичній галузі та підготовці сучасних кадрів за участі науковців, фахівців-практиків, викладачів навчальних закладів та дослідників, докторантів, аспірантів, підприємців з України та зарубіжжя.

Матеріали представлено в авторській редакції.

УДК 612.1(082)

ISBN 978-617-689-503-9

© Колектив авторів, 2024
© Одеський національний університет
імені І. І. Мечникова, 2024

6. Daina, A.; Michielin, O.; Zoete, V. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Sci Rep.* 2017, 3;7:42717. <https://doi.org/10.1038/srep42717>.
7. Kim, S.; Chen, J.; Cheng, T.; Gindulyte, A.; He, J.; He, S.; Li, Q.; Shoemaker, B. A.; Thiessen, P. A.; Yu, B.; Zaslavsky, L.; Zhang, J.; Bolton, E. E. PubChem 2023 update. *Nucleic Acids Res.* 2023, 51(D1), 1373-1380. <https://doi.org/10.1093/nar/gkac956>

АМОНІЄВІ ГЕКСАФТОРОСИЛКАТИ: СИНТЕЗ, БУДОВА, ВЛАСТИВОСТІ, ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ПОТЕНЦІАЛ

**Гельмбольдт В. О.¹, Шишкін І. О.¹, Литвинчук І. В.¹, Нікітін О. В.¹,
Богату С. І.^{1,2}, Хромагіна Л. М.³, Фонарь М. С.⁴, Кравцов В. Х.⁴**

¹*Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Україна*

²*Університет Грайфсвальд, Грайфсвальд, Німеччина*

³*ДП «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України»,
м. Одеса, Україна*

⁴*Інститут прикладної фізики, Державний університет Молдови,
Кишинів, Республіка Молдова*

Вступ. Карієс зубів залишається однією з важливих соціально-значущих проблем охорони здоров'я більшості країн світу [1], і тому пошук нових ефективних та безпечних антикарієсних препаратів є актуальним завданням сучасної фармації. В останнє десятиліття як перспективні антикарієсні агенти активно досліджуються амонієві гексафторосилкати (АГФС) [2], серед яких виявлені сполуки з високою карієспрофілактичною ефективністю (КПЕ). У доповіді обговорюються деякі результати досліджень АГФС із заміщеними катіонами піридинію та феніламонію як потенційних антикарієсних агентів.

Результати та їх обговорення. Синтез АГФС здійснювали шляхом взаємодії метанольних розчинів органічних основ L або гідрохлоридів (LH)Cl з розчином 45 %-ої H₂SiF₆ (L : H₂SiF₆ = 1 : 3; 1 : 6). Виходи продуктів взаємодії складу (LH)₂SiF₆ – безбарвних кристалічних у разі солей піридинію і світло-коричневих аморфних у разі солей феніламонію близькі до кількісних. Синтезовані сполуки охарактеризовано методами елементного аналізу, ІЧ-, ЯМР ¹H, ¹⁹F-спектроскопії, мас-спектрометрії. Для АГФС з заміщеними катіонами піридинію запропоновано процедури ідентифікації з використанням хімічних методів аналізу; схеми аналізу включали ідентифікацію піридинового циклу, гідроксиметильної та карбоксильної груп, аніону SiF₆²⁻. Виявлено деякі характерні

реакції ідентифікації солей, зокрема реакції утворення іонних асоціатів з азобарвниками тропеолінами, які екстрагуються хлороформом [3]. Кристалічні структури гексафторосилікатів 4-карбоксіпіридинію (**I**), 2-, 3-, 4-карбоксиметилпіридинію (**II-IV**), 2-, 3-, 4-карбоксіетилпіридинію (**V-VII**), 3-гідроксиметилпіридинію (моногідрат) (**VIII**), 4-гідроксиметилпіридинію (**IX**) встановлені методом рентгеноструктурного аналізу. У структурах **I-IX** катіони і аніони SiF_6^{2-} об'єднані системами Н-зв'язків $\text{NH}\cdots\text{F}$, $\text{OH}\cdots\text{F}$, $\text{NH}\cdots\text{O}$ і контактами $\text{C}_{(\text{sp}^2)}\text{H}\cdots\text{F}$. У ряді структур, зокрема **I**, **III**, **IV**, **IX** реалізуються π - π «стекинг»-взаємодії між катіонами. За даними аналізу поверхні Гіршфельда для сполук **V-VII**, домінуючими міжмолекулярними контактами є $\text{H}\cdots\text{F}/\text{F}\cdots\text{H}$, $\text{H}\cdots\text{H}$ і $\text{H}\cdots\text{O}/\text{O}\cdots\text{H}$ з відсотками 33,3 %-34,5 %, 26,4 %-30,0 % і 16,0 %-21,8 %.

Як відомо, розчинність у воді (РВ) – найважливіша характеристика лікарських засобів; встановлення значень РВ, а також розчинності в органічних розчинниках є обов'язковою процедурою для всіх кандидатів у лікарські засоби. Всі синтезовані солі піридинію, за винятком солі октенідину ($\text{C}_{36}\text{H}_{62}\text{N}_4$) SiF_6 (**X**), характеризуються високою розчинністю у воді (1,63–0,08 мол. %). Вивчені АГФС, як правило, легко або помірно розчинні в ДМСО і дуже мало розчинні в метанолі та етанолі (96 %). В свою чергу, РВ солей протонованих 2-, 3-, 4-амінофенілоцтових кислот (**XI-XIII**) і 3-(3-амінофеніл)пропіонової, 3-(4-амінофеніл)пропіонової кислот (**XIV**, **XV**) знаходиться в межах 0,47–0,01 мол. %. Як і у випадку солей піридинію, ліпофілізація розчинника при переході від води до етанолу супроводжується різким зменшенням розчинності солей феніламонію до дуже малорозчинних.

За даними експериментів на щурах в умовах моделі експериментального карієсу, всі вивчені АГФС виявляють антикарієсну активність, при цьому значення КПЕ солей суттєво різняться в залежності від природи катіону. В цілому спостерігається загальна тенденція: $\text{КПЕ}_{\text{NaF}} < \text{КПЕ}_{\text{АГФС}}$, де NaF – референс-препарат. В окремих випадках відмінності між показниками КПЕ_{NaF} і $\text{КПЕ}_{\text{АГФС}}$ дуже суттєві, наприклад, для солі 4-заміщеного катіону **IV** значення КПЕ перевищує аналогічний показник для NaF у 5 разів [4]. В ряду **V-VII** максимальну КПЕ виявляє сіль 3-заміщеного катіону **VII**: КПЕ солі **VII** перевищує аналогічний показник для NaF у 1,75 рази [5]. Сіль октенідину **X** демонструє, поряд з помітною КПЕ, високий ступінь пародонтопротекторної ефективності (54,7 %). Для ізомерних сполук **XI-XIII** значення КПЕ солей 3- і 4-заміщених катіонів **XII** і **XIII** перевищує аналогічний показник NaF у 1,6 і 1,7 рази, відповідно. Відзначимо, що розрахунки за методом PASS online демонструють підвищену імовірність прояви протизапальної (кишкової), протиінфекційної, противірусної (грип), антисептичної активності у разі 3-, 4-амінофенілоцтових кислот у складі солей **XII** і **XIII**, що може призводити до потенціювання їх спільної дії

та посилення антикарієсного ефекту цих сполук. Встановлено, що дія всіх вивчених АГФС при аплікаційному способі введення призводить до суттєвого поліпшення біохімічних показників пульпи зубів і гомогенату слизової оболонки порожнини рота щурів, яких утримували на карієсогенному раціоні. Дані визначення активності аланінамінотрансферази вказують на практично повну відсутність гепатотоксичних ефектів для **I-X** в заданому дозуванні (1,36 мг фтору/кг на день) і при аплікаційному способі введення. Результати встановлення характеристик гострої токсичності солей **IV** (ЛД₅₀ = 481,28 мг/кг) і **X** (ЛД₅₀ = 555,05 мг/кг) при пероральному шляху введення дозволяють віднести ці сполуки до помірно токсичних та мало токсичних речовин (**III** і **IV** клас небезпеки, відповідно).

В свою чергу, результати визначення антибактеріальної активності **III-XIII** диско-дифузним методом вказують на високий антибактеріальний ефект АГФС по відношенню до мультирезистентних штамів бактерій. У ряді прикладів виявлено симбатну кореляцію між характеристиками КПЕ і антибактеріальної активності АГФС. Інтенсивність антибактеріального ефекту залежить від природи розчинника, що використовується (метанол, етанол 96 %, вода): найбільш виражений ефект спостерігався для водних розчинів **III-XIII**. На відміну від АГФС, розчини NaF демонструють відсутність антибактеріального ефекту по відношенню до всіх мультирезистентних штамів бактерій.

Висновки. За даними результатів експериментальних досліджень, АГФС, зокрема сполуки **IV**, **X**, **XII** і **XIII** є цікавими об'єктами подальшого поглибленого фармакологічного вивчення як потенційні препарати для лікування та профілактики карієсу та антибактеріальні агенти.

Література

1. Pitts N.B., Zero D.T., Marsh P.D., Ekstrand K., Weintraub J.A., Ramos-Gomez F., Tsakos G., Twetman S., Tagami J., Ismail A. Dental caries // Nat. Rev. Dis. Primers. – 2017. – V. 3. – 17030.
2. Gelmboldt V.O., Kravtsov V.Ch., Fonari M.S. Ammonium hexafluorosilicates: Synthesis, structures, properties, applications // J. Fluorine Chem. – 2019. – V. 221, № 5. – P. 91–102.
3. Шишкін І.О., Нікітін О.В., Гельмбольдт В.О. Ідентифікація амонієвих гексафторосилікатів з використанням хімічних методів аналізу // Одес. мед. журн. – 2023. – № 4. – С. 94–98.
4. Gelmboldt V.O., Anisimov V.Yu., Shyshkin I.O., Fonari M.S., Kravtsov V.Ch. Synthesis, crystal structures, properties and caries prevention efficiency of 2-, 3-, 4-carboxymethylpyridinium hexafluorosilicates // J. Fluorine Chem. – 2018. – V. 205, № 1. – P. 15–21.

5. Gelmboldt V.O., Lytvynchuk I.V., Shyshkin I.O., Khromagina L.N., Kravtsov V.Ch., Fonari M.S. *Bis(2-, 3-, 4-carboxyethylpyridinium) hexafluorosilicates as potential caries prophylactic agents // Arch. Pharm. – 2022. – V. 355, № 7. – 2200074.*
6. Гельмбольдт В.О., Литвинчук І.В., Хромагіна Л.М. Карієспрофілактична ефективність 2-, 3-, 4-амінофенілоцтових кислот гексафторосилікатів // Фарм. журнал. – 2023. – № 5. – С. 84–94.

ARYL AND HETARYL DERIVATIVES OF 3,3'-DIINDOLYLMETHANE AS PROMISING COMPONENTS OF ANTIMICROBIAL DRUGS¹

**Vakula V. M.^{1,3}, Vereshchak V. O.^{1,2}, Tsygankov A. V.^{1,2},
Lyapunova A. M.¹, Malanchuk S. G.⁴, Mishyna M. M.⁵**

¹*Division of Functional Materials Chemistry, State Scientific Institution "Institute for Single Crystals" of NAS of Ukraine, Kharkiv, Ukraine*

²*National Technical University "Kharkiv Polytechnic Institute", Kharkiv, Ukraine*

³*Department of Medical Chemistry of the State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine", Kharkiv, Ukraine*

⁴*Faculty of medicine, V. N. Karazin National University, Kharkiv, Ukraine*

⁵*Department of Microbiology, Virology and Immunology named after Grynyov D. P., Kharkiv National Medical University", Kharkiv, Ukraine*

Resistance to antimicrobial drugs and the emergence of multiresistant bacterial strains is a problem of global importance. Recent studies of 3,3'-diindolylmethane (DIM) and some of its derivatives proved the feasibility of finding new effective inhibitors for the formation of resistant biofilms by pathogenic microorganisms from the ESKAPE group [1]. In addition, information on the effect of bisindole on the synthesis of nucleic acids can become a prerequisite for a wide spectrum of antimicrobial activity of its derivatives [2].

Along with the traditional use of such catalysts as Brønsted or Lewis acids in the synthesis of DIMs, recently green activators have become widespread – graphene oxide, CaO, some enzymes and even milk whey or lemon juice. No less popular are modern methods of activation of chemical processes [3,4].

The purpose of this research is to synthesize several DIM derivatives using two alternative methods: with the participation of tartaric acid as a catalyst under the conditions of convection heating, as well as with the participation of ytterbium triflate and MW-activation (Scheme 1). The structure of the compounds was proved by ¹H and ¹³C NMR spectra, individuality by chromatographic methods. In the ¹H NMR

21.	ОТРИМАННЯ ПОЛІМЕРНИХ ПЛІВОК БІОМЕДИЧНОГО ПРИЗНАЧЕННЯ <i>Тимчук А. Ф.</i>	56
22.	IN SILICO ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ПЛОЩІ ТОПОЛОГІЧНОЇ ПОЛЯРНОЇ ПОВЕРХНІ ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА ЇХ АДСОРБЦІЮ В ОРГАНІЗМІ <i>Юрків В., Мілян І.</i>	57
23.	АМОНІЄВІ ГЕКСАФТОРОСИЛКАТИ: СИНТЕЗ, БУДОВА, ВЛАСТИВОСТІ, ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ПОТЕНЦІАЛ <i>Гельмбольдт В. О., Шишкін І. О., Литвинчук І. В., Нікітін О. В., Богату С. І., Хромагіна Л. М., Фонарь М. С., Кравцов В. Х.</i>	59
24.	ARYL AND HETARYL DERIVATIVES OF 3,3'-DIINDOLYLMETHANE AS PROMISING COMPONENTS OF ANTIMICROBIAL DRUGS <i>Vakula V. M., Vereshchak V. O., Tsygankov A. V., Lyapunova A. M., Malanchuk S. G., Mishyna M. M.</i>	62
25.	ПРОТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ ЛІНІЙНИХ ХАЛЬКОГЕНО-ФУНКЦІОНАЛІЗОВАНИХ ТІАЗОЛОХІНАЗОЛІНІВ <i>Кут Д. Ж., Кут М. М., Онисько М. Ю., Пантьо В. В., Данко Е. М., Булина Т. Б., Газа К. В.</i>	65
26.	A COMBINATION OF L₁-REGULARIZED LOGISTIC REGRESSION AND PHARMACOPHORE SCREENING/DOCKING IN DRUG DISCOVERY AGAINST COVID-19 DISEASE <i>Anokhin D. O., Zakharov A. B., Ivanov V. V., Kovalenko S. M., Kurychenko A. V., Kalugin O. N.</i>	66
27.	ВИКОРИСТАННЯ ПРОГРАМИ SWISSADME ДЛЯ ДОСЛІДЖЕННЯ РЯДУ 4-(2-(7-АЛКІЛ-1,3-ДИМЕТИЛ-2,6-ДІОКСО-2,3,6,7-ТЕТРАГІДРО-1H-ПУРИН-8-ІЛ)ГІДРАЗОНО)-4-ЕНІЛБУТАНОВИХ КИСЛОТ <i>Гладенюк І. А., Івануса І. Б., Коробко Д. Б., Фурка О. Б.</i>	69
28.	ВИЗНАЧЕННЯ ВМІСТУ ПОЛІФЕНОЛЬНИХ СПОЛУК У КАЛИНИ ЗВИЧАЙНОЇ ЛИСТІ <i>Іваницька Ю. В, Вронська Л. В., Кернична І. З., Демид А. Є.</i>	70
29.	ОЦІНКА ФАРМАКОКІНЕТИЧНИХ ПАРАМЕТРІВ РЯДУ 4-(2-(7-АЛКІЛ-1,3-ДИМЕТИЛ-2,6-ДІОКСО-2,3,6,7-ТЕТРАГІДРО-1H-ПУРИН-8-ІЛ)ГІДРАЗОНО) ПЕНТАНОВИХ КИСЛОТ <i>Трушина Н. В., Івануса І. Б., Коробко Д. Б., Яцюк Я. В.</i>	72
30.	ВИКОРИСТАННЯ ПРОГРАМНОГО ПАКЕТУ PASS ДЛЯ ДОСЛІДЖЕННЯ РЯДУ ДІЕТИЛ 4-(2-(7-АЛКІЛ-1,3-ДИМЕТИЛ-2,6-ДІОКСО-2,3,6,7-ТЕТРАГІДРО-1H-ПУРИН-8-ІЛ) ГІДРАЗОНО) ГЕПТАНДІОАТИВ ЯК ПОТЕНЦІЙНИХ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН <i>Сенчишин Ю.-М. Ю., Івануса І. Б., Коробко Д. Б.</i>	73