

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ



**СУЧАСНА ФАРМАЦІЯ:
ІСТОРІЯ, РЕАЛІЇ ТА ПЕРСПЕКТИВИ РОЗВИТКУ**

**Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю,
присвяченої 20-й річниці заснування
Дня фармацевтичного працівника України**

19-20 вересня 2019 р.
м. Харків

У 2 томах
Том 1

**MODERN PHARMACY:
HISTORY, REALITIES AND PROSPECTS OF DEVELOPMENT**

**Proceedings of the scientific-practical conference
with international participation, dedicated to the 20th anniversary
of the founding of the Day of the Pharmaceutical Worker of Ukraine**

September 19-20, 2019
Kharkiv

In two volumes
Volume 1

Харків
НФаУ
2019

Редакційна колегія:

Головний редактор: проф. А. А. Котвіцька

Заступник редактора: проф. В. П. Черних

Відповідальні секретарі: проф. Н. М. Кононенко, доц. І. М. Владимірова

Члени редакційної ради: проф. А. Л. Загайко, Т. А. Романько, В. В. Журенко, Н. І. Голубєва, О. М. Білинська

Регістраційне посвідчення УкрІНТЕІ № 54 від 31.01.2019 р.

С 89 **Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку** : матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України, м. Харків, 19-20 вересня 2019 р. : у 2 т. / редкол. : А. А. Котвіцька та ін. – Харків : НФаУ, 2019. – Т. 1. – 378 с.

Збірник містить матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України «Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку», в яких представлено сучасний стан та актуальні питання розвитку наукових напрямів фармацевтичного сектора галузі охорони здоров'я: конструювання, синтез і модифікація біологічно активних сполук та створення на їх основі лікарських субстанцій; сучасні аспекти розробки та промислового виробництва лікарських, косметичних засобів і добавок дієтичних, госпітальна фармація; біофармацевтичні аспекти створення екстемпоральних лікарських засобів, удосконалення складу і технології алопатичних і гомеопатичних лікарських засобів; сучасний стан та перспективи використання лікарських рослин і розробки фітотерапевтичних засобів; фармацевтичний аналіз, стандартизація та організація виробництва лікарських засобів; фармацевтична та медична біотехнологія, нанотехнології у фармації; організація та економіка у фармації, менеджмент та маркетинг у фармації, фармакоеконіміка на етапах створення, реалізації та застосування лікарських засобів; механізми патологічних процесів та їх фармакологічна корекція; клінічна фармація: від експериментальної розробки лікарських засобів до стандартизації фармацевтичної допомоги; соціальна фармація; фармацевтична освіта в Україні.

Для широкого кола наукових та практичних працівників фармації та медицини.

Редакційна колегія не завжди поділяє погляди авторів статей.

Автори опублікованих матеріалів несуть повну відповідальність за підбір, точність наведених фактів, цитат, економіко-статистичних даних, власних імен та інших відомостей. Матеріали подаються мовою оригіналу.

Editorial board:

Editor in Chief: prof. A. A. Kotvitska

Deputy Editor: prof. V. P. Chernykh

Executive secretaries: prof. N. M. Kononenko, assoc. prof. I. M. Vladymyrova

Members of the Editorial Board: prof. A. L. Zagayko, T. A. Romanko, V. V. Zhurenko, N. I. Golubeva, O. M. Bilynska

Registration Certificate of UkrINTEI № 54 dated January 31, 2019

Modern pharmacy: history, realities and prospects of development: proceedings of the scientific-practical conference with international participation dedicated to the 20th anniversary of the founding of the Day of the Pharmaceutical Worker of Ukraine, Kharkiv, September 19-20, 2019 : in 2 vol. / ed. board. : A. A. Kotvitska et al. – Kharkiv : NUPh, 2019. – Vol. 1. – 378 p.

The collection presents the proceedings of the of scientific-practical conference with international participation dedicated to the 20th anniversary the founding of the Day of the Pharmaceutical Worker of Ukraine “Modern Pharmacy: history, realities and prospects of development”.

The current state and topical issues of development of scientific directions of the pharmaceutical sector of healthcare are presented: design, synthesis and modification of biologically active compounds and the creation of medicinal substances based on them; modern aspects of development and industrial production of medicines, cosmetics and dietary supplements, hospital pharmacy; biopharmaceutical aspects of the creation of extemporaneous drugs, improving the composition and technology of allopathic and homeopathic medicines; current state and prospects of use of medicinal plants and development of herbal medicines; pharmaceutical analysis, standardization and organization of drug production; pharmaceutical and medical biotechnology, nanotechnology in pharmacy; organization and economy in pharmacy, management and marketing in pharmacy, pharmacoeconomics at the stages of creation, sales and administration of medicines; mechanisms of pathological processes and their pharmacological correction; clinical pharmacy: from experimental drug development to standardization of pharmaceutical care; social pharmacy; pharmaceutical education in Ukraine.

For a wide range of scientific and practical workers of pharmacy and medicine.

The editorial board does not always share the views of the articles authors.

The authors of the published materials are solely responsible for the selection, accuracy of the facts, quotations, economic statistics, proper names and other information. The materials are submitted in the original language.

**РОЗЧИННІСТЬ АМОНІЄВИХ ГЕКСАФТОРОСИЛКАТІВ
З ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИМИ КАТІОНАМИ**

Гельмбольдт В.О., Шишкін І.О.

Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Україна

Кафедра фармацевтичної хімії

vgelmboldt@te.net.ua

В останні роки в якості нових потенційних антикарієсних агентів активно вивчаються амонієві гексафторосилкати, у тому числі ті, що включають до свого складу біологічно активні катіони різної будови [1, 2]. Відомо, що найважливішою фізико-хімічною характеристикою ліків є розчинність у воді [3]; оцінка розчинності у воді та органічних розчинниках є обов'язковою процедурою для всіх кандидатів у лікарські засоби. Метою цієї роботи є аналіз відомих експериментальних даних з розчинності гексафторосилкатів з гетероциклічними катіонами у воді і деяких органічних розчинниках з метою встановлення взаємозв'язків між розчинністю і характеристиками будови катіонів.

Об'єктом аналізу були дані з розчинності у воді гексафторосилкатів з катіонами 3,5-дизаміщених похідних 1,2,4-триазолію складу $(\text{LH})_2\text{SiF}_6 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ (8 сполук, R, R' = 3,5-діаміно-, $n = 0$ (**I**), 3-піридин-3-іл-5-(2'-амінофеніл)-, $n = 1$ (**II**), 3-бензофуран-2-іл-5-(2'-аміно-3'-метил-феніл)-, $n = 1$ (**III**), 5-(2'-аміно-5'-хлоро-феніл)-3-фуран-3-іл-, $n = 1$ (**IV**), 3-адамантан-1-іл-5-(2'-аміно-феніл)-, $n = 2$ (**V**), 5-(2'-аміно-3'-метил-феніл)-3-фуран-3-іл-, $n = 1$ (**VI**), 3-тіофен-3-іл-5-(2'-аміно-3'-фторо-феніл)-, $n = 2$ (**VII**), 3-тіофен-2-іл-5-(2'-аміно-3'-фторо-феніл)-, $n = 3$ (**VIII**)), 2-аміно-5-меркапто-1,3,4-тіадіазолію $(\text{LH})_2\text{SiF}_6$ (**IX**), N-цетилпіридинію $(\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{N})_2\text{SiF}_6$ (**X**), заміщених похідних піридинію $(\text{RC}_5\text{H}_4\text{NH})_2\text{SiF}_6$ (12 сполук, R = H (**XI**), 2-CH₃ (**XII**), 4-CH₂OH (**XIII**), 2-, 3-, 4-COOH (**XIV-XVI**), 2-, 3-, 4-CH₂COOH (**XVII-XIX**), 2-, 3-, 4-NH₂ (**XX-XXII**)), $[4\text{-H}_3\text{NHN}(\text{O})\text{CC}_5\text{H}_4\text{NH}]\text{SiF}_6$ (**XXIII**), $(\text{RR}'\text{C}_5\text{H}_3\text{NH})_2\text{SiF}_6$ (7 сполук, R = R' = 2,6-CH₃ (**XXIV**), 2,6-CH₂OH (**XXV**), 2,5-COOH (**XXVI**), 2,6-COOH (**XXVII**), 2,6-NH₂ (**XXVIII**), R = 2-C₂H₅, R' = 4-C(S)NH₂ (**XXIX**), R = 2-C₃H₇, R' = 4-C(S)NH₂ (**XXX**)), $(2\text{-Br-6-CH}_3\text{C}_5\text{H}_3\text{NH})_2\text{SiF}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (**XXXI**), $[2\text{-CH}_3\text{-3-OH-4,5-(HOCH}_2\text{)C}_3\text{HNH}]_2\text{SiF}_6$ (**XXXII**), октенідину $(\text{C}_{36}\text{H}_{62}\text{N}_4)\text{SiF}_6$ (**XXXIII**), 2,2'-, 4,4'-дипіридинію $(2,2'\text{-DipyH}_2)\text{SiF}_6$ (**XXXIV**), $(4,4'\text{-DipyH}_2)\text{SiF}_6$ (**XXXV**), 2-аміно-4,6-дигідроксипіримідинію $[2\text{-NH}_2\text{-4,6-(OH)}_2\text{C}_4\text{HN}_2\text{H}]_2\text{SiF}_6$ (**XXXVI**), бензімідазолію та 2-амінобензімідазолію $(\text{LH})_2\text{SiF}_6$ (**XXXVII**, **XXXVIII**).

Як було показано [1, 2], для гексафторосилкатів з гетероциклічними катіонами складу $(\text{LH})_2\text{SiF}_6$ має місце кореляція між значеннями розчинності солей C (мол. %) та параметром h :

$$h = n/d(\text{D}\cdots\text{A})_{\text{av.}} \quad (1)$$

де n – число сильних і середніх Н-зв'язків ($\text{D}\cdots\text{A} \leq 3.2 \text{ \AA}$ [2]), $d(\text{D}\cdots\text{A})_{\text{av.}}$ – середня відстань донор-акцептор в структурі комплексу. Наприклад, розчинність солей піридинію варіюється в широких межах, від 11,60 мол. % для **XII** до 0,06 мол. % для **XXVIII**, причому зв'язок величин C і h має антибатний характер: збільшення значення h , що відображає зростання числа і міцності Н-зв'язків, призводить до експоненціального зменшення розчинності відповідних гексафторосилкатів (рис. 1). В свою чергу, найнижче значення розчинності в ряду структурно вивчених комплексів, похідного піримідинію **XXXVI** (0,002 мол. %) цілком прогнозовано, оскільки саме ця сполука максимально стабілізована ефектами Н-зв'язків. У структурі **XXXVI** реалізуються 8 Н-зв'язків типу $\text{NH}\cdots\text{F}$, $\text{NH}\cdots\text{O}$ та контакт $\text{CH}\cdots\text{F}$ ($\text{D}\cdots\text{A} \leq 3.2 \text{ \AA}$), що забезпечує максимальне значення параметру h (3,0).

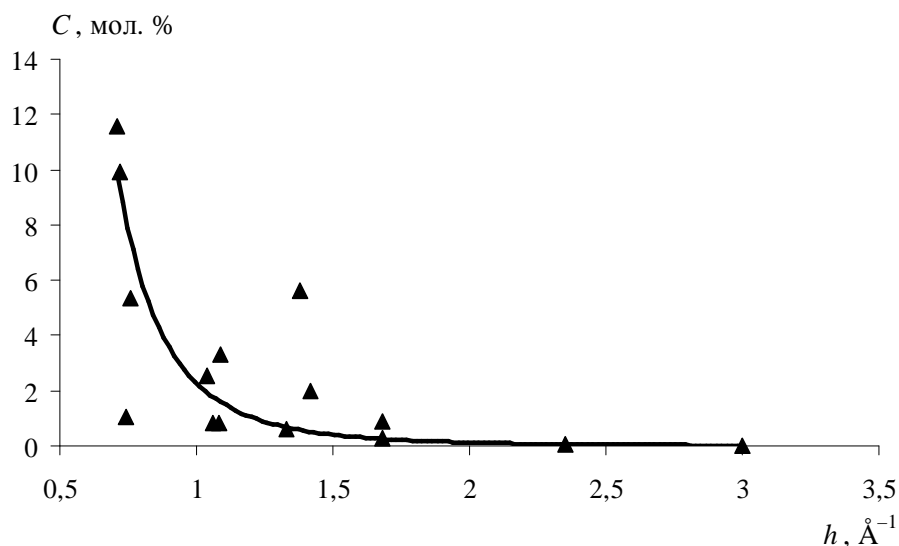


Рис. 1. Взаємозв'язок розчинності солей C у воді і параметру h .

Відзначимо, що факт істотних відмінностей в розчинності ізомерних комплексів **XXXIV** і **XXXV** (10,58, 0,36 мол. % відповідно) не може бути пояснений в рамках уявлень [1, 2] (солі ізомерних діпіридинієвих катіонів мають однакове значення параметру $h = 0,37$).

Низька розчинність комплексу октенідину **XXXIII** (0,0034 мол. %) може відобразити домінування ліпофільної складової в структурі дікатіону октенідину (24 ліпофільних фрагментів (ЛФ) – групи $-\text{CH}_3$, $=\text{CH}_2$, $\equiv\text{CH}$, 4 гідрофільних фрагментів (ГФ) – групи $=\text{NH}$, $=\text{N}^+$, ЛФ/ГФ = 6). Дуже низька розчинність гідратних форм солей **II-VIII** ($\leq 0,0002$ мол. %) може бути пов'язана з домінуванням ліпофільного вкладу в ГФ/ЛФ баланс відповідних гетероциклічних катіонів, а також несподіваним на перший погляд зменшенням гідрофільності гідратних форм солей внаслідок включення молекул води в системах Н-зв'язків (зростання величин h).

Для гексафторосилікатів похідних піридинію **XIII**, **XVII-XIX**, піримідинію **XXXVI**, октенідину **XXXIII** визначена також розчинність в метанолі, етанолі, ДМСО, і проведено порівняння розчинності солей в ряду розчинників H_2O , CH_3OH , $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$, $(\text{CH}_3)_2\text{SO}$ (тест «розчинність» відповідно рекомендацій ДФУ). Як випливає з отриманих даних, солі 2-, 3-, 4-карбоксиметилпіридинію **XVII-XIX** і 4-гідроксиметилпіридинію **XIII** дуже легко розчинні у воді, розчинні в ДМСО та малорозчинні в метанолі та етанолі. Соль октенідину **XXXIII** мало розчинна у воді, легко розчинна в метанолі, розчинна в етанолі, дуже малорозчинна в ДМСО. Соль 2-аміно-4,6-дигідроксипіримідинію **XXXVI** малорозчинна у воді та дуже малорозчинна в органічних розчинниках. Слід визнати, що для аналізу тенденцій в зміні розчинності амонієвих гексафторосилікатів в розчинниках різної природи необхідна більша кількість експериментальних даних.

Список літератури

1. Гельмбольдт В.О., Анісімов В.Ю. // Фарм. журнал. – 2018. – № 5-6. – С. 48-69.
2. Gelmboldt V.O., Kravtsov V.Ch., Fonari M.S. // J. Fluorine Chem. – 2019. – V. 221, № 5. – P. 91-102.
3. Jouyban Abolghasem. Handbook of solubility data for pharmaceuticals. – Boca Raton: CRS Press, 2010. – 538 p.