

СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК

УДК 615.1:546.284'161-32:547.82

DOI: 10.32352/0367-3057.2.21.02

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

І. В. ЛИТВИНЧУК (<https://orcid.org/0000-0002-8523-5436>)

Одеський національний медичний університет

АМОНІЄВІ ГЕКСАФТОРОСИЛКАТИ ЯК ПОТЕНЦІЙНІ АНТИКАРІЄСНІ АГЕНТИ: ПРОБЛЕМА ВИБОРУ КАТІОНА

Ключові слова: карієс, амонієві гексафторосилкати, Н-зв'язки, фізико-хімічні властивості, біологічна активність

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

I. V. LYTVYNCHUK (<https://orcid.org/0000-0002-8523-5436>)

Odesa National Medical University

AMMONIUM HEXAFLUOROSILICATES AS POTENTIAL ANTI-CARIES AGENTS: THE PROBLEM OF CATION SELECTION

Key words: caries, ammonium hexafluorosilicates, H-bonds, physicochemical properties, biological activity

Карієс зубів є однією з важливих соціально-значущих проблем охорони здоров'я як у промислово розвинених, так і в країнах, що розвиваються [1]. У зв'язку з цим дослідження, які орієнтовані на пошук нових ефективних антикарієсних агентів, належать до пріоритетних напрямів фармації. У сучасному арсеналі засобів лікування і профілактики карієсу важливе місце займають фторидні препарати [2], ефективність і безпеку застосування яких доведено багаторічним практичним досвідом, результатами рандомізованих клінічних досліджень і мета-аналізу [3]. Останніми роками як нових потенційних антикарієсних агентів активно вивчають амонію гексафторосилкат (АГФС) та амонію гексафторосилкати з біологічно активними катіонами (АГБАК) [4–6], які мають певні переваги порівняно з традиційними препаратами на основі простих неорганічних фторидів. Зокрема, важливою специфічною особливістю застосування АГФС є його здатність забезпечувати пролонговану оклюзію тубул дентину осадам фториду кальцію [6]: процес оклюзії каталізується розчинною формою кремнію діоксиду – одного з продуктів гідролізу АГФС у середовищі слини. У свою чергу, АГБАК, що зберігають зазначену перевагу АГФС, цікаві завдяки додатковій можливості використання фармакологічного потенціалу амонійного катіона для посилення антикарієсного ефекту гексафторосилкатного аніона. Раціональний пошук нових АГБАК як потенційних антикарієсних агентів можливий за умови розуміння факторів, що визначають фізико-хімічні властивості і біологічну активність цих сполук. Такими факторами є природа амонійного катіона і особливості взаємодій у системі «катіон–аніон». Мета цієї оглядової публікації – аналіз ефектів впливу амонійного катіона на фізико-хімічні властивості і біологічну активність амонієвих гексафторосилкатів у контексті їх потенційного використання як фармацевтичних агентів.

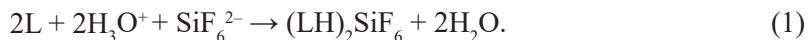
Матеріали та методи дослідження

Об'єктами дослідження слугували джерела літератури на паперових та електронних носіях щодо фізико-хімічних властивостей та біологічної активності амонієвих гексафторосилкатів як потенційних антикарієсних агентів. Використано бібліосемантичний метод та контент-аналіз.

Результати дослідження та обговорення

Фактори стабілізації амонію гексафторосилікатів

Запобігаючи обговоренню проблеми впливу природи зовнішньосферного катіона на властивості АГБАК, коротко зупинимося на факторах, які контролюють утворення і стабілізацію АГБАК. Відомо [4, 5], що загальний метод синтезу амонієвих гексафторосилікатів зводиться до кислотно-основної взаємодії кремнефтороводневої кислоти (КФК) з органічною основою (L) за схемою:



КФК у водних розчинах – сильна двухосновна кислота, яка не поступається за силою сульфатній кислоті (перша константа дисоціації КФК $pK_a = 4,0$) [7]. У зв'язку з цим, можливість реалізації схеми (1), що супроводжується повним перенесенням протона з утворенням катіона LH^+ , в першому наближенні може лімітуватися лише низькою основністю L. Судячи з даних [5], нижня межа значення основності амінів $pK_a L$, при якому здійснюється взаємодія (1) і вдається препаративно виділити сіль $(LH)_2SiF_6$, близька до величини $-0,29$ ($L = 2-NO_2C_6H_4NH_2$).

Важливо відзначити, що на відміну від гексафторосилікатів металів M_2SiF_6 , амонієві солі $(LH)_2SiF_6$ належать до типових супрамолекулярних сполук [8]. Специфіка будови супрамолекулярних комплексів полягає в наступному: структури солей типу $(LH)_2SiF_6$ формуються як на основі електростатичних кулоновських та вандер-ваальсових взаємодій, так і за участі міжіонних Н-зв'язків. Судячи з ряду зміни Н-акцепторної здатності фтороаніонів [9]:



аніон SiF_6^{2-} як Н-акцептор поступається лише фторид-аніону. Відповідно, за даними РСА [5], в структурах $(LH)_2SiF_6$ реалізуються переважно сильні і середні Н-зв'язки $NH \cdots F$ (відстані $N \cdots F \leq 3,2 \text{ \AA}$ [9]), що априорі може вказувати на істотний внесок міжіонних Н-взаємодій $NH \cdots F$ в загальну енергію стабілізації амонієвих гексафторосилікатів [10]. Як наслідок, цілком очікуваними виявляються прояви впливу ефектів Н-зв'язків $NH \cdots F$ на структурні характеристики та властивості амонієвих гексафторосилікатів [5]. При цьому впливом поляризуючого ефекту катіона на стабільність гексафторосилікатів можна, очевидно, знехтувати: ефективні розміри амонієвих катіонів досить великі для того, щоб спричинити помітні деформації високосиметричного аніона SiF_6^{2-} (O_h -симетрія для ізольованого стану в газовій фазі).

Розчинність у воді

Розчинність у воді (РВ) – найважливіша макроскопічна характеристика лікарських препаратів; визначення РВ є обов'язковою процедурою для всіх кандидатів в ліки [11]. У ході досліджень РВ АГБАК було встановлено нетривіальний характер поведінки цієї групи комплексів. На відміну від звичайних органічних сполук, наявність у складі яких гідрофільних груп (потенційних донорів та/або акцепторів Н-зв'язків) сприяє розчинності, в разі АГБАК ситуація має протилежний характер. Було показано [5], що РВ (С, мол. %) АГБАК із піридинієвими і спорідненими гетероциклічними катіонами антибатно корелює із параметром h :

$$h = n/d(D \cdots A)_{cp}, \quad (3)$$

де n – число сильних та середніх Н-зв'язків, $d(D \cdots A)_{cp}$ – середня відстань «донор – акцептор» в структурі солі (рис. 1).

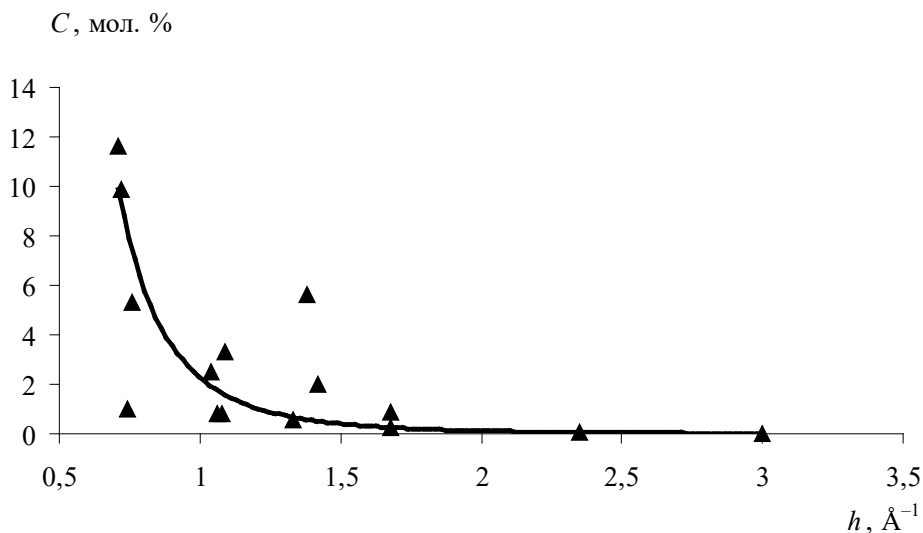


Рис. 1. Взаємозв'язок значень розчинності C амонієвих гексафторосилікатів та параметра h

Як випливає з рис. 1, збільшення числа та міцності Н-зв'язків, що реалізуються в структурах гексафторосилікатів (зростання значень h), призводить до експоненціального зменшення РВ солей.

Наступним кроком на шляху з'ясування факторів, що визначають РВ АГБАК, стала побудова адекватних 2D QSPR моделей для опису і прогнозу РВ цих сполук [12]. Відзначимо, що відомо лише дві роботи, присвячені вивченню РВ органічних солей – іонних рідин [13] і солей бензиламонію [14], із використанням методу QSPR, проте будь-які висновки про роль Н-зв'язків в таких системах зроблено не було.

Модель QSPR M1 була побудована з використанням навчальної вибірки, що складається з 55 АГБАК із катіонами різних типів. Модель M1 характеризується досить високими статистичними показниками і добре апроксимує експериментальні величини параметра розчинності навчальної вибірки (рис. 2).

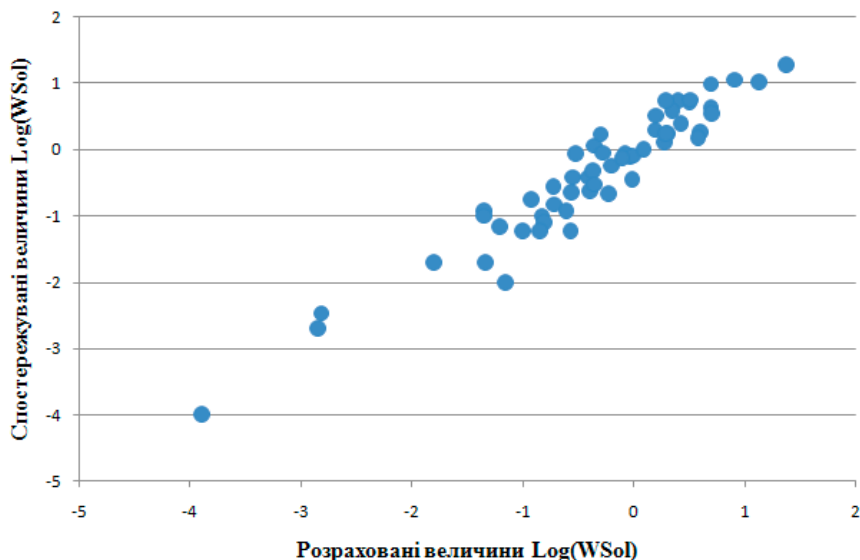


Рис. 2. Взаємозв'язок прогнозованих і фактичних значень Log(PB) для амонієвих гексафторосилікатів у рамках моделі M1

Проведений в [12] аналіз впливу різних фізико-хімічних факторів на РВ солей для «навчальної» моделі QSPR M1 показав (рис. 3), що найбільший внесок дають Dragon's топологічні індекси (39%), які характеризують ступінь розгалуженості структури катіона. На другому місці (27%) цілком очікувано виявляються електростатичні ефекти, на третьому – ван-дер-ваальсові взаємодії (19%). Внесок Н-зв'язків (10%) не настільки істотний, як передбачалося [5], але цілком помітний, чого не можна сказати про ліпофільність – тільки 3%.

Деталізація обліку впливу Н-зв'язків на РВ гексафторосилікатів дала змогу виявити структурні фрагменти катіонів, що дають негативний внесок в розчинність. Як випливає з даних [5], функціональні групи в піридинієвих і анілінієвих катіонах, здатні до утворення міцних Н-зв'язків, зокрема $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{COOH}$, $-\text{OH}$, негативно впливають на розчинність.



Рис. 3. Оцінка відносного впливу різних чинників на розчинність у воді амонієвих гексафторосилікатів

Аналогічний гідрофобний ефект проявляють і гетероциклічні катіони, що містять два або три атоми Нітрогену в циклі: катіони піримідинію, 1,2,4-триазолію, 1,3,4-тіадіазолію, бензімідазолію. В цілому, результати розрахунків [12] і якісних спостережень [5] узгоджуються між собою: реалізація в структурах АГБАК, поряд із Н-зв'язками $\text{NH}\cdots\text{F}$, додаткових міжіонних взаємодій $\text{OH}\cdots\text{F}$, $\text{CH}\cdots\text{F}$, $\text{CH}\cdots\text{O}$ призводить до зниження РВ відповідних солей. Інтегральний диференціюючий вплив амонійного катіона, що включає внесок ефекту Н-зв'язків, на РВ солей виявляється досить значним (рис. 1). Зокрема, значення розчинності солей піридинію $(2\text{-CH}_3\text{C}_5\text{H}_3\text{NH})_2\text{SiF}_6$ ($C = 11,6$ мол. %) і $[2,6\text{-(H}_2\text{N)}_2\text{C}_5\text{H}_3\text{NH}]_2\text{SiF}_6$ ($C = 0,06$ мол. %) відрізняються більше, ніж на порядок [5]. До ще більш драматичного результату призводить ефект Н-зв'язків у разі комплексу 2-аміно-4,6-дигідроксипіримідинію $[2\text{-NH}_2\text{-4,6-(OH)}_2\text{C}_4\text{HN}_2\text{H}]_2\text{SiF}_6$ (стабілізований 20 Н-зв'язками $\text{NH}\cdots\text{F}$, $\text{NH}\cdots\text{O}$, $\text{CH}\cdots\text{F}$), розчинність якого $C = 0,002$ мол. % [5]. Вказана сіль характеризується також надзвичайно низькою розчинністю у неводних розчинниках – метанолі, етанолі (96%) та диметилсульфоксиді [15].

Відзначимо, що QSPR M1 модель, яку було використано для оцінювання впливу різних факторів на РВ, не має прогностичних можливостей. Для цілей віртуального скринінгу РВ у рядках споріднених амонієвих гексафторосилікатів було побудовано QSPR M2 модель зі задовільною прогнозуючою здатністю, що відображає графік взаємозв'язку прогнозованих і спостережуваних значень Log(PB) для тестової вибірки (коефіцієнт детермінації $R^2_{\text{test}} = 0,72$, рис. 4). Причому, всі прогнозовані значення РВ знаходяться в області застосовності моделі M2.

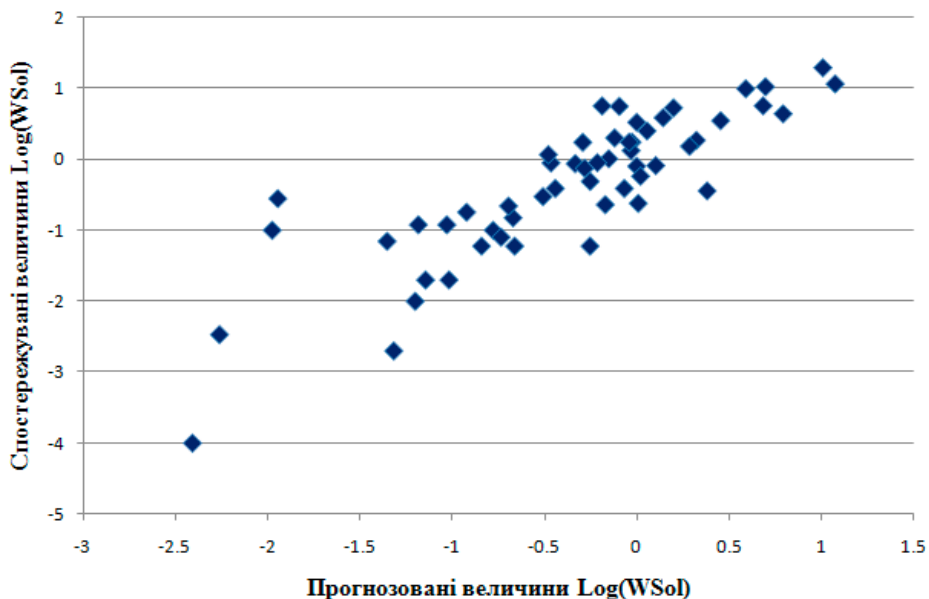
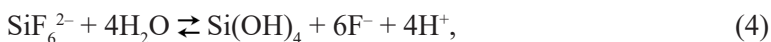


Рис. 4. Взаємозв'язок прогнозованих і спостережуваних значень Log(PB) для амонієвих гексафторосилікатів у рамках моделі M2

Таким чином, подані вище результати дають змогу достовірно прогнозувати тенденції в зміні РВ гексафторосилікатів залежно від природи зовнішньосферного амонійного катіона. Дані по РВ можуть бути несуперечливо інтерпретовані з урахуванням істотного внеску ефектів Н-зв'язків у визначення РВ солей зазначеного типу, причому виявлені кореляції «будова катіона – розчинність» можуть бути використані для спрямованого синтезу АГБАК із заданим інтервалом значень РВ.

Гідроліз

Гідролітична нестійкість гексафторосилікатів є важливою передумовою використання АГФС и АГБАК як карієспрофілактичних агентів. Відомо [5, 16, 17], що гідроліз амонієвих гексафторосилікатів описується схемами:



Зміщення рівноваги (4) праворуч супроводжується вивільненням фторид-іонів, які з катіонами Ca^{2+} утворюють осад кальцію фториду:



Останній забезпечує оклюзію тубул дентину, причому, як зазначалося в [18], кислий характер досліджуваних розчинів АГФС різної концентрації (рН 2,2–3,4, як результат гідролізу солі за аніоном (4) і катіоном (5)) призводить до травлення поверхні дентину і її покриття стабільним шаром осаду CaF_2 .

На основі наведених в табл. 1 даних, ступінь гідролізу α амонієвих гексафторосилікатів у розведених водних розчинах (які моделюють поведінку АГБАК в середовищі слини) стабільно високий, в окремих випадках близький до кількісних значень і суттєво не залежить від природи катіона. Однак відомо [4, 5, 10, 17], що в структурах АГБАК включення Н-донорних центрів амонійного катіона в міцні міжйонні Н-зв'язки з атомами фтору аніона SiF_6^{2-} призводить до помітного перерозподілу довжини зв'язків Si–F. В структурних фрагментах X–H \cdots F–Si (X = N, O) посилення взаємодії X–H \cdots F супроводжується, як правило, подовженням (ослабленням) зв'язків Si–F, що може стимулювати процес гідролізу аніона (4) із розривом зв'язків Si–F. Тобто, ефекти Н-зв'язків, що пов'язані з будовою амонійного катіона, можуть опосередковано впливати на розвиток процесів гідролізу у водних розчинах АГБАК.

Т а б л и ц я 1

**Ступінь гідролізу амонієвих гексафторосилікатів
у $1 \cdot 10^{-4}$ М водних розчинах**

Комплекс	α , %	Література
$(\text{NH}_4)_2\text{SiF}_6$	95,6	[19]
$(3\text{-HOCH}_2\text{C}_5\text{H}_4\text{NH})_2\text{SiF}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$	91,6	[20]
$(4\text{-HOCH}_2\text{C}_5\text{H}_4\text{NH})_2\text{SiF}_6$	87,3	[21]
$[2\text{-HO(O)CC}_5\text{H}_4\text{NH}]_2\text{SiF}_6$	89,0	[19]
$[3\text{-HO(O)CC}_5\text{H}_4\text{NH}]_2\text{SiF}_6$	99,8	[19]
$[4\text{-HO(O)CC}_5\text{H}_4\text{NH}]_2\text{SiF}_6$	95,4	[19]
$[2\text{-HO(O)CCH}_2\text{C}_5\text{H}_4\text{NH}]_2\text{SiF}_6$	80,5	[22]
$[3\text{-HO(O)CCH}_2\text{C}_5\text{H}_4\text{NH}]_2\text{SiF}_6$	88,5	[22]
$[4\text{-HO(O)CCH}_2\text{C}_5\text{H}_4\text{NH}]_2\text{SiF}_6$	85,3	[22]
$[2,6\text{-(HOCH}_2)_2\text{C}_5\text{H}_3\text{NH}]_2\text{SiF}_6$	96,7	[5]
$[2\text{-CH}_3\text{-3-OH-4,5-(HOCH}_2)_2\text{C}_5\text{H}_3\text{NH}]_2\text{SiF}_6$	98,0	[5]
$(2\text{-Br-6-CH}_3\text{C}_5\text{H}_3\text{NH})_2\text{SiF}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$	93,5	[5]

Термічна стабільність

Термічна стабільність (ТС) – важлива фізико-хімічна характеристика ліків; ТС тісно пов'язана з терміном і умовами зберігання фармацевтичних субстанцій [23], відомості про ТС необхідно враховувати під час здійснення газохроматографічного аналізу ліків.

Для вивчення ТС ліків зазвичай використовують диференційно-скануючу калориметрію і термогравіметричний аналіз (ТГА) [24]; у разі ТГА оцінювання ТС проводять за температурою початку термолізу, за якої спостерігається зменшення маси досліджуваної речовини.

Як показано в [25], температури початку термолізу t_0 (°C) у ряду АГБАК із піридинієвими катіонами симбатно корелюють з величинами параметра h (3) (табл. 2, рис. 5): ТС комплексів цілком прогнозовано збільшується зі зростанням числа стабілізуючих сполуки міжйонних Н-зв'язків. При цьому дані табл. 2 вказують на відсутність очікуваного зі загальних міркувань взаємозв'язку між величинами t_0 і константами основності pK_a піридинів.

Температура початку термолізу гексафторосилікатів піридинію, значення параметра h і показники основності піридинів

Комплекс	$t_0, ^\circ\text{C}$	$h, \text{\AA}^{-1}$	$pK_a L$ [26]	Література
$(2\text{-CH}_3\text{C}_5\text{H}_4\text{NH})_2\text{SiF}_6$	140	0,71	5,96	[25]
$[2,6\text{-(CH}_3)_2\text{C}_5\text{H}_3\text{NH}]_2\text{SiF}_6$	130	0,72	6,47	[25]
$[2\text{-HO(O)CC}_5\text{H}_4\text{NH}]_2\text{SiF}_6$	145	0,76	1,04	[25]
$[3\text{-HO(O)CC}_5\text{H}_4\text{NH}]_2\text{SiF}_6$	175	1,09	2,05	[25]
$[4\text{-HO(O)CC}_5\text{H}_4\text{NH}]_2\text{SiF}_6$	185	1,08	1,75	[25]
$[4\text{-H}_3\text{NHN(O)CC}_5\text{H}_4\text{NH}]\text{SiF}_6$	185	1,80	1,82	[25]
$(2\text{-H}_2\text{NC}_5\text{H}_4\text{NH})_2\text{SiF}_6$	170	1,38	6,86	[25]
$[2,6\text{-(H}_2\text{N)}_2\text{C}_5\text{H}_3\text{NH}]_2\text{SiF}_6$	230	2,35	6,48	[25]

Відзначимо, що в окремих випадках вплив міжйонних Н-зв'язків на ТС амонієвих гексафторосилікатів виявляється безпрецедентно значним. Так, певні точки топлення (т. топл.) сполук $(\text{C}_7\text{H}_{13}\text{N}_2)_2\text{SiF}_6$ ($\text{C}_7\text{H}_{13}\text{N}_2^+$ = 1-метил-3-пропілімідазолій-катион) [27] і $(\text{Pfomi})_2\text{SiF}_6$ (Pfomi^+ = 2-(1Н,1Н,2Н,2Н- перфлуороктилтіо)-1-метилімідазол катион) [28], для яких з урахуванням будови катіонів очікувалися властивості йонних рідин (т. топл. < 100 °С) [29], виявляються аномально високими. Відповідні значення становлять 210 °С та 171 °С, що було пояснено реалізацією в структурах солей міцних міжйонних Н-зв'язків $\text{CH}\cdots\text{F}$ ($\text{H}\cdots\text{F}$ 1.94–2.42 Å) и $\text{NH}\cdots\text{F}$ ($\text{H}\cdots\text{F}$ 1.905(16) Å). Аналогічна ситуація реалізується у разі високоплавкої сполуки $(\text{C}_5\text{H}_9\text{N}_2)_2\text{SiF}_6$ ($\text{C}_5\text{H}_9\text{N}_2^+$ = 1,3-диметил-1Н-імідазолій-катион) [30] (т. топл. 277 °С), структура якої стабілізована чотирма короткими контактами $\text{CH}\cdots\text{F}$ ($\text{H}\cdots\text{F}$ 2.164(19), 2.26(2) Å).

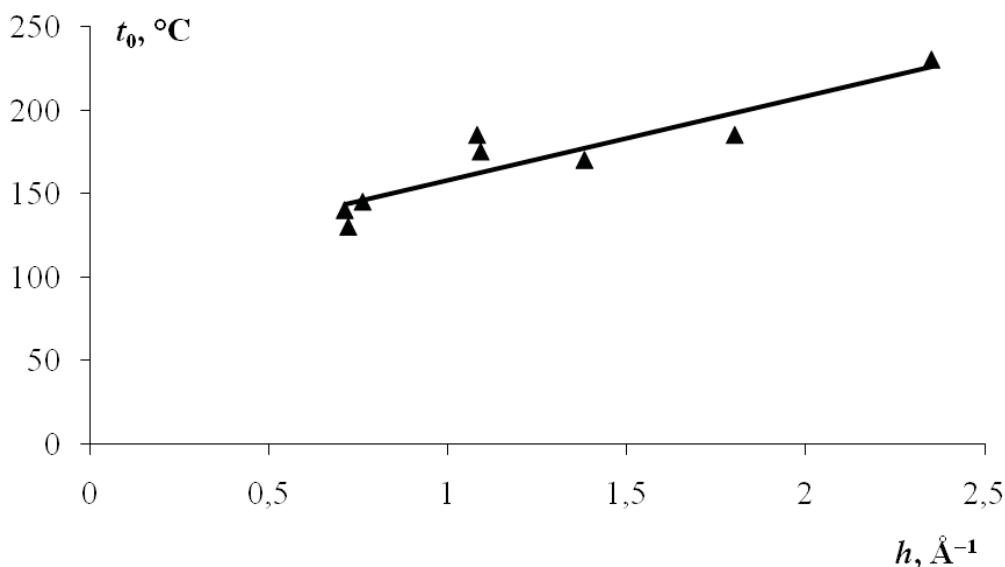


Рис. 5. Взаємозв'язок температури початку термолізу t_0 і параметра h гексафторосилікатів піридинію

Біологічна активність

Дослідження АГБАК як перспективних антикарієсних агентів було стимульовано роботами [31, 32], автори яких в експерименті показали суттєве збільшення гіпосенситивної дії при переході від АГФС до солі складу $(\text{ГлН})_2\text{SiF}_6$ (Гл = глутамінова кислота). При цьому дані мікробіологічного дослідження [32] вказують на бактеріостатичну активність $(\text{ГлН})_2\text{SiF}_6$ по відношенню до поширеної мікрофлори ротової порожнини. Згідно з результатами систематичного вивчення карієспрофілактичної ефективності (КПЕ) ряду АГБАК із катіонами різних типів [4, 19, 22, 33] при використанні як референс-препаратів натрію фториду і АГФС, в цілому спостерігається така загальна тенденція:

$$\text{КПЕ}_{\text{АГБАК}} \geq \text{КПЕ}_{\text{АГФС}} > \text{КПЕ}_{\text{NaF}} \quad (7)$$

Права частина нерівності (7) відображає відмінності у динаміці процесу утворення осаду CaF_2 при використанні сполук АГФС та NaF, а ліва може вказувати на певний внесок фармакологічних ефектів амонієвого катіона в антикарієсну дію гексафторосилікату. В окремих випадках вплив катіона на КПЕ гексафторосилікатів може бути досить значним. Наприклад, подані на рис. 6 результати визначення КПЕ в ряду сполук NaF, АГФС, $(\text{L}^{1-3}\text{H})_2\text{SiF}_6$ ($\text{L}^{1-3} = 2-, 3-, 4\text{-НООССН}_2\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$) [22] свідчать, що для солі 4-заміщеного катіона піридинію значення КПЕ (45,5%) перевищує аналогічні показники для NaF (9,1%) та АГФС (27,7%) у 5 і 2 рази відповідно.

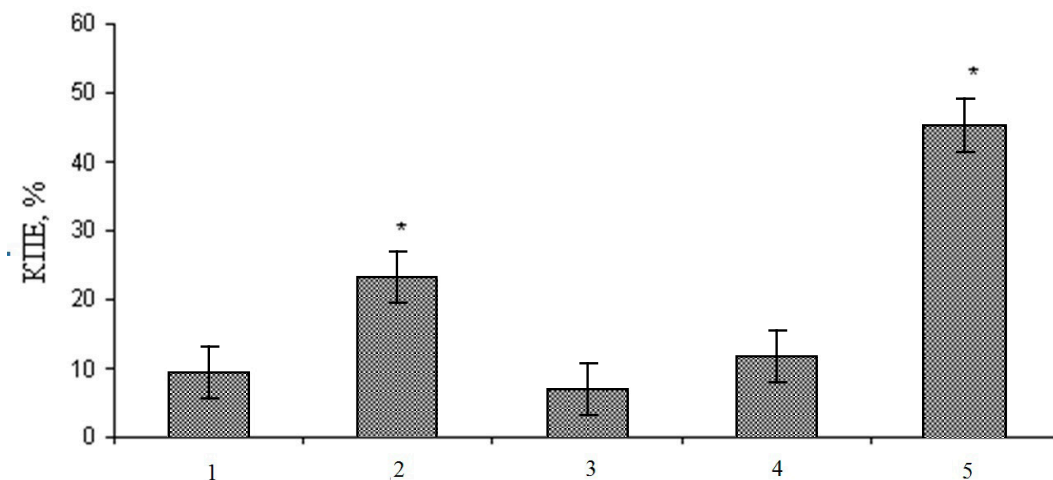


Рис. 6. Карієспрофілактична ефективність дії фторвмісних сполук:

1 – NaF; 2 – АГФС; 3 – $(\text{L}^1\text{H})_2\text{SiF}_6$; $(\text{L}^2\text{H})_2\text{SiF}_6$; 4 – $(\text{L}^2\text{H})_2\text{SiF}_6$;
5 – $(\text{L}^3\text{H})_2\text{SiF}_6$

Примітка: * – $p < 0,05$ порівняно з групою 1.

Цікаво відзначити, що за даними PASS-прогнозу для похідних піридину L^{1-3} висока ймовірність прояву протизапальної активності [34] – важливого фактора у протоколах лікування та профілактики карієсу і хвороб пародонта. Для 4-заміщеного ізомера L^3 вона є максимальною, що, на думку авторів [22], могло опосередковано призводити до суттєвої антикарієсної дії сполуки $(\text{L}^3\text{H})_2\text{SiF}_6$. Однак спроба оцінити в експерименті протизапальну активність сполук $(\text{L}^{1-3}\text{H})_2\text{SiF}_6$ на каррагінановій моделі запалення [35] не призвела до виявлення зазначеного виду активності, тому для пояснення встановлених відмінностей у величинах КПЕ слід застосовува-

ти інші фактори. Зазначимо, що в ряду аналогічних амонієвих гексафторосилікатів $(L^{4-6}H)_2SiF_6$ ($L^{4-6} = 2-, 3-, 4-NOOCC_5H_4N$) [33] максимальну КПЕ також виявляє сіль 4-заміщеного ізомеру L^6 , однак відмінності в антикарієсній активності цих сполук і референс-препаратів не настільки значні. Так, КПЕ солі $(L^6H)_2SiF_6$ перевищує аналогічний показник для NaF у 1,9 раза. Судячи з оцінок методом PASS-прогнозу [19], для ізомерних піридинкарбонових кислот L^{4-6} очікується висока ймовірність прояву активності стимуляції слиновиділення [36], і сполуки $(L^{4-6}H)_2SiF_6$ можуть слугувати джерелами підвищення саливації при профілактиці стоматологічних захворювань.

У вищенаведених прикладах підвищена порівняно з АГФС антикарієсна активність АГБАК пояснювалася можливим впливом фармакологічних ефектів катіона, виявлених віртуальним скринінгом без будь-якого прямого експериментального підтвердження. Виняток становить сіль складу $(C_{21}H_{38}N)_2SiF_6$ ($C_{21}H_{38}N^+$ = катіон цетилпіридинію) [19] із суттєвою бактерицидною активністю катіона [37], для якої широкий спектр антимікробної дії встановлено мікробіологічним дослідженням [38]. Однак, при цьому значення КПЕ зразків $(C_{21}H_{38}N)_2SiF_6$ і АГФС близькі [19], тому вплив ефекту катіона на антикарієсну активність солі цетилпіридинію не підтверджено. Аналогічна ситуація складається у разі гексафторосилікату октенідину $(C_{36}H_{62}N_4)SiF_6$ [39], прототип якого октенідину дигідрохлорид є широко використовуваним антисептиком [40]. За даними [39], величини КПЕ сполук $(C_{36}H_{62}N_4)SiF_6$ і АГФС практично співпадають (36,4%) та перевищують відповідне значення для NaF у 1,7 раза (рис. 7).

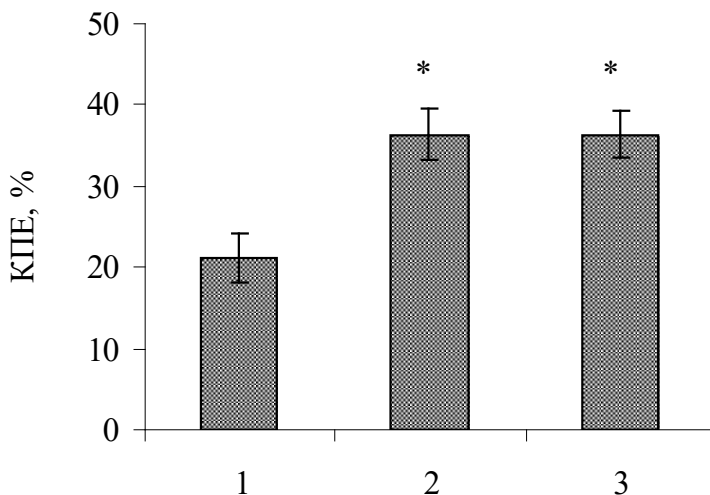


Рис. 7. Карієспрофілактична ефективність дії фторвмісних сполук:

1 – NaF; 2 – АГФС; 3 – $(C_{36}H_{62}N_4)SiF_6$

Примітка: * – $p < 0,05$ порівняно з групою 1.

Водночас сіль $(C_{36}H_{62}N_4)SiF_6$ має помітно більш істотну пародонтопротекторну ефективністю (ППЕ, 54,7%) порівняно з NaF і АГФС (рис. 8), що може бути результатом вкладу бактерицидного ефекту катіона.

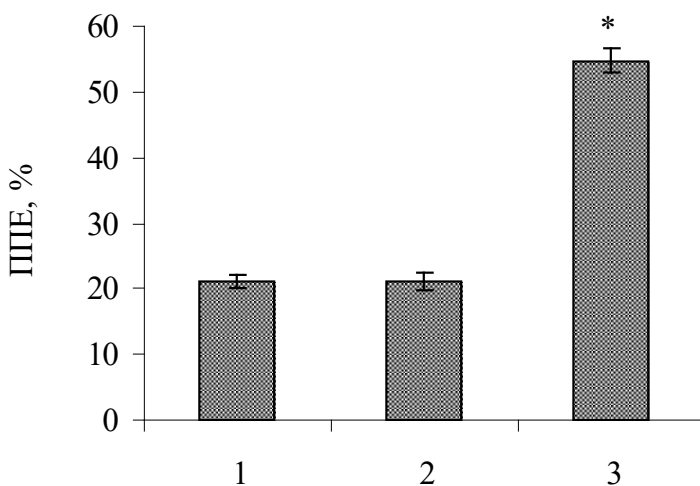


Рис. 8. Пародонтопротекторна ефективність дії фторвмісних сполук:

1 – NaF; 2 – АГФС; 3 – (C₃₆H₆₂N₄)SiF₆

Примітка: * – $p < 0,05$ порівняно з групою 1.

Неважко бачити, що спроби виявлення очікуваного взаємозв'язку між антикарієсною активністю АГБАК і фармакологічною дією амонійного катіона призводять до неоднозначних результатів. З одного боку, багато вивчених АГБАК демонструють вищі величини КПЕ порівняно з NaF і АГФС, що не може бути пов'язано з фізико-хімічними ефектами катіона. Зокрема, фактори розчинності і гідролізу солей можна виключити з урахуванням низької концентрації амонієвих гексафторосилікатів у складі використовуваних в експериментах на тваринах мукоза-адгезивних гелів [4, 19, 22, 33, 39]. Водночас віднесення високої антикарієсної дії АГБАК до якогось одного певного виду фармакологічної активності катіона виявляється малопродуктивним, що, очевидно, пов'язано з більш складним механізмом впливу біологічної активності катіона на КПЕ солей. Ілюстрацією може бути сіль 2-аміно-4,6-дигідроксипіримідинію складу [2-NH₂-4,6-(OH)₂C₄HN₂H]₂SiF₆ [5] із високим значенням КПЕ (45,5%), для катіона якої метод PASS-прогнозу не виявляє будь-яких значущих в контексті карієспрофілактики типів фармакологічної активності.

Висновки

1. Амонієві гексафторосилікати мають супрамолекулярну будову за рахунок міцних міжіонних Н-зв'язків NH⁺...F⁻.

2. Розчинність у воді та термічна стабільність амонієвих гексафторосилікатів залежать від будови катіона і корелюють із кількістю стабілізуючих комплекси сильних і середніх Н-зв'язків, що може бути використано для контрольованої зміни зазначених властивостей у разі створення нових фармацевтичних субстанцій.

3. Нетривіальний характер зміни розчинності у воді солей із гетероциклічними і ароматичними катіонами, а саме зменшення розчинності з ростом кількості гідрофільних груп у структурі катіона, було інтерпретовано в рамках 2D QSPR моделей.

4. Амонієвий катіон може стимулювати розвиток процесу гідролізу гексафторосилікатів внаслідок ослаблення частини зв'язків Si-F аніона за рахунок ефектів Н-зв'язків.

5. Взаємозв'язок між фармакологічною активністю катіона і антикарієсною дією гексафторосилікатів проявляється у формі збільшення карієспрофілактичної ефективності АГБАК порівняно з аналогічною характеристикою АГФС. Вплив біологічної активності катіона на КПЕ солей має нелінійний, складний характер і не зводиться до дії одного домінуючого виду активності.

Список використаної літератури

1. *Peres M. A., Macpherson L. M. D., Weyant R. J. et al.* Oral diseases: a global public health challenge // *Lancet*. – 2019. – V. 394. – P. 249–260. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31146-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31146-8)
2. *Reza Rezaie H., Beigi Rizi H., Rezaei Khamseh M., Öchsner A.* Dental restorative materials. In: *A review on dental materials. Advanced Structured Materials*. Springer, Cham. – 2020. – V. 123. – P. 47–172. https://doi.org/10.1007/978-3-030-48931-1_3
3. *Zhang J., Sardana D., Li K. Y. et al.* Topical fluoride to prevent root caries: Systematic review with network meta-analysis // *J. Dent. Res.* – 2020. <https://doi.org/10.1177/0022034520906384>
4. *Гельмбольдт В. О., Анісімов В. Ю.* Амонієві гексафторосилікати: новий тип антикарієсних агентів // *Фармац. журнал*. – 2018. – № 5–6. – С. 48–69. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.5-6.18.04>
5. *Gelmboldt V. O., Kravtsov V. Ch., Fonari M. S.* Ammonium hexafluoridosilicates: Synthesis, structures, properties, applications // *J. Fluorine Chem.* – 2019. – V. 221, N 5. – P. 91–102. <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2019.04.005>
6. *Politz A. R., Scott L., Montz H.* Ammonium hexafluorosilicate: A prospective alternative to silver diamine fluoride // *Undergraduate Research Scholars Program*. – 2020. <https://hdl.handle.net/1969.1/189278>
7. *Раков Э. Г.* Химия и технология неорганических фторидов. – М.: МХТИ, 1990. – 162 с.
8. *Zhao J., Yang D., Yang X.-J., Wu B.* Anion coordination chemistry: From recognition to supramolecular assembly // *Coord. Chem. Rev.* – 2019. – V. 378. – P. 415–444. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2018.01.002>
9. *Steiner T.* The hydrogen bond in the solid state // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2002. – V. 41, N 1. – P. 48–76. [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20020104\)41:1<48::AID-ANIE48>3.0.CO;2-U](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20020104)41:1<48::AID-ANIE48>3.0.CO;2-U)
10. *Braiek F., Elleuch S., Marzouki R., Graia M.* Experimental and theoretical studies of the structural, vibrational and optical properties of a new hybrid material (C₂H₆N₂Cl)₂SiF₆ // *J. Mol. Structure*. – 2021. – V. 1232. – P. 129990. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.129990>
11. *Jouyban Abolghasem.* Handbook of solubility data for pharmaceuticals. – Boca Raton: CRS Press, 2010. – 538 p.
12. *Gelmboldt V., Ognichenko L., Shyshkin I., Kuz'min V.* QSPR models for water solubility of ammonium hexafluorosilicates: analysis of the effects of hydrogen bonds // *Struct. Chem.* – 2021. – V. 32, N 1. – P. 309–319. <https://doi.org/10.1007/s11224-020-01652-3>
13. *Freire M. G., Neves C. M. S. S., Ventura S. P. M. et al.* Solubility of non-aromatic ionic liquids in water and correlation using a QSPR approach // *Fluid Phase Equilibria*. – 2010. – V. 294. – P. 234–240. <https://doi.org/10.1016/j.fluid.2009.12.035>
14. *Tantishaiyakul V.* Prediction of the aqueous solubility of benzylamine salts using QSPR model // *J. Pharm. Biomed. Analysis*. – 2005. – V. 37. – P. 411–415. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2004.11.005>
15. *Гельмбольдт В. О., Шишкін І. О.* Розчинність 2-, 3-, 4-карбоксиметилпіридинію, 2-аміно-4,6-дигідроксипіримідинію та октенідину гексафторосилікатів // *Фарм. часопис*. – 2019. – № 1. – С. 5–10. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2019.1.9877>
16. *Urbansky Ed. T.* Fate of fluorosilicate drinking water additives // *Chem. Rev.* – 2002. – V. 102. – P. 2837–2854. <https://doi.org/10.1021/cr020403c>
17. *Pevec A., Demšar A.* The variations in hydrogen bonding in hexafluorosilicate salts of protonated methyl substituted pyridines and tetramethylenediamine // *J. Fluorine Chem.* – 2008. – V. 129. – P. 707–712. <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2008.06.022>
18. *Suge T., Kawasaki A., Ishikawa K. et al.* Effects of ammonium hexafluorosilicate concentration on dentin tubule occlusion and composition of the precipitate // *Dent. Mater.* – 2010. – V. 26, N 1. – P. 29–34. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2009.08.011>
19. *Продан О. В.* Синтез, будова, фізико-хімічні властивості і біологічна активність «онієвих» гексафторосилікатів: автореф. дис. ... канд. фарм. наук: 15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія. – Львів, 2017. – 20 с.
20. *Gelmboldt V. O., Shyshkin I. O., Anisimov V. Yu. et al.* Bis(3-hydroxymethylpyridinium)hexafluorosilicate monohydrate as a new potential anticaries agent: Synthesis, crystal structure and pharmacological properties // *J. Fluorine Chem.* – 2020. – V. 235. – P. 109547. <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2020.109547>
21. *Gelmboldt V. O., Shyshkin I. O., Fonari M. S., Kravtsov V. Ch.* Synthesis, crystal structure and some properties of 4-hydroxymethylpyridinium hexafluorosilicate // *J. Struct. Chem.* – 2019. – V. 60, N 7. – P. 1150–1155. <https://doi.org/10.1134/S0022476619070175>
22. *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. Fluorine Chem.* – 2018. – V. 205, N 1. – P. 15–21. <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2017.11.004>

23. Kim Huynh-Ba, Dong M. W. Stability studies and testing of pharmaceuticals: An overview // LCGC North America. – 2020. – V. 38, N 6. – P. 325–336.
24. Stodghill S. P. Thermal analysis – A review of techniques and applications in the pharmaceutical sciences // Am. Pharm. Rev. – 2010. – V. 13, N 2. – P. 29–36.
25. Gelmboldt V. O. Effect of hydrogen bonding on properties of hexafluorosilicates with heterocyclic cations // Russ. J. Inorg. Chem. – 2014. – V. 59, N 2. – P. 79–83. <https://doi.org/10.1134/S0036023614020077>
26. Borowiak-Resterna A., Szymanowski J., Voelkel A. Structure and nitrogen basicity of pyridine metal extractants // J. Radioanal. Nucl. Chem. – 1996. – V. 208, N 1. – P. 75–86. <https://doi.org/10.1007/BF02039750>
27. Golovanov D. G., Lyssenko K. A., Antipin M. Yu. et al. Extremely short C–H···F contacts in the 1-methyl-3-propyl-imidazolium SiF₆ – the reason for ionic “liquid” unexpected high melting point // CrystEngComm. – 2005. – V. 7. – P. 53–56. <https://doi.org/10.1039/B415742G>
28. Hummel M., Markiewicz M., Stolte S. et al. Phase-out-compliant fluorosurfactants: unique methimazolium derivatives including room temperature ionic liquids // Green Chem. – 2017. – V. 19. – P. 3225–3237. <https://doi.org/10.1039/C7GC00571G>
29. Singh S. K., Savoy A. W. Ionic liquids synthesis and applications: An overview // J. Mol. Liquids. – 2020. – V. 297. – P. 112038. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2019.112038>
30. Tian C., Nie W., Borzov M. V. Bis(1,3-dimethyl-1H-imidazolium) hexafluorosilicate: the second monoclinic polymorph // Acta Cryst. – 2013. – V. E69. – P. o1218-o1219. <https://doi.org/10.1107/S1600536813018230>
31. Brsikyan N. A., Andriasyan L. H., Badalyan G. R. et al. Comparative morphology of dentinal tubules occlusion at the use of different desensitizing agents in experiment // New Armenian Med. J. – 2012. – V. 6, N 4. – P. 52–55.
32. Брсилян Н. А. Обтурирующее влияние гексафторосиликатов некоторых аминокислот на дентинные каналы (экспериментальное исследование): автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.12 – стоматология. – Ереван, 2013. – 22 с.
33. Анисимов В. Ю., Шишкин И. О., Гельмбольдт В. О., Левицкий А. П. Кариспрофилактические и пародонтопротекторные свойства гелей, содержащих гексафторосиликаты пиридинкарбоновых кислот // Вестн. фармации. – 2017. – № 4 (78). – С. 75–83.
34. Гельмбольдт В. О., Литвинчук І. В., Шишкін І. О. та ін. Прогноз біологічної активності і ліпофільності деяких похідних піридину як компонентів антикарієсних агентів // Фармац. журн. – 2020. – Т. 75, № 2. – С. 79–85. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.2.20.08>
35. Приступа Б. В., Шишкін І. О., Рожковський Я. В., Гельмбольдт В. О. Оцінка протизапальної активності 2-, 3-, 4-карбоксиметилпіридинію гексафторосиликатів на каррагінановій моделі запалення // Фармац. журн. – 2019. – № 4. – С. 82–87. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.4.19.09>
36. Miranda-Rius J., Brunet-Llobet L., Lahor-Soler E., Farré M. Salivary secretory disorders, inducing drugs, and clinical management // Int. J. Med. Sci. – 2015. – V. 12, N 10. – P. 811–824. <https://doi.org/10.7150/ijms.12912>
37. Herrera D., Escudero N., Pérez L. et al. Clinical and microbiological effects of the use of a cetylpyridinium chloride dentifrice and mouth rinse in orthodontic patients: a 3-month randomized clinical trial // Eur. J. Orthodontics. – 2018. – V. 40, N 5. – P. 465–474. <https://doi.org/10.1093/ejo/cjx096>
38. Анісімов В. Ю., Гельмбольдт В. О., Половко Н. П., Стрілець О. П. Удосконалення складу карієспрофілактичного гелю // Укр. біофарм. журнал. – 2018. – № 2 (55). – С. 26–30. <https://doi.org/10.24959/ubphj.18.166>
39. Анісімов В. Ю., Шишкін І. О., Левицький А. П., Гельмбольдт В. О. Карієспрофілактична і пародонтопротекторна дія октенідину гексафторосиликату у щурів, які отримували карієсогенний раціон // Фармац. журн. – 2019. – № 3. – С. 86–95. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.3.19.10>
40. Assadian O. Octenidine dihydrochloride: chemical characteristics and antimicrobial properties // J. Wound Care. – 2016. – V. 25, N 3. – P. S3–S6. <https://doi.org/10.12968/jowc.2016.25.Sup3.S3>

References

1. Peres M. A., Macpherson L. M. D., Weyant R. J. et al. Oral diseases: a global public health challenge // Lancet. – 2019. – V. 394. – P. 249–260. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31146-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31146-8)
2. Reza Rezaie H., Beigi Rizi H., Rezaei Khamseh M., Öchsner A. Dental restorative materials. In: A review on dental materials. Advanced Structured Materials. Springer, Cham. – 2020. – V. 123. – P. 47–172. https://doi.org/10.1007/978-3-030-48931-1_3
3. Zhang J., Sardana D., Li K. Y. et al. Topical fluoride to prevent root caries: Systematic review with network meta-analysis // J. Dent. Res. – 2020. <https://doi.org/10.1177/0022034520906384>
4. Helmboldt V. O., Anisimov V. Yu. Amoniiivi heksaftorosilykaty: novyi typ antykariiesnykh ahentiv // Farmats. zhurnal. – 2018. – № 5–6. – S. 48–69. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.5-6.18.04>
5. Gelmboldt V. O., Kravtsov V. Ch., Fonari M. S. Ammonium hexafluorosilicates: Synthesis, structures, properties, applications // J. Fluorine Chem. – 2019. – V. 221, N 5. – P. 91–102. <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2019.04.005>
6. Politz A. R., Scott L., Montz H. Ammonium hexafluorosilicate: A prospective alternative to silver diamine fluoride // Undergraduate Research Scholars Program. – 2020. <https://hdl.handle.net/1969.1/189278>
7. Rakov E. G. Khimiya i tekhnologiya neorganicheskikh floridov. – M.: MkhTI, 1990. – 162 s.

8. Zhao J., Yang D., Yang X.-J., Wu B. Anion coordination chemistry: From recognition to supramolecular assembly // *Coord. Chem. Rev.* – 2019. – V. 378. – P. 415–444. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2018.01.002>
9. Steiner T. The hydrogen bond in the solid state // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2002. – V. 41, N 1. – P. 48–76. [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20020104\)41:1<48::AID-ANIE48>3.0.CO;2-U](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20020104)41:1<48::AID-ANIE48>3.0.CO;2-U)
10. Braiek F., Elleuch S., Marzouki R., Graia M. Experimental and theoretical studies of the structural, vibrational and optical properties of a new hybrid material (C₅H₆N₂Cl)₂SiF₆ // *J. Mol. Structure.* – 2021. – V. 1232. – P. 129990. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.129990>
11. Jouyban Abolghasem. Handbook of solubility data for pharmaceuticals. – Boca Raton: CRS Press, 2010. – 538 p.
12. Gelmboldt V., Ognichenko L., Shyshkin I., Kuz'min V. QSPR models for water solubility of ammonium hexafluorosilicates: analysis of the effects of hydrogen bonds // *Struct. Chem.* – 2021. – V. 32, N 1. – P. 309–319. <https://doi.org/10.1007/s11224-020-01652-3>
13. Freire M. G., Neves C. M. S. S., Ventura S. P. M. et al. Solubility of non-aromatic ionic liquids in water and correlation using a QSPR approach // *Fluid Phase Equilibria.* – 2010. – V. 294. – P. 234–240. <https://doi.org/10.1016/j.fluid.2009.12.035>
14. Tantishaiyakul V. Prediction of the aqueous solubility of benzylamine salts using QSPR model // *J. Pharm. Biomed. Analysis.* – 2005. – V. 37. – P. 411–415. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2004.11.005>
15. Helmboldt V. O., Shyshkin I. O. Rozchynnist 2-, 3-, 4-karboksymetylpirydyniiu, 2-amino-4,6-dihidroksypirimidyniiu ta oktenidynu heksaftorosylikativ // *Farm. chasopys.* – 2019. – № 1. – S. 5–10. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2019.1.9877>
16. Urbansky Ed. T. Fate of fluorosilicate drinking water additives // *Chem. Rev.* – 2002. – V. 102. – P. 2837–2854. <https://doi.org/10.1021/cr020403c>
17. Pevec A., Demšar A. The variations in hydrogen bonding in hexafluorosilicate salts of protonated methyl substituted pyridines and tetramethylenediamine // *J. Fluorine Chem.* – 2008. – V. 129. – P. 707–712. <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2008.06.022>
18. Suge T., Kawasaki A., Ishikawa K. et al. Effects of ammonium hexafluorosilicate concentration on dentin tubule occlusion and composition of the precipitate // *Dent. Mater.* – 2010. – V. 26, N 1. – P. 29–34. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2009.08.011>
19. Prodan O. V. Syntez, budova, fizyko-khimichni vlastyvoli i biolohichna aktyvnist «oniyevykh» heksaftorosylikativ: avtoref. dys. ... kand. farm. nauk: 15.00.02 – farmatsevychna khimiya ta farmakohnoziya. – Lviv, 2017. – 20 s.
20. Gelmboldt V. O., Shyshkin I. O., Anisimov V. Yu. et al. Bis(3-hydroxymethylpyridinium) hexafluorosilicate monohydrate as a new potential anticaries agent: Synthesis, crystal structure and pharmacological properties // *J. Fluorine Chem.* – 2020. – V. 235. – P. 109547. <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2020.109547>
21. Gelmboldt V. O., Shyshkin I. O., Fonari M. S., Kravtsov V. Ch. Synthesis, crystal structure and some properties of 4-hydroxymethylpyridinium hexafluorosilicate // *J. Struct. Chem.* – 2019. – V. 60, N 7. – P. 1150–1155. <https://doi.org/10.1134/S0022476619070175>
22. 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. Fluorine Chem.* – 2018. – V. 205, N 1. – P. 15–21. <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2017.11.004>
23. Kim Huynh-Ba, Dong M. W. Stability studies and testing of pharmaceuticals: An overview // *LCGC North America.* – 2020. – V. 38, N 6. – P. 325–336.
24. Stodghill S. P. Thermal analysis – A review of techniques and applications in the pharmaceutical sciences // *Am. Pharm. Rev.* – 2010. – V. 13, N 2. – P. 29–36.
25. Gelmboldt V. O. Effect of hydrogen bonding on properties of hexafluorosilicates with heterocyclic cations // *Russ. J. Inorg. Chem.* – 2014. – V. 59, N 2. – P. 79–83. <https://doi.org/10.1134/S0036023614020077>
26. Borowiak-Resterna A., Szymanowski J., Voelkel A. Structure and nitrogen basicity of pyridine metal extractants // *J. Radioanal. Nucl. Chem.* – 1996. – V. 208, N 1. – P. 75–86. <https://doi.org/10.1007/BF02039750>
27. Golovanov D. G., Lyssenko K. A., Antipin M. Yu. et al. Extremely short C–H...F contacts in the 1-methyl-3-propyl-imidazolium SiF₆ – the reason for ionic “liquid” unexpected high melting point // *CrystEngComm.* – 2005. – V. 7. – P. 53–56. <https://doi.org/10.1039/B415742G>
28. Hummel M., Markiewicz M., Stolte S. et al. Phase-out-compliant fluorosurfactants: unique methimazolium derivatives including room temperature ionic liquids // *Green Chem.* – 2017. – V. 19. – P. 3225–3237. <https://doi.org/10.1039/C7GC00571G>
29. Singh S. K., Savoy A. W. Ionic liquids synthesis and applications: An overview // *J. Mol. Liquids.* – 2020. – V. 297. – P. 112038. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2019.112038>
30. Tian C., Nie W., Borzov M. V. Bis(1,3-dimethyl-1H-imidazolium) hexafluorosilicate: the second monoclinic polymorph // *Acta Cryst.* – 2013. – V. E69. – P. o1218–o1219. <https://doi.org/10.1107/S1600536813018230>
31. Brsikyan N. A., Andriasyan L. H., Badalyan G. R. et al. Comparative morphology of dental tubules occlusion at the use of different desensitizing agents in experiment // *New Armenian Med. J.* – 2012. – V. 6, N 4. – P. 52–55.
32. Brsikyan N. A. Obturiruyushcheye vliyaniye geksaftorsilikatov nekotorykh aminokislot na dentinnyye kanal'tsy (eksperimental'noye issledovaniye): avtoref. dis. ... kand. med. nauk: 14.00.12 – stomatologiya. – Yerevan, 2013. – 22 s.

33. Anysymov V. Yu., Shyshkyn Y. O., Helmboldt V. O., Levytskyi A. P. Karyesprofylaktycheskye y parodontoprotekturnye svoistva helei, sodержashchyykh heksaftorosylykаты pyrydynkarbonovykh kyslot // Vestn. farmatsyy. – 2017. – № 4 (78). – S. 75–83.
34. Gelmboldt V. O., Lytvynchuk I. V., Shyshkin I. O. Ta in. Prohnoz biolohichnoi aktyvnosti i lipofilnosti deiakyykh pokhidnykh pyrydynu yak komponentiv antykariiesnykh ahentiv // Farmats. zhurn. – 2020. – T. 75, № 2. – S. 79–85.
35. Prystupa B. V., Shyshkin I. O., Rozhkovskiy Ya. V., Gelmboldt V. O. Otsinka protyzapalnoi aktyvnosti 2-, 3-, 4-karboxymetylpyrydyniiu heksaftorosylykativ na karrahinanovoi modeli zapalennia // Farmats. zhur. – 2019. – № 4. – S. 82–87. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.4.19.09>
36. Miranda-Rius J., Brunet-Llobet L., Lahor-Soler E., Farré M. Salivary secretory disorders, inducing drugs, and clinical management // Int. J. Med. Sci. – 2015. – V. 12, N 10. – P. 811–824. <https://doi.org/10.7150/ijms.12912>
37. Herrera D., Escudero N., Pérez L. et al. Clinical and microbiological effects of the use of a cetylpyridinium chloride dentifrice and mouth rinse in orthodontic patients: a 3-month randomized clinical trial // Eur. J. Orthodontics. – 2018. – V. 40, N 5. – P. 465–474. <https://doi.org/10.1093/ejo/cjx096>
38. Anisimov V. Yu., Gelmboldt V. O., Polovko N. P., Strilets O. P. Udoskonalennya skladu kariyesprofilaktychnoho helyu // Ukr. biofarm. zhurn. – 2018. – № 2 (55). – S. 26–30. <https://doi.org/10.24959/ubphj.18.166>
39. Anisimov V. Yu., Shyshkin I. O., Levytskyi A. P., Gelmboldt V. O. Kariiesprofilaktychna i parodontoprotekturna diia oktenidynu heksaftorosylykatu u shchuriv, yaki otrymuvaly kariiesohennyi ratsion // Farmats. zhurn. – 2019. – № 3. – S. 86–95. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.3.19.10>
40. Assadian O. Octenidine dihydrochloride: chemical characteristics and antimicrobial properties // J. Wound Care. – 2016. – V. 25, N 3. – P. S3–S6. <https://doi.org/10.12968/jowc.2016.25.Sup3.S3>

Надійшла до редакції 10 лютого 2021 р.
Прийнято до друку 25 лютого 2021 р.

В. О. Гельмбольдт (<https://orcid.org/0000-0001-8492-964X>),
І. В. Литвинчук (<https://orcid.org/0000-0002-8523-5436>)

Одеський національний медичний університет

АМОНІЄВІ ГЕКСАФТОРОСИЛКАТИ ЯК ПОТЕНЦІЙНІ АНТИКАРІЄСНІ АГЕНТИ: ПРОБЛЕМА ВИБОРУ КАТІОНА

Ключові слова: карієс, амонієві гексафторосилкати, фізико-хімічні властивості, біологічна активність А Н О Т А Ц І Я

В останнє десятиліття як агентів антикарієсної дії активно вивчають амонію гексафторосилкат (АГФС) і амонію гексафторосилкати з біологічно активними катіонами (АГБАК), які мають певні переваги перед традиційними фторидними препаратами. Зокрема, важливою особливістю дії АГФС є його здатність спричинювати пролонговану оклюзію тубул дентину осадам кальцію фториду; при використанні АГБАК виникає можливість посилення антикарієсної активності субстанції за рахунок фармакологічного потенціалу катіона.

Мета обзору – аналіз впливу ефектів катіона на фізико-хімічні властивості і біологічну активність амонієвих гексафторосилкатів як потенційних антикарієсних агентів.

Методи дослідження – бібліосемантичний, контент-аналіз.

Звернено увагу на особливість будови АГБАК: структури солей формуються на основі систем міцних міжіонних Н-зв'язків, переважно типу $\text{NH}\cdots\text{F}$, які мають істотний вплив на властивості гексафторосилкатів у кристалічному стані і їх поведінку в розчинах. Продемонстровано нетривіальний характер зміни розчинності у воді АГБАК із гетероциклічними та ароматичними катіонами, що полягає в зменшенні розчинності зі збільшенням числа гідрофільних фрагментів у структурі катіонів. Побудовано адекватні 2D QSPR моделі для інтерпретації та віртуального скринінгу розчинності у воді АГБАК. Деталізовано облік впливу Н-зв'язків на розчинність АГБАК, виявлено структурні фрагменти катіонів, що проявляють «гідрофобний ефект». Припущено, що процес гідролізу АГБАК у водних розчинах може стимулюватися подовженням частини зв'язків Si–F аніона за рахунок ефектів Н-зв'язків. Показано, що термічна стабільність АГБАК із піридинієвими катіонами симбатно корелює з кількістю сильних і середніх Н-зв'язків у структурах солей.

Вплив фармакологічних ефектів катіона на біологічну активність АГБАК проявляється у формі збільшення карієспрофілактичної ефективності АГБАК порівняно з аналогічною дією АГФС. Спроби встановити взаємозв'язок між антикарієсною активністю АГБАК і певною фармакологічною дією катіона призвели до неоднозначних результатів. Це, очевидно, відображає складний механізм впливу біологічної активності катіона на карієспрофілактичну ефективність гексафторосилкатів, що не зводиться до якогось одного, можливо і домінуючого, виду активності.

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

И. В. Литвинчук (<https://orcid.org/0000-0002-8523-5436>)

Одесский национальный медицинский университет

АММОНИЕВЫЕ ГЕКСАФТОРОСИЛИКАТЫ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ АНТИКАРИЕСНЫЕ АГЕНТЫ: ПРОБЛЕМА ВЫБОРА КАТИОНА

Ключевые слова: кариес, аммониевые гексафторосиликаты, физико-химические свойства, биологическая активность

А Н Н О Т А Ц И Я

В последнее десятилетие в качестве агентов антикариесного действия активно изучаются аммония гексафторосиликат (АГФС) и аммония гексафторосиликаты с биологически активными катионами (АГБАК), которые обладают определенными преимуществами перед традиционными фторидными препаратами. В частности, важной особенностью действия АГФС является его способность вызывать пролонгированную окклюзию тубул дентина осадком кальция фторида, при использовании АГБАК возникает возможность усиления антикариесной активности субстанции за счет фармакологического потенциала катиона.

Цель обзора – анализ влияния эффектов катиона на физико-химические свойства и биологическую активность аммониевых гексафторосиликатов как потенциальных антикариесных агентов.

Методы исследования – библиосемантический, контент-анализ.

Обращено внимание на особенность строения АГБАК: структуры солей формируются на основе систем прочных межмолекулярных Н-связей преимущественно типа $\text{NH}\cdots\text{F}$, которые оказывают существенное влияние на свойства гексафторосиликатов в кристаллическом состоянии и их поведение в растворах. Продемонстрирован нетривиальный характер изменения растворимости в воде АГБАК с гетероциклическими и ароматическими катионами, заключающийся в уменьшении растворимости с увеличением числа гидрофильных фрагментов в структуре катионов. Построены адекватные 2D QSPR модели для интерпретации и виртуального скрининга растворимости в воде АГБАК. Детализирован учет влияния Н-связей на растворимость АГБАК, выявлены структурные фрагменты катионов, проявляющие «гидрофобный эффект». Предположено, что процесс гидролиза АГБАК в водных растворах может стимулироваться удлинением части связей Si–F аниона за счет эффектов Н-связей. Показано, что термическая стабильность АГБАК с пиридиниевыми катионами симбатно коррелирует с числом сильных и средних Н-связей в структурах солей.

Влияние фармакологических эффектов катиона на биологическую активность АГБАК проявляется в форме увеличения кариеспрофилактической эффективности АГБАК по сравнению с аналогичным действием АГФС. Попытки установить взаимосвязь между антикариесной активностью АГБАК и определенным фармакологическим действием катиона привели к неоднозначным результатам. Это, очевидно, отражает сложный механизм воздействия биологической активности катиона на кариеспрофилактическую эффективность гексафторосиликатов, не сводимый к какому-то одному, пусть и доминирующему, виду активности.

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

I. V. Lytvynchuk (<https://orcid.org/0000-0002-8523-5436>)

Odesa National Medical University

AMMONIUM HEXAFLUOROSILICATES AS POTENTIAL ANTI-CARIES AGENTS: THE PROBLEM OF CATION SELECTION

Key words: caries, ammonium hexafluorosilicates, H-bonds, physicochemical properties, biological activity
ABSTRACT

In the last decade, ammonium hexafluorosilicate (AHFS) and ammonium hexafluorosilicates with biologically active cations (AHBAC), which have certain advantages over traditional fluoride medicinal substances, have been actively studied as anti-caries agents. In particular, an important feature of the action of AHFS is its ability to cause prolonged occlusion of the dentinal tubules with a precipitate of calcium fluoride; when using AHBAC there is a possibility of strengthening the anti-caries activity of the substance due to the pharmacological potential of the cation.

The purpose of the review is to analyze the effects of the cation on the physicochemical properties and biological activity of ammonium hexafluorosilicates as potential anti-caries agents.

Research methods – bibliosemantic, content analysis.

It was drawn the attention to the peculiarity of the AHBAC structure: salt structures are formed on the basis of systems of strong interionic H-bonds, mainly of the $NH \cdots F$ type, which have a significant effect on the properties of hexafluorosilicates in the crystalline state and their behavior in solutions. It was demonstrated the non-trivial nature of the change of solubility in water of AHBAC with heterocyclic and aromatic cations, which consists in the decrease of solubility with increasing number of hydrophilic fragments in the structure of cations. Adequate 2D QSPR models for interpretation and virtual screening of AHBAC water solubility have been constructed. Accounting for the effect of H-bonds on the solubility of AHBAC was detailed. It was assumed that the process of hydrolysis of AHBAC in aqueous solutions can be stimulated by elongation of the Si–F anion bonds due to the effects of H-bonds. It is shown that the thermal stability of AHBAC with pyridinium cations symbatically correlates with the number of strong and medium H-bonds in salt structures.

The action of the pharmacological effects of the cation on the biological activity of AHBAC is manifested in the form of an increase in the caries-prophylactic efficacy of AHBAC in comparison with a similar effect of AHFS. Attempts to establish a relationship between the anti-caries activity of AHBAC and a certain pharmacological action of the cation have led to mixed results. This obviously reflects the complex mechanism of the influence of the biological activity of the cation on the caries-prophylactic efficacy of hexafluorosilicates, which is not limited to any one, albeit dominant, type of activity.

*Електронна адреса для листування з авторами: vgelmboldt@te.net.ua
(Гельмбольдт В. О.)*