

Міністерство освіти і науки України
Національний університет «Львівська політехніка»

Кваліфікаційна наукова робота
на правах рукопису

Фізер Любов Віталіївна

УДК 547.913+615.281:615.45

Дисертація
«Синтез, властивості, біологічна активність тіосульфонатів та технології
створення лікарських форм на їх основі»

226 – Фармація, промислова фармація
22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ Л. В. Фізер

Науковий керівник – **Лубенець Віра Ільківна**, доктор хімічних наук,
професор

Львів- 2025

АНОТАЦІЯ

Фізер Л.В. Синтез, властивості, біологічна активність тіосульфонатів та технології створення лікарських форм на їх основі. - Кваліфікаційна наукова робота на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація. - Національний університет «Львівська політехніка», Міністерство освіти і науки України, Львів, 2025.

Дисертація присвячена розробці методів синтезу двох естерів тіосульфокислот, S-етил 4-ацетамідо- і S-аліл 4-метакриламідобензенсульфонотіоатів, вивченню їх фізико-хімічних властивостей і спектру антимікробної дії, створенню на основі цих сполук трьох лікарських форм, у тому числі порошка для наскірного застосування, мазі і таблеток, що диспергуються в ротовій порожнині, дослідженню їх фармако-технологічних властивостей і протиінфекційної дії.

У першому розділі опрацьовано літературні джерела та систематизовано дані щодо поточного стану підходів до синтезу сульфонотіоатів симетричної і асиметричної будови з врахуванням їх екологічності з подальшим аналізом напрямків та механізмів їх дії в біологічних системах різного рівня організації - від мікроорганізмів до рослин і тварин.

Аналіз отриманих даних показав, що сульфонотіоати проявляють щонайменше 12 видів фармакологічної дії. Ці сполуки, зокрема, виявляють антиоксидантні, антитромботичні, антимутагенні, інсектицидні, антимікробні (протибактеріальні, противірусні), протизапальні, протипаразитарні, протипаркінсонічні, протипухлинні властивості. Вони також розглядаються як перспективні засоби для корекції метаболічних порушень, пов'язаних з ожирінням та хворобою Альцгеймера, і здатні модулювати стан кишкової мікробіоти. Результати, наведені в науковій літературі, підкреслюють перспективність подальших поглиблених досліджень, спрямованих на розробку нових сполук сульфонотіоатної будови з високою біологічною активністю,

розроблення нових і удосконалення сучасних підходів їх отримання і створення лікарських форм на їх основі.

У другому розділі подано дані про матеріали, методи і підходи до досліджень, використані у наступних розділах роботи.

У третьому розділі аргументовано вибір об'єктів дослідження серед тіосульфонатів і встановлено відповідність «лікоподібним» параметрам S-етил 4-ацетамідо- і S-аліл 4-метакриламідобензенсульфонотіоатів, діапазон їх прогнозованої біологічної активності і середньосмертельні дози обох молекул *in silico*.

Проведені за допомогою *Molinspiration* обрахунки свідчать про відповідність сполук правилу п'яти Христофора Ліпінського, а також інших емпіричних правил вчених Вебера і Х'юза. Отримані за ретроспективним прогнозуванням дані вказують на високу імовірність використання сульфонотіоатів, як протиінфекційних агентів. На основі цих даних і деяких попередніх біологічних досліджень аліфатичних естерів алкан- і аргентіосульфокислот на патогенних мікроорганізмах зроблено висновок про перспективність подальших розширених досліджень із розробки методів синтезу S-етил 4-ацетамідо- і S-аліл 4-метакриламідобензенсульфонотіоатів, вивчення їх дії *in vitro* на музейних і клінічних штамах мікроорганізмів та встановлення параметрів токсичності *in vivo*, і подальшого створення лікарських форм на їх основі.

Встановлено вплив різних чинників, як якісних, так і кількісних, на перебіг реакції, виходи і чистоту синтезованих проміжних і цільових сполук в реакціях S-алкілювання при синтезі S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату і N-ацилювання при отриманні S-аліл 4-метакриламідобензенсульфонотіоату.

Встановлено, що проведення алкілювання з використанням діетилсульфату як алкілюючого реагенту під дією ультразвуку забезпечило найвищу ефективність синтезу S-етил-4-ацетамідобензолсульфонотіоату з-поміж усіх досліджених методів.

Окрім того, у порівнянні з іншими застосованими підходами, дана методика вирізняється більш сприятливими екологічними характеристиками, серед яких можна виділити параметри атомної економії, масової інтенсивності та Е-фактору.

Досліджуючи процес отримання S-аліл 4-метакриламідобензенсульфонотіоату встановлено, що найкращий підхід передбачає попередній синтез натрієвої солі 4-амінобензентіосульфоїкислоти із подальшим введенням алільного фрагменту в молекулу S-алкілюванням бромистим алілом одержаної тіосульфатної солі і наступним N-ацилюванням S-аліл 4-амінобензенсульфонотіоату при охолодженні в середовищі різних розчинників, найкращим з яких виявився тетрагідрофуран.

Структура та чистота синтезованих двох цільових S-естерів тіосульфоїкислот підтвержена даними елементного аналізу, УФ-, ІЧ-, ЯМР-спектроскопіями. Також проведені рентгенофазний і рентгеноструктурний аналізи синтезованих тіосульфатів.

Експериментальні і прогнозовані дослідження гострої токсичності LD₅₀ обох молекул показали приналежність S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату і S-аліл 4-метакриламідобензенсульфонотіоату до 4-го і 5-го класу токсичності відповідно. Низька токсичність синтезованих сульфотіоатів є черговим підтвердженням доцільності подальших досліджень у цьому напрямку і розробці на їх основі лікарських форм.

Проведено дослідження термічної поведінки трьох молекул сульфотіоатної структури: S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату, натрій 4-ацетамідобензенсульфонотіоату, а також S-аліл 4-метакриламідобензенсульфонотіоату з метою оцінки термостабільності сполук, температурних меж розкладу, плавлення, випаровування та інших фазових або хімічних перетворень під дією тепла.

Фунгібактерицидна дія синтезованих сульфотіоатних молекул була оцінена щодо низки патогенних штамів грибів і бактерій, зокрема пріоритетних грампозитивних і грамнегативних видів, що входять до групи ESKAPE.

Зокрема, було встановлено, що зміна рН середовища впливає на ефективність S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату щодо грампозитивних коків (*Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*) та грамнегативних паличок (*Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*, *Alcaligenes faecalis*, *Serratia marcescens*). Максимальна чутливість мікроорганізмів спостерігається при слабнокислому середовищі (рН 5,2), тоді як у лужному середовищі (рН 8,0) вона істотно зменшується порівняно з нейтральним рН. Також була виявлена здатність S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату пригнічувати клінічні штами бактерій *K. pneumoniae*, *A. baumannii* та грибів *C. albicans*, *C. tenuis*, *A. niger*.

Результати порівняльної оцінки антимікробної дії S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату і S-аліл 4-метакриламідобензенсульфонотіоату на одні й ті самі штами мікроорганізмів вказують, що фунгібактерицидний ефект S-аліл 4-метакриламідобензенсульфонотіоату є помірним і нижчим, ніж у S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату, що свідчить про залежність біологічної активності від молекулярної структури, а саме ацильних фрагментів по аміногрупі і аліфатичних замісників зі сторони тіольної групи сульфонотіоатного перспективного фармакофору.

Експериментально встановлено виражену протівірусну дію синтезованого S-аліл 4-метакрилоїламідобензенсульфонотіоату щодо вірусів простого герпесу першого і другого типу *in vitro* на моделі клітин А-549. S-аліл 4-метакриламідобензенсульфонотіоат показав низьку цитотоксичність навіть при концентраціях, що дорівнюють 100 мкг/мл, що свідчить про його потенціал для використання в терапії вірусних інфекцій без значного ризику побічних ефектів.

У четвертому розділі доведено перспективність застосування S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату (4-AAETS) як біологічно активного інгредієнта у складі порошка на шкірного у оптимальній кількості 1 %. Зокрема, результати мікробіологічних досліджень *in vitro* на музейних штамах та наступне порівняння антимікробної дії порошків із різними активними фармацевтичними інгредієнтами (йодоформом, ксероформом, стрептоцидом), які часто

зустрічаються в складі присипок екстемпорального виготовлення, надали експериментальне підтвердження ефективності включення у дану ЛФ 4-AAETS. Подальші етапи дослідження забезпечили експериментальну верифікацію дієвості остаточно запропонованої композиції, яка включає використання мінеральних речовин, а також крохмалю картопляного як органічного агента. Цинку оксид з масовим вмістом 10 % виконує роль в'язучого, адсорбуючого компонента з помірно вираженою протимікробною дією, який зменшує вираженість ексудативних процесів. Формотворні допоміжні речовини, крохмаль картопляний і тальк, використані в еквівалентному масовому співвідношенні, є гігроскопічними агентами, які контролюють вологість рани, поглинаючи шкірні виділення.

Розроблено методи ідентифікації S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату у порошку нашкірному ІЧ-спектроскопією і методом рентгенофазного аналізу.

У п'ятому розділі розроблено різні за компонентним складом зразки мазей із S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоатом. Шляхом аналізу антимікробної активності мазевих зразків сумарно на 25 мікроорганізмах, серед яких 19 бактерій (4 музейних і 13 клінічних ізолятів), 6 грибів (3 клінічних і 3 музейних ізолятів) *in vitro* визначено найефективнішими мазеві композиції з 2%-им вмістом S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату на основі осмотично активних поліетиленгліколевих мазевих основ.

Окрім того, вивчалась реологічна поведінка розроблених зразків мазей. Було встановлено, що додавання у склад S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату збільшує структурно-механічні показники мазі (в'язкість, поріг напруги зсуву, тиксотропність). Показано, що відновлюваність мазей із 3% і 5% масовим вмістом рицинової олії у складі запізнюється у часі, що вказує на хорошу намазуваність. Введення значної кількості (20%-30% масового вмісту) пропіленгліколю призводить до небажаної втрати консистентних властивостей мазей.

Окрім того, було проведене порівняння антимікробної дії розробленої мазі «Часнофор» з 2% вмістом тіосульфатної складової у порівнянні із мазями,

представленими на ринку і встановлено, що її антимікробна дія є не менш ефективною, а в окремих випадках – і більш вираженою, ніж у препаратів порівняння.

Проведено дослідження із введенням у різних концентраціях рамноліпідних біосурфактантів (суміші РЛ-1 і РЛ-2), одержаних мікробним синтезом бактеріями, у склад розроблених мазей. Встановлено явище синергізму S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату із біосурфактантами, а саме: введення 0,01 % поверхнево-активних рамноліпідів до мазі з 1% вмістом біологічно активної сульфуровмісної речовини забезпечує її ефективність антимікробної дії, співставну з активністю мазі із 2% масовим вмістом S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату, що підтверджено діаметром зон інгібування росту мікроорганізмів.

Дериватографічним аналізом доведено відсутність термічної деструкції і хімічної взаємодії між компонентами мазі – S-етил-4-ацетамідобензенсульфонотіоатом, рамноліпідами та поліетиленгліколями (ПЕГ-400 і ПЕГ-1500) у межах температур, необхідних для виготовлення поліетиленгліколевих мазей.

Розроблено методи ідентифікації S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату і його кількісного визначення у мазі ІЧ- та УФ-спектроскопіями.

У шостому розділі проведено порівняльний аналіз існуючих на ринку активних фармацевтичних інгредієнтів із протигерпетичною дією, окреслено потребу в синтезі нових сполук.

Герпетична інфекція лікується за допомогою різних лікарських форм, що забезпечують як системний, так і місцевий терапевтичний ефект. Враховуючи переваги і особливості таблеток, що диспергуються в ротовій порожнині, проведено дослідження з розробки складу такої лікарської форми із антигерпетичним діючим компонентом, S-аліл 4-метакриламідобензенсульфонотіоатом. Обрано і досліджено 16 допоміжних речовин 4-ох різних груп сполук і функціональних призначень (супердезінтегранти, наповнювачі на основі цукрів і МКЦ, змащувальні

сполуки). Шляхом дисперсійного аналізу визначено вплив цих допоміжних речовин на фармако-технологічні відгуки порошків і таблеток з протівірусною сполукою, S-аліл 4-метакриламідобензенсульфонотіоатом, отриманих методом прямого пресування. Встановлено, що найоптимальнішими допоміжними речовинами у складі розроблених протигерпетичних таблеток, що диспергуються в ротовій порожнині є натрій карбоксиметилкрохмаль, лудіпрес, просолв СМ 90, натрій лаурилсульфат. Розроблено методи ідентифікації S-аліл 4-метакриламідобензенсульфонотіоату в таблетках ІЧ-спектроскопією.

За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 20 наукових робіт.

Ключові слова: сульфонотіоати, нуклеофільне заміщення, антибактеріальна активність, протигрибкова активність, протівірусна активність, наскірні лікарські засоби, таблетки, реологія, рамноліпиди *Pseudomonas* sp. PS-17, біосурфактанти, гостра токсичність, цитотоксична активність, фізико-хімічні властивості, біологічно активні сполуки, дизайн ліків.

ABSTRACT

Fizer L.V. Synthesis, properties, biological activity of thiosulfonates and technologies for the development of dosage forms based on them. - This qualification research paper is submitted as a manuscript.

A thesis for Doctor of Philosophy degree in specialty 226 "Pharmacy, industrial pharmacy". - Lviv Polytechnic National University, Ministry of Education and Science of Ukraine, Lviv, 2025.

The thesis is devoted to the development of methods for the synthesis of two thiosulfonic acid esters, S-ethyl 4-acetamidobenzene sulfonothioate and S-allyl 4-methacrylamidobenzene sulfonothioate, the study of their physicochemical properties and the spectrum of antimicrobial activity, the development of three dosage forms based on these compounds, including a skin powder, ointment and orally disintegrating tablets, the study of their pharmacological and technological properties and anti-infective effects.

In the first chapter, the literature sources are reviewed, and data on the current state of approaches to the synthesis of sulfonothioates of symmetrical and asymmetrical structure, taking into account their environmental friendliness, are systematised. The directions and mechanisms of their action in biological systems of different levels of organisation - from microorganisms to plants and animals - were analysed.

The analysis of the data obtained showed the presence of at least 11 types of pharmacological activity of sulfonothioates. These compounds demonstrate antioxidant, antithrombotic, antimutagenic, insecticidal, antimicrobial (antibacterial, antifungal, antiviral), anti-inflammatory, antiparasitic, antiparkinsonian, and antitumour properties. They are also considered promising agents for correcting metabolic disorders associated with obesity and Alzheimer's disease. Furthermore, they are capable of modulating the composition of the intestinal microbiota. The obtained results emphasise the prospects of in-depth research aimed at the synthesis of new sulfonothioate compounds with high biological activity, the improvement of new approaches of obtaining them and the development and formulation of pharmaceutical compositions based on them.

The second section outlines the materials, methods and approaches used in the other sections of the work.

In the third section, the selection of S-ethyl 4-acetamidobenzene sulfonothioate and S-allyl 4-methacrylamidobenzene sulfonothioate is justified and their compliance with the 'drug-like' parameters is investigated. The predicted biological activity and the average lethal dose LD₅₀ of both molecules are determined *in silico*.

In the third chapter, the choice of research objects among thiosulfonates is substantiated and the compliance of S-ethyl 4-acetamido- and S-allyl 4-methacrylamidobenzene sulfonothioates with the "drug-like" parameters, the range of their predicted biological activity, and the median lethal doses of both molecules *in silico* are established.

The calculations performed using the Molinspiration service show that the compounds meet the requirements of Christopher Lipinski's rule of five, as well as

other empirical rules proposed by Weber and Hughes. The data obtained from the retrospective forecasting indicate a high probability of using sulfonothioates as anti-infective agents. Based on these data and some preliminary biological studies of aliphatic esters of alkane- and arenethiosulfonic acids on pathogenic microorganisms, it was concluded that further research into the development of methods for the synthesis of S-ethyl 4-acetamido- and S-allyl 4-methacrylamidobenzene sulfonothioates, studying their *in vitro* effects on museum and clinical strains of microorganisms, establishing *in vivo* toxicity parameters, and the subsequent development of dosage forms based on them, is promising.

The influence of various factors, both qualitative and quantitative, on the course of the reaction, yields and purity of synthesized intermediates and target compounds in the reactions of S-alkylation in the synthesis of S-ethyl 4-acetamidobenzene sulfonothioate and N-acylation in the preparation of S-allyl 4-methacrylamidobenzene sulfonothioate was determined.

It has been established that alkylation using diethyl sulfate as the alkylating reagent under the action of ultrasound resulted in the highest yield of S-ethyl 4-acetamidobenzene sulfonothioate among all the studied methods.

In addition, in comparison with other approaches used, this method is characterized by more favorable environmental characteristics, among which are the parameters of atom economy, real atom economy, mass intensity, and E-factor.

Investigating the process of obtaining S-allyl 4-methacrylamidobenzene sulfonothioate, it was found that the best approach involves the preliminary synthesis of the sodium salt of 4-aminobenzene sulfonic acid, followed by the introduction of an allyl fragment into the molecule by S-alkylation with allyl bromide and subsequent N-acylation of S-allyl 4-aminobenzene sulfonothioate under cooling in the medium of various solvents, the best of which was tetrahydrofuran.

The structure and purity of the two synthesized target S-esters of thiosulfonic acids were confirmed by elemental analysis, UV, IR, and NMR spectroscopy. The compounds were also analyzed by X-ray diffraction.

Experimental and predicted studies of acute toxicity (LD₅₀) of both molecules showed that S-ethyl 4-acetamidobenzene sulfonothioate and S-allyl 4-methacrylamidobenzene sulfonothioate belong to the 4th and 5th toxicity classes, respectively. The low toxicity of the synthesized sulfonothioates, which is another confirmation of the importance of continuing research in this area, supports the feasibility of further research in this area and the development of dosage forms based on them.

The thermal behavior of three compounds was studied: S-ethyl 4-acetamidobenzene sulfonothioate, sodium 4-acetamidobenzene sulfonothioate, and S-allyl 4-methacrylamidobenzene sulfonothioate to assess the thermal stability of compounds, temperature limits of decomposition, melting, evaporation and other phase or chemical transformations under the influence of heat.

The fungicidal and bactericidal effects of both compounds were evaluated against a number of pathogenic strains of fungi and bacteria, including priority Gram-positive and Gram-negative species belonging to the ESKAPE group.

In particular, it was found that the change in the pH of the medium affects the effectiveness of S-ethyl 4-acetamidobenzene sulfonothioate against Gram-positive cocci (*Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*) and Gram-negative bacilli (*Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*, *Alcaligenes faecalis*, *Serratia marcescens*). The maximum sensitivity of microorganisms is observed in a slightly acidic environment (pH 5.2), while in an alkaline environment (pH 8.0) it is significantly reduced compared to a neutral pH. It was also found to be able to inhibit clinical strains of bacteria *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* and fungi *Candida albicans*, *Candida tenuis*, *Aspergillus niger*.

The results of a comparative evaluation of the antimicrobial effect of S-ethyl 4-acetamidobenzene sulfonothioate and S-allyl 4-methacrylamidobenzene sulfonothioate on the same strains of microorganisms indicate that the fungicidal and bactericidal effects of S-allyl 4-methacrylamidobenzene sulfonothioate is moderate and lower than that of S-ethyl 4-acetamidobenzene sulfonothioate, which indicates

the dependence of biological activity on the molecular structure, namely, acyl fragments on the amino group and aliphatic substituents on the thiol group of the promising sulfonothioate pharmacophore.

Experimentally, pronounced antiviral effects of the synthesized S-allyl 4-methacrylamidobenzene sulfonothioate against herpes simplex viruses types 1 and 2 *in vitro* on the A549 cell model were established. S-allyl 4-methacrylamidobenzene sulfonothioate exhibited low cytotoxicity, even at a concentration of 100 µg/mL, indicating its potential for use in therapy of viral infections without significant risk of side effects.

The fourth chapter demonstrates the potential of using S-ethyl 4-acetamidobenzene sulfonothioate (4-AAETS) as a biologically active ingredient in the composition of the powder in the optimal amount of 1%. In particular, the results of *in vitro* microbiological studies on museum strains and the subsequent comparison of the antimicrobial effect of powders with various active pharmaceutical ingredients (iodoform, xeroform, streptocide), which are often found in extemporaneously prepared powders, provided experimental evidence of the effectiveness of the inclusion of 4-AAETS in this dosage form. Further stages of the study provided experimental verification of the effectiveness of the final proposed composition, which includes the use of inorganic ingredients and potato starch as an organic agent. Zinc oxide with a mass content of 10% acts as an astringent, adsorbing component with a moderate level of antimicrobial activity, which reduces the severity of exudative processes.

The diluents, potato starch and talc, taken in an equivalent mass ratio and used in the composition, are hygroscopic agents that control the moisture of the wound by absorbing skin secretions.

Methods for the identification of S-ethyl 4-acetamidobenzene sulfonothioate in the powdered formulation were developed using IR spectroscopy and X-ray diffraction analysis.

In the fifth chapter, samples of ointments with S-ethyl 4-acetamidobenzene sulfonothioate with different component compositions were developed. By

analyzing the antimicrobial activity of ointment samples on a total of 25 microorganisms, including 19 bacteria (4 museum and 15 clinical isolates), 6 fungi (3 clinical and 3 museum isolates) *in vitro*, the author determined the most effective ointment compositions based on osmotically active polyethylene glycol and containing 2% S-ethyl 4-acetamidobenzene sulfonothioate.

In addition, the rheological behavior of the developed ointment samples, which had previously passed stability tests, was studied. It was found that the addition of S-ethyl 4-acetamidobenzene sulfonothioate to the composition increases the structural and mechanical properties of the ointment (viscosity, threshold shear stress, thixotropy). It has been shown that the recovery of ointments with 3% and 5% mass content of castor oil in the composition is delayed in time, which indicates good spreadability. The introduction of a significant amount (20%-30% w/w) of propylene glycol leads to an undesirable loss of the ointments' consistency properties.

A comparison was also conducted between the effect of the developed ointment "Chasnofor", containing 2% thiosulfonate, and the activity of commercially available ointments. It was determined that its antimicrobial effect is mostly no less effective, and in some cases more pronounced, than that of the reference ointments.

Different concentrations of rhamnolipid biosurfactants, produced by microbial synthesis using *Pseudomonas* sp. PS-17 (combination of RL-1 and RL-2), were incorporated into the developed ointments for this study. The phenomenon of synergism between S-ethyl 4-acetamidobenzene sulfonothioate and biosurfactants was established. Specifically, the incorporation of 0,01 % of surface-active rhamnolipids into the ointment with a 1% content of a biologically active sulfur-containing substance ensures its antimicrobial effectiveness comparable to that of the ointment with a 2% mass content of S-ethyl 4-acetamidobenzene sulfonothioate, which is confirmed by the diameter of the zones of inhibition of microbial growth.

The derivatographic analysis proved the absence of thermal degradation and chemical interaction between the components of the ointment - S-ethyl-4-

acetamidobenzene sulfonothioate, rhamnolipids and polyethylene glycols (PEG 400 and PEG 1500) within the temperatures required for the manufacture of polyethylene glycol ointments.

Methods for the identification of S-ethyl 4-acetamidobenzene sulfonothioate and its quantitative determination in the ointment were developed.

In the sixth chapter, a comparative analysis of active pharmaceutical ingredients with antiherpetic effects available on the pharmaceutical market was carried out. The need for the synthesis of new compounds is outlined.

Herpes infection is treated with various dosage forms that provide both systemic and local therapeutic effects. Considering the advantages and specific characteristics of orally disintegrating tablets, a study was conducted to develop their optimal composition with an antiherpetic active ingredient, S-allyl 4-methacrylamidobenzene sulfonothioate. Sixteen excipients belonging to four different groups of compounds, classified according to their functional purposes (superdisintegrants, sugar-based and microcrystalline cellulose-based fillers, and lubricants), were selected and studied. The influence of these excipients on the pharmacological and technological properties of powders and tablets with the antiviral compound, S-allyl 4-methacrylamidobenzene sulfonothioate, obtained by the direct compression method, was determined by dispersion analysis. It has been established that the most optimal excipients in the composition of the orally disintegrating antiherpetic tablets are sodium carboxymethyl starch, ludipress, sodium croscarmellose, and sodium lauryl sulfate. Methods for the identification of S-allyl 4-methacrylamidobenzene sulfonothioate in tablets by IR spectroscopy have been developed.

Based on the materials of the dissertation, 20 scientific papers were published.

Key words: sulfonothiates, nucleophilic substitution, antibacterial activity, antifungal activity, antiviral activity, dermal medicines, tablets, rheology, rhamnolipids of *Pseudomonas* sp. PS-17, biosurfactants, acute toxicity, cytotoxic activity, physicochemical properties, biologically active compounds, drug design.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові статті:

1. Zaczynska, E., Czarny, A., Karpenko, O., Vasylyuk, S., Monka, N., Stadnytska, N., Fizer, L., Komarovska-Porokhnyavets, O., Jaranowski, M., Lubenets, V., & Zimecki, M. (2023). Obtaining and determining antiviral and antibacterial activity of S-Esters of 4-R-Aminobenzenethiosulfonic acid. *Chemistry & Chemical Technology*, 17(2), 315–324. <https://doi.org/10.23939/chcht17.02.315>; *(Особистий внесок: збір і опрацювання літературних даних, проведення синтезів, участь в обговоренні результатів, написання і редагування)*.
2. Fizer, L. V., Parashchyn, Z. D., Komarovska-Porokhnyavets, O. Z., & Lubenets, V. I. (2024). Development of the composition of orally disintegrating antiviral tablets with thiosulfonate component, allyl ester of 4-methacryloylaminobenzenethiosulfonic acid. *The Odessa Medical Journal*, 3, 91–96. <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-3-15>; *(Особистий внесок: проведення синтезів, створення концепції, збір і опрацювання літературних даних, участь у проведенні дослідження і опрацюванні результатів, написання і редагування статті)*.
3. Kupka, T., Dziuk, B., Ejsmont, K., Makieieva, N., Fizer, L., Monka, N., Konechna, R., Stadnytska, N., Vasyliuk, S., & Lubenets, V. (2024). Impact of crystal and molecular structure of three novel thiosulfonate crystals on their vibrational and NMR parameters. *Journal of Molecular Structure*, 1313, 138642. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2024.138642>; *(Особистий внесок: збір і опрацювання літературних даних, проведення синтезів, участь в обговоренні результатів, написання і редагування)*.
4. Фізер, Л., Парашин, З.Д., Комаровська-Порохнявець, О.З., та Лубенець, В.І. (2024). Розробка складу присипки з тіосульфонатною складовою (ААТС) та вивчення її протимікробної дії. *Хімія, технологія та застосування речовин*, 7 (1), 131–139. <https://doi.org/10.23939/ctas2024.01.131>; *(Особистий внесок: проведення синтезів, створення концепції, збір і опрацювання літературних*

даних, участь у проведенні дослідження і опрацюванні результатів, написання і редагування статті).

5. Кушнір, В.І., Кушнір І. М., Лубенець В. І., Семен І. С., Фізер, Л.В., Куцан, О.Т., Бербєка, У.З., Колодій, Г.В., та Мурська, С.Д. (2025). Вивчення протигрибкової дії етилового S-естеру 4-ацетиламінобензентіосульфокислоти. Науково-технічний бюлетень Державного науково-дослідного контрольного інституту ветеринарних лікарських засобів та кормових добавок та Інституту біології тварин, 26 (1), 105-111. <https://doi.org/10.36359/scivp.2025-26-1.12>. (Особистий внесок: збір і опрацювання літературних даних, проведення синтезів, участь в обговоренні результатів, написання і редагування).

Патенти:

1. Спосіб одержання тіосульфонатної субстанції. № 153357/ заявн. Національний університет “Львівська політехніка”; u202204890; заявл. 20.12.2022; опубл. 21.06.2023; бюл. № 25. Лубенець В. І., Фізер Л. В., Зварич В.І., Монька Н.Я. <https://sis.nipo.gov.ua/uk/search/detail/1744487/> ; (Особистий внесок: участь у патентному пошуку, проведення синтезів, аналіз отриманих даних, оформлення патенту).

2. Спосіб одержання S-етил-4-ацетамідобензенсульфонотіоату. № 128362/ заявн. Національний університет “Львівська політехніка”; a202204891; заявл. 20.12.2022; опубл. 19.06.2024, бюл.№ 25. Лубенець В. І., Фізер Л. В., Зварич В.І., Монька Н.Я. <https://sis.nipo.gov.ua/uk/search/detail/1805581/> . (Особистий внесок: участь у патентному пошуку, проведення синтезів, аналіз отриманих даних, оформлення патенту).

Тези доповідей:

1. Лубенець, В. І., Галєнова, Т. І., Гавриляк, В. В., Пилипець, А. З., Монька, Н. Я., Наконєчна, А. В., Фізер, Л. В., Новіков, В. П., & Савчук, О. М. (2020). Антитромботичні субстанції тіосульфонатної структури. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів: Матеріали VIII Науково-практичної конференції з міжнародною*

участю (Тернопіль, 23–24 вересня 2020 р.) (с. 11–12). (Особистий внесок здобувача: участь у проведенні досліджень і обробці результатів).

2. Грошовий, Т. А., Демчук, М. Б., Белей, Н. М., Павлюк, Б. В., Найда, Ю. В., & Фізер, Л. В. (2020). Дизайн досліджень при вивченні впливу кількісних факторів на етапі оптимізації складу і технології таблетованих лікарських засобів. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів: Матеріали VIII Науково-практичної конференції з міжнародною участю (Тернопіль, 23–24 вересня 2020 р.)* (с. 81–82). (Особистий внесок здобувача: участь у опрацюванні літературних даних і обробці результатів).

3. Фізер, Л. В., Покришко, О. В., Монька, Н. Я., Василюк, С. В., & Лубенець, В. І. (2022). Використання «зелених» методів одержання алкілових естерів 4-ацетиламінобензентіосульфокислоти та дослідження їх антимікробної активності. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів: Матеріали IX Науково-практичної конференції з міжнародною участю, 22–23 вересня 2022 р., Тернопіль* (с. 17–18). (Особистий внесок здобувача: участь у проведенні досліджень і обробці результатів).

4. Fizer, L. V., Bobalo, I., Lubenets, V., Havryliak, V. V., Liubas, N., & Iskra, R. (2022, November 17-18). Antimicrobial activity of derivatives of N-acyl thiosulfanyl acids. In *Zaporizhzhia Pharmaceutical Forum – 2022: Proceedings of the All-Ukrainian Scientific and Practical Conference with International Participation* (pp. 120–121). Zaporizhzhia, Ukraine. (Особистий внесок здобувача: участь у проведенні досліджень і обробці результатів).

5. Грошовий, Т. А., Маланчук, Н. В., Фізер, Л. В., & Лубенець, В. І. (2022). Дизайн дослідження стабільності лікарських препаратів. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів: Матеріали IX Науково-практичної конференції з міжнародною участю, 22–23 вересня 2022 р., Тернопіль* (с. 212–213). (Особистий внесок здобувача: участь у опрацюванні літературних даних і обробці результатів).

6. Fizer, L. V., Komarovska-Porokhnyavets, O. Z., Monka, N. Y., & Lubenets, V. I. (2023). Antimicrobial effect of 4-AAETS polyethylene glycol solutions. In *Chemical and Biopharmaceutical Technologies: Collection of Scientific Papers* (pp. 36–37). (Особистий внесок здобувача: участь у проведенні досліджень і обробці результатів).
7. Фізер, Л. В., Николин, Я. В., Бобало, І. Ю., Чарка, Р. В., Любас, Н. М., Іскра, Р. Я., Монька, Н. Я., Комаровська-Порохнявець, О. З., & Лубенець, В. І. (2023). Синтез та біологічний потенціал S-алкіл-4-R-заміщених-арилтіосульфонатів. In *Chemical and biopharmaceutical technologies: collection of scientific papers* (pp. 265–266). (Особистий внесок здобувача: участь у проведенні досліджень і обробці результатів).
8. Фізер, Л. В., & Лубенець, В. І. (2023). Дослідження із вибору допоміжних речовин з метою отримання таблеток «Вірулін» методом прямого пресування для розсмоктування у ротовій порожнині. *Актуальні проблеми хімії, матеріалознавства та екології: Матеріали III Міжнародної наукової конференції (Луцьк, 1–3 червня 2023 р.)* (с. 175–177). (Особистий внесок здобувача: участь у проведенні досліджень і обробці результатів).
9. Фізер, Л. В., Комаровська-Порохнявець, О. З., Монька, Н. Я., & Лубенець, В. І. (2023). S-естери тіосульфокислот як потенційні діючі речовини лікарських засобів на основі поліетиленгліколів. In *Modern problems of science, education and society: Proceedings of VIII International scientific and practical conference, 9–11 October 2023* (с. 189–191). Kyiv, Ukraine. (Особистий внесок здобувача: участь у проведенні досліджень і обробці результатів).
10. Fizer, L., Karpenko, O., Pokynbroda, T., Komarovska-Porokhnyavets, O., & Lubenets, V. (2024, October 17-18). Antimicrobial properties of macrogol-based ointments containing rhamnolipids and 4-AATS. In *Scientific and technological progress and optimization of technological processes for the development of medicinal products: Proceedings of the 10th Scientific and Practical Conference with international participation dedicated to the memory of Prof. Taras A.*

Groshovyi (pp. 204–205). Ternopil, Ukraine. (*Особистий внесок здобувача: участь у проведенні досліджень і обробці результатів*).

11. Fizer, L., Vasylyuk, S., Monka, N., & Lubenets, V. (2024, September 9-11). In silico activity prediction of perspective thiosulfonate compound. In *Innovative Directions of Chemistry Development – 2024: Abstracts of the 1st Scientific Conference with International Participation* (p. 85). Odesa, Ukraine. (*Особистий внесок здобувача: участь у проведенні досліджень і обробці результатів*).

12. Fizer, L. V., Vasylyuk, S. V., Monka, N. Y., & Lubenets, V. I. (2024, November 14-15). In silico prediction of allyl thiosulfonates bioactivity. In *Adequate Solutions for Gaps in Pharmacy in Accordance with European Priorities: Proceedings of the 2nd International Student Scientific and Practical Conference* (pp. 20–21). Lviv, Ukraine. (*Особистий внесок здобувача: участь у проведенні досліджень і обробці результатів*).

13. Makieieva, N., Kupka, T., Ejsmont, K., Dziuk, B., Fizer, L., Monka, N., Konechna, R., Stadnytska, N., Vasyliuk, S., & Lubenets, V. (2024, June 26-28). *Structural characterizations of three novel thiosulfonate crystals*. 65 Konwersatorium Krystalograficzne, Wrocław, Poland. (*Особистий внесок здобувача: проведення синтезів, участь у проведенні досліджень і обробці результатів*).

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	23
ВСТУП.....	25
РОЗДІЛ 1. СИНТЕЗ І ДОСЛІДЖЕННЯ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ СПОЛУК ІЗ СУЛЬФОНОТІОАТНОЮ СТРУКТУРОЮ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	33
1.1. Синтез сполук сульфонотіоатної структури.....	33
1.2. Дослідження біологічної активності сполук із сульфонотіоатною структурою.....	51
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	64
2.1. Матеріали дослідження.....	64
2.2. Методи дослідження.....	66
Розділ 3. СИНТЕЗ S-АЛКІЛ 4-АЦИЛАМІДОБЕНЗЕНСУЛЬФОНОТІОАТІВ, ДОСЛІДЖЕННЯ ЇХ ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ ТА БІОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ.....	79
3.1. In silico прогнозований скринінг S-алкіл 4-ациламідобензенсульфонотіоатів.....	79
3.2. Розробка технології отримання та дослідження властивостей S-естерів тіосульфокислот.....	82
3.2.1. Розробка методів отримання і дослідження фізико-хімічних властивостей S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату.....	82
3.2.2. Розробка методів отримання і дослідження фізико-хімічних властивостей S-аліл 4-метакриламідобензенсульфонотіоату.....	109
3.3. Вивчення біологічної активності і токсичності синтезованих S-алкіл 4-ациламідобензенсульфонотіоатів.....	125
3.3.1. Вивчення біологічної активності і токсичності S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату.....	125
3.3.2. Вивчення біологічної активності і токсичності S-аліл 4-метакриламідобензенсульфонотіоату.....	131
Розділ 4. РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ПОРОШКУ НАШКІРНОГО З S-ЕТИЛ 4-АЦЕТАМІДОБЕНЗЕНСУЛЬФОНОТІОАТОМ.....	138

4.1 Обґрунтування вибору лікарської форми і загальної концепції дослідження.....	138
4.2. Розробка складу порошка нашкірного з S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоатом.....	140
4.2.1. Обґрунтування концентрації S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату у складі порошка нашкірного.....	140
4.2.2. Вибір допоміжних речовин у складі порошка нашкірного з S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоатом.....	142
4.2.3. Дослідження фізико-хімічних і технологічних показників порошка нашкірного	147
4.3. Розробка технології порошка нашкірного з S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоатом.....	150
4.3.1. Розробка технології на виготовлення порошка нашкірного в аптечних умовах.....	150
4.3.2. Розробка технології промислового виробництва порошка нашкірного....	152
4.4. Ідентифікація S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату у порошку нашкірному.....	155
4.4.1. Ідентифікація S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату у порошку нашкірному ІЧ-спектроскопією.....	155
4.4.2. Ідентифікація S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату у порошку рентгенофазним аналізом.....	157
РОЗДІЛ 5. ОБҐРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ МАЗІ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГНІЙНИХ РАН.....	161
5.1. Обґрунтування складу мазі з S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоатом	161
5.1.1. Обґрунтування вибору лікарської форми і загальної концепції дослідження.....	161
5.1.2.Обґрунтування вибору концентрації S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату у мазі.....	164
5.1.3. Вибір типу та складу маzewої основи із S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоатом.....	168

5.1.4. Мікробіологічні дослідження мазей на основі S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату з рамноліпідами.....	176
5.1.5. Реологічні дослідження мазей із S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоатом.....	182
5.1.6. Термічні дослідження мазі «Часнофор» з S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоатом.....	186
5.2. Ідентифікація S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату в мазі.....	189
5.2.1. Ідентифікація і кількісне визначення S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату в мазі УФ-спектроскопією.....	189
5.2.2. Ідентифікація S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату в мазі ІЧ-спектроскопією.....	191
Розділ 6. РОЗРОБКА СКЛАДУ ПРОТИГЕРПЕТИЧНИХ ТАБЛЕТОК, ЩО ДИСПЕРГУЮТЬСЯ В РОТОВІЙ ПОРОЖНИНІ.....	195
6.1. Обґрунтування загальної концепції дослідження і вибору лікарської форми.....	195
6.2. Дослідження фармако-технологічних показників порошкових мас з S-аліл 4-метакриламідобензенсульфонотіоатом і таблеток на їх основі.....	201
6.3. Ідентифікація S-аліл 4-метакриламідобензенсульфонотіоату в таблетках ІЧ-спектроскопією.....	221
6.4. Дослідження впливу таблеток на систему антиоксидантного захисту і метаболізм <i>in vivo</i>	223
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ.....	226
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	228
ДОДАТКИ	277

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

AMP — антимікробна резистентність;

OCC — органічні сірковмісні сполуки;

ТС – тіосульфат;

AMP – антимікробна резистентність;

4-AAETS – S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату;

АМАБТ – S-аліл 4-метакриламідобензенсульфонотіоату;

ДМФА – диметилформамід;

ДМСО – диметилсульфоксид;

ТБА-I – тетрабутиламоній йодид;

БАС – біологічно активна сполука;

ДР – допоміжна речовина;

АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт;

ЛФ - лікарська форма;

LD₅₀ – однократна середньосмертельна доза речовини;

МТТ-тест – кольорометричний метод визначення життєздатності клітин;

ТССД – концентрація тестованої хімічної сполуки, яка викликає цитотоксичний ефект у 50 % клітин культури тканин.

ТСID₅₀ – кількісно-вірусологічний показник, що визначає титр вірусу, при якому 50 % клітинних культур виявляють цитопатичний ефект внаслідок вірусної інфекції.

МЛЗ – м'який лікарський засіб;

ПЕГ – поліетиленгліколь;

ПГ – пропіленгліколь;

РО – рицинова олія;

ТС – термостабільність;

КС – колоїдна стабільність;

ПАР – поверхнево-активна речовина;

РЛ – рамноліпіди;

ВПГ – вірус простого герпесу;

ТДРП – таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині;

МКЦ – мікрокристалічна целюлоза;

МПЕ – математичне планування експерименту;

ДФУ – державна Фармакопея України;

ЄФ – Європейська Фармакопея;

FDA – Food and Drug Administration;

ДСТУ – державний стандарт України;

ESKAPE – група особливо небезпечних бактерій, що демонструють високу антибіотикорезистентність і відповідальні за велику частину внутрішньолікарняних інфекцій;

TORCH - небезпечна для плода група інфекцій при вертикальній трансмісії;

ДТА - *диференціальний термічний аналіз*;

ДТГ - *метод диференціальної термогравіметрії*;

ТГ - термогравіметричний аналіз;

ДСК - диференціальна скануюча калориметрія;

МІК — мінімальна інгібуюча концентрація, мкг/мл;

МБК — мінімальна бактерицидна концентрація, мкг/мл;

МФК — мінімальна фунгіцидна концентрація, мкг/мл.

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження.

Відомо, що антимікробна резистентність (АМР) характеризується здатністю мікроорганізмів протистояти дії антибіотиків, антимікотиків та противірусних препаратів, ефективність яких стрімко знижується, є комплексною проблемою і становить глобальну загрозу для здоров'я людства. Зокрема, за прогнозами ВООЗ, до 2050 року кількість смертей, спричинених резистентністю до антибіотиків, може сягнути 10 мільйонів на рік.

АМР є особливо небезпечною в умовах війни при отриманні мінно-вибухових травм, які супроводжуються значним ушкодженням шкіри і м'яких тканин, кістковими переломами та відкритими ранами, створюючи сприятливі умови для колонізації патогенними мікроорганізмами. Слід підкреслити, що високий ризик інфікування існує як безпосередньо в зоні бойових дій, так і під час транспортування поранених і в умовах стаціонарного лікування, де значно підвищується ймовірність розвитку внутрішньолікарняних (нозокоміальних) інфекцій. У таких випадках лікування значно ускладнюється, зростає летальність, продовжується період реабілітації, а також суттєво збільшуються витрати на медичну допомогу. У сукупності це призводить до істотного збільшення навантаження на систему охорони здоров'я. Існуючі лікарські засоби мають ряд недоліків.

Таким чином, розробка нових фармацевтичних рішень, які включають синтез нових біологічно активних сполук є вкрай важливою як з точки зору глобальної боротьби з АМР, так і в контексті забезпечення ефективної медичної допомоги в умовах війни в Україні.

У зв'язку з цим **актуальним** є створення нових лікарських засобів місцевої дії на основі молекул з протимікробною активністю, зокрема порошків і мазей для зовнішнього використання, які б:

- забезпечували ефективне пригнічення росту патогенів, включно з резистентними формами;
- сприяли загоєнню ран;

- знижували ризик системного застосування антибіотиків;
- зменшували тривалість госпіталізації та кількість ускладнень.

Герпесвірусні інфекції, зокрема ті, що зумовлені вірусами простого герпесу 1-го та 2-го типу (ВПГ-1, ВПГ-2), залишаються однією з найпоширеніших вірусних захворювань серед населення в усьому світі. Наразі відсутні ефективні вакцини чи ліцензовані методи специфічної профілактики, що зумовлює високу поширеність латентних форм інфекції, рецидивів та ризик розвитку тяжких ускладнень, зокрема герпесів у генералізованих формах (герпетичний менінгіт, енцефаліт, пневмонія) тощо. Більше того, ВПГ входить до списку TORCH-інфекцій, асоційованих з високими ризиками аномалій розвитку ембріону і плоду, і є небезпечним для імунокомпроментованих пацієнтів.

Попри відносно низьку генетичну мінливість у порівнянні з бактеріальними патогенами, герпесвіруси все ж демонструють здатність до мутацій, що сприяє формуванню стійкості до противірусних препаратів, переважно ациклічних нуклеозидів, що значною мірою обмежує ефективність традиційної терапії.

У зв'язку з цим надзвичайно актуальним є пошук нових хімічних сполук із протигерпетичною активністю, а також розробка сучасних лікарських форм, здатних забезпечити належний терапевтичний ефект. Такий підхід є вкрай важливим для забезпечення ефективного контролю над герпесвірусними інфекціями та зменшення навантаження, який вони накладають на систему охорони здоров'я.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами

Дисертаційну роботу виконано на кафедрі технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка» як частину фундаментальних досліджень «Синтез, дослідження, технологія та біотехнологія нових фармацевтичних субстанцій, органічних сполук і функціональних матеріалів, яким притаманні біологічна

активність та комплекс інших практично цінних властивостей» в межах комплексної науково-дослідної роботи ТБСФБ (державна реєстрація № 0119U002252).

Мета і завдання дослідження

Метою даної роботи був синтез біологічно активних тіосульфонатів з використанням технологічно доцільних підходів, дослідження їх властивостей, обґрунтування вибору, розробка складу трьох антимікробних лікарських форм та вивчення їх фармако-технологічних параметрів.

У межах дослідження, з метою досягнення поставленої мети, були окреслені й реалізовані наступні завдання:

1) здійснити аналітичну обробку та узагальнення даних, представлених у літературних джерелах, щодо синтетичних підходів отримання сульфонотіоатів, а також спектру біологічної дії;

2) розробити і запропонувати оптимальні методи одержання S-етил 4-ацетамідо- і S-аліл 4-метакриламідобензенсульфонотіоатів, опираючись на результати досліджених реакцій алкілювання і ацилювання, проведених в різних умовах;

3) провести ретроспективне прогнозування фармакологічної дії, гострої токсичності, оцінку «лікоподібності» синтезованих сульфонотіоатів *in silico*;

4) оцінити фунгібактерицидну дію S-етил 4-ацетамідо- і S-аліл 4-метакриламідобензенсульфонотіоатів *in vitro* на патогенних штамах мікроорганізмів, противірусну дію S-аліл 4-метакриламідобензенсульфонотіоату на клітинній лінії А-549 щодо герпесвірусів першого і другого типів;

5) обґрунтувати вибір наскірних лікарських форм (порошка і мазі) із S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоатом для лікування ран;

6) запропонувати раціональні склади цих ЛФ і провести фармако-технологічні випробування, методи якісного і кількісного визначення S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату у ЛФ;

7) обґрунтувати вибір лікарської форми таблеток, що диспергуються в ротовій порожнині, із S-аліл 4-метакриламідобензенсульфонотіоатом як протигерпетичним компонентом;

8) визначити оптимальний склад таблеток на основі фармако-технологічних випробувань і запропонувати методи якісного визначення S-аліл 4-метакриламідобензенсульфонотіоату у ЛФ;

Об'єкти дослідження: сульфуровмісні сполуки S-етил 4-ацетамідо- і S-аліл 4-метакриламідобензенсульфонотіоати, лікарські форми (порошки для наскірного застосування, мазі, таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині) з сульфонотіоатами як діючими компонентами.

Предмет дослідження: розробка методів синтезу S-етил 4-ацетамідо- і S-аліл 4-метакриламідобензенсульфонотіоатів, як потенційних біологічно активних сполук, вивчення їх фізико-хімічних властивостей і створення на їх основі лікарських форм з антимікробною активністю.

Методи дослідження

Для реалізації поставлених у дослідженні завдань було застосовано теоретичні, емпіричні та загальнонаукові методи. Серед них: органічний синтез; методи ідентифікації сполук (ІЧ-, УФ, ^1H та ^{13}C ЯМР, мас-спектроскопії, рентгеноструктурний і рентгенофазний аналізи) і вивчення їх властивостей (комплексний термічний аналіз); методи *in silico* для вивчення прогнозованої біоактивності, токсичності і відповідності хімічних структур вимогам за правилами «лікоподібності»; мікробіологічні методи (вивчення фунгібактерицидної дії сульфонотіоатів *in vitro* методом дифузії в агар і серійних розведень; вивчення протигерпетичної дії S-аліл 4-метакриламідобензенсульфонотіоату за зниженням вірусного титру (TCID_{50}) після інкубації з сполукою шляхом аналізу цитопатичного ефекту у серійних розведеннях супернатанту; біологічні методи (визначення середньосмертельної дози S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату за Кербером); органолептичний, фізико-хімічні, фармако-технологічні методи для визначення зовнішнього вигляду, розчинності, термостабільності сполук,

реологічної поведінки ЛФ); математико-статичні методи обробки відгуків (дисперсійний аналіз).

Наукова новизна отриманих результатів

У межах цієї роботи було вперше здійснено цілеспрямоване розширення підходів до отримання S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату алкілюванням натрій 4-ацетамідобензенсульфонотіоату різними алкілюючими реагентами при варіативних умовах (розчинників, температур, використанні ультразвуку, каталізатора міжфазного переносу), і запропоновано найоптимальніший метод з врахуванням виходу і екологічності синтезу. Зокрема, вперше було проведено сонохімічний синтез S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату в умовах, близьких до “solvent-free”.

За одержаними результатами проведених досліджень отримано патент України на винахід «Спосіб одержання S-етил-4-ацетамідобензенсульфонотіоату» № 128362 від 19.06.2024.

Окрім того, здійснено оптимізацію умов одержання S-аліл 4-метакриламідобензенсульфонотіоату і запропоновано метод N-ацилювання попередньо одержаного S-аліл 4-амінобензенсульфонотіоату метакрилоїлхлоридом у тетрагідрофурані при низьких температурах.

Проведено вперше вивчення відповідності S-етил 4-ацетамідо- і S-аліл 4-метакриламідобензенсульфонотіоатів правилам «лікоподібності» і скринінг їх прогнозованої активності на біологічні мішені *in silico*, експериментальне системне дослідження діапазону фунгібактерицидної і противірусної дії до вірусу простого герпесу (ВПГ-1 і ВПГ-2) синтезованих сполук *in vitro*.

Вперше проведено комплексне дослідження щодо розроблення наскірних лікарських форм (порошка і мазі) з S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоатом і різними ексципієнтами для терапії ранових уражень. Визначено їх антимікробний профіль і фармако-технологічні властивості. З огляду на високу фунгібактерицидну дію, проведено дослідження прогнозованої і експериментально встановленої

гострої токсичності (LD₅₀) S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату *in vivo* на щурах.

Окрім того, вперше запропоновано склад порошкової композиції для виготовлення протигерпетичних таблеток, що диспергуються в ротовій порожнині, з S-аліл 4-метакриламідобензенсульфонотіоатом, на підставі отриманих експериментальних даних фармако-технологічних відгуків і результатів їх статистичної обробки.

Практичне значення отриманих результатів

На основі скринінгу біологічної активності *in silico*, *in vitro* та *in vivo* було відібрано, синтезовано та досліджено перспективні сульфуровмісні молекули з антимікробною (антибактеріальною, протигрибковою, противірусною) дією. Зокрема, було розроблено оптимальні методи синтезу S-етил 4-ацетамідо- і S-аліл 4-метакриламідобензенсульфонотіоатів, досліджено фізичні й хімічні особливості речовин, їх спектр біологічної активності щодо патогенів, у тому числі проти клінічних штамів мікроорганізмів.

Створенні на основі сульфонотіоатів фармацевтичні композиції визначеного складу рекомендовані до подальших доклінічних досліджень, як антимікробні засоби для нашкірного застосування (із S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоатом) і протигерпетичний засіб для системного використання (із S-аліл 4-метакриламідобензенсульфонотіоатом).

Проведено апробацію отримання S-етил 4-ацетамідо- і S-аліл 4-метакриламідобензенсульфонотіоатів в умовах лабораторії синтезу АФІ, а також порошку нашкірного і ТДРП в умовах технологічної лабораторії АТ «Фармак». Окрім того, технологія виготовлення порошку нашкірного апробована в умовах навчально-виробничої аптеки Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького. Фрагменти роботи запроваджено в освітньо-науковий процес кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології, кафедри мікробіології медичного університету ім. Данила Галицького.

Особистий внесок здобувача

У межах даної наукової роботи автором було здійснено огляд сучасного стану синтетичного одержання сульфонотіоатів різними методами і аналіз літератури щодо їх широкого спектру різноспрямованої біологічної дії сполук природнього і синтетичного походження. Проведено планування експериментів і їх реалізація, як щодо синтезу самих біологічно активних сполук, так і створення на їх основі фармацевтичних композицій, вивчення властивостей цільових БАР і готових лікарських форм. Отримані дані опрацьовано і систематизовано, а узагальнені результати дослідження стали основою для формулювання висновків дисертаційної роботи.

Апробація результатів дисертації

Матеріали дисертаційного дослідження були винесені на обговорення на відповідних науково-практичних конференціях:

76 студентська науково-технічна конференція (Львів, 19 жовтня 2018 р.), VIII науково-практична конференція з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (Тернопіль, 23–24 вересня 2020 р.), всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Запорізький фармацевтичний форум - 2022» (Запоріжжя, 17–18 листопада 2022 р.), IX науково-практична конференція з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (Тернопіль, 22–23 вересня 2022 року), VI International Scientific and Practical Conference "KyivLvivPharma-2023. Pharmaceutical Technology and Pharmacology in Ensuring Active Longevity" (November 16-18, 2023, Kyiv, Lviv), VIII International scientific and practical conference «Modern problems of science, education and society» (Kyiv, 9–11 October 2023), III Міжнародна наукова конференція «Актуальні проблеми хімії, матеріалознавства та екології» (Луцьк, 1–3 червня 2023 року), 65 Konwersatorium krystalograficzne : warsztaty naukowe PTKryst i sesja sekcji młodych krystalografów PTKryst (Wrocław, 26–28.06.2024), I наукова конференція з міжнародною участю

«Інноваційні напрями розвитку хімії - 2024» (Одеса, 9-11 вересня 2024), II Міжнародна студентська науково-практична конференція «Належні рішення для прогалин у фармації: відповідно до європейських пріоритетів» (Львів, 14–15 листопада 2024 р.), X науково-практична конференція з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (Тернопіль, 17–18 жовтня 2024 р.).

Публікації

У межах виконання дисертаційного дослідження було оприлюднено 20 наукових праць, серед яких 3 статті, які включені до міжнародної наукометричної бази даних Scopus, 2 статті у фаховому виданні України, 13 тез доповідей. Також отримано 1 патент на винахід і 1 патент на корисну модель.

Обсяг і структура дисертації

Дисертація викладена на 297 сторінках машинописного тексту, складається зі вступу, 6 розділів, висновків, списку використаних джерел та 14 додатків (20 с.). Робота ілюстрована 139 рисунками і 54 таблицями. Список використаних джерел містить 372 найменування.

РОЗДІЛ 1

СИНТЕЗ І ДОСЛІДЖЕННЯ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ СПОЛУК ІЗ СУЛЬФОНОТІОАТНОЮ СТРУКТУРОЮ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Синтез сполук сульфотіоатної структури

Сірка є незамінним елементом для всіх живих організмів [1] і одним з найпоширеніших елементів на Землі, здатним існувати в різних ступенях окислення — від -2 до +6. Основним джерелом реактивності сірки в біологічних системах є тіольні групи, які здатні легко та зворотно окислюватися й відновлюватися. Ця властивість обумовлює їхню ключову роль у контролі окисно-відновного стану клітинного метаболізму, що є об'єктом активних досліджень. Сірка утворює активні форми, що виконують важливі сигнальні функції в різних організмах. До органічних сірковмісних сполук належать: тіоли, дисульфіди, сульфенові кислоти, тіосульфінати (дисульфід-S-монооксиди), тіосульфонати (дисульфід-S-діоксиди) і тіїл-радикали [1].

Сірка є одним з найбільш біологічно поширених елементів в організмі людини з функціями, що включають клітинну сигналізацію, детоксикацію вільних радикалів, структурну підтримку та допомогу у генеруванні енергії в організмі [2]. Пули сірки в організмі людини підтримуються головним чином за рахунок споживання з їжею метіоніну разом з достатньою кількістю вітамінів групи В (В₁, В₂, В₃, В₅, В₆, В₇, В₉, В₁₂) та мікроелементами - цинком, нікелем, молібденом, кобальтом, калієм, магнієм, залізом, кальцієм та натрієм [2]. Сірка широко включена до складу білків, вітамінів та інших важливих метаболітів і кофакторів, таких як таурин і ліпоева кислота. Вона також необхідна для функціонування деяких нуклеїнових кислот і окислювально-відновних білків [3, 4]. Живі організми виробили різні стратегії включення сірки, яка може існувати у ступенях окислення від -2 до +6, у різноманітних біологічно активних природних речовинах [4]. У огляді 2023 року обговорювалося утворення -C-S- зв'язків у біосинтезі природних сполук [4].

Тіосульфати ($R'SO_2SR''$) – цікаві з хімічної точки зору сполуки з дисульфідним зв'язком, які мають один атом сульфуру з ступенем окиснення +6, а інший – -2 [5].

Синтез тіосульфатів (ТС) можна здійснити шляхом хімічного перетворення тіолів, дисульфідів, тіосульфінатів, сульфенілгалогенідів, сульфонілгалогенідів, тіосульфатів лужних металів, сульфінатів лужних металів, сульфонілгідрозидів, а також з використанням інших стратегій синтезу (рис.1.1) [6].

Завдяки поляризації дисульфідного зв'язку ТС є на порядок реакційно здатнішими, ніж дисульфіди. При синтезі слід враховувати, що тіосульфати залежно від умов можуть виступати як сульфенілюючими, так і сульфонілюючими агентами, мають здатність реагувати з нуклеофілами, електрофілами та радикалами, тому є цінними сполуками [5].

Для одержання тіосульфатів було розроблено значну кількість методів синтезу з використанням різних вихідних сульфуровмісних сполук-попередників, класифікацію яких наведено на рис.1.1.

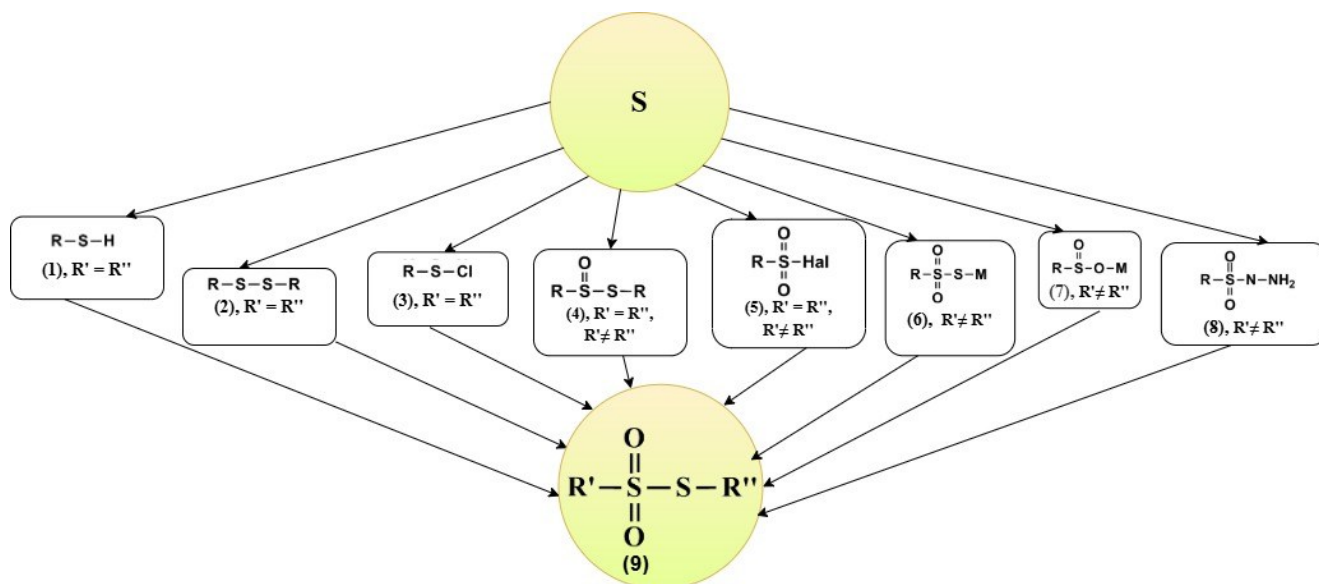


Рис. 1.1. Класифікація синтетичних підходів до тіосульфатів на основі сірковмісних вихідних сполук. М = Na або K.

Починаючи з 1960-х років, громадські рухи сприяли підвищенню екологічної свідомості населення, що в свою чергу, призвело до змін у промислових підходах та сталому прогресі у сфері розуміння антропогенного

фактору впливу на навколишнє середовище [7]. Таким чином, підвищення обізнаності населення та виробників стало каталізатором розвитку концепцій ощадного використання ресурсів, зокрема, концепції "зеленої хімії" [7].

У 1998 році Пол Анастас і Джон Ворнер постулювали 12 принципів зеленої хімії, головною ідеєю яких є зменшення або повне виключення використання токсичних розчинників у хімічних реакціях і аналітичних методах, а також на уникненні утворення залишків під час цих процесів [7]. Зелена хімія не обмежується хімічним аналізом, у якому використовується менш токсичний розчинник. Зелена хімія — це набір дій і ставлень, вона багатовимірна [8, 9], до уваги береться весь процес з мінімізацією кількості реагентів, кроків, витрат та енергії.

Мета зеленої хімії – створювати хімічні процеси, які зменшують чи усувають використання та утворення екологічно небезпечних речовин, мінімізують утворення відходів, використовують відновлювані джерела сировини, збільшують енергоефективність сприяють розробці безпечних та біорозкладних продуктів [7, 10].

Групою європейських науковців представлено аналіз методів одержання тіосульфатів із різних моно- і дисірковмісних речовин та проведено аналіз екологічності синтезів із врахуванням наступних аспектів: атомна економія (АЕ), масова ефективність реакції (RME) та масова інтенсивність реакційного процесу (PMI) [11]. Крім того, у дослідженні враховується вплив використаних для проведення реакцій розчинників [11], поділених на 4 категорії: бажані (або рекомендовані), проблемні (можуть бути використані в лабораторії, але у виробничих масштабах потрібні спеціальні заходи), небезпечні (заміна є пріоритетом) і дуже небезпечні (слід уникати використання розчинника навіть у лабораторії) [12].

Серед великого масиву експериментальних досліджень можна виділити найбільш перспективні і екологічно безпечні методи отримання тіосульфатів.

Одним з найбільш практичних і широко використовуваних методів синтезу тіосульфатів (9) є пряме окиснення тіолів (1) і дисульфідів (2).

Кілька наукових груп зосередили свої дослідження на прямому окиснювальному процесі тіолів (R-SH) для отримання симетричних тіосульфонатів [13, 14, 15, 16]. Серед опублікованих методів синтезу симетричних ТС із тіолів можна виділити 4 підходи, які демонструють елементи концепції зеленої хімії.

Перекис водню в поєднанні з тетрахлоридом титану, що виступає каталізатором типу кислоти Льюїса, виявився успішною системою для окиснення тіолів у відповідні ТС (9) [13].

Група Собхані використовувала тригідрат дихромату цинку ($\text{ZnCr}_2\text{O}_7 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$) для ефективного окиснення тіолів (1) [14].

У 2016 році група Джанг описала спосіб, який дозволяє отримувати S-арил арентіосульфонати (9) з високим виходом у присутності каталітичних кількостей CuI та 1,5,7-триазабіцикло[4.4.0] дек-5-єну в атмосфері кисню за тиску 1 атм [15].

У 2023 році повідомлялося про простий метод отримання арил- і алкілтіосульфонатів, який дозволив синтезувати цільові продукти з хорошими виходами шляхом прямого окисного сполучення тіолів (схема 1.1) [16]. Процес каталізується дибутилдиселенідом при використанні пероксиду водню, як окисника [16].

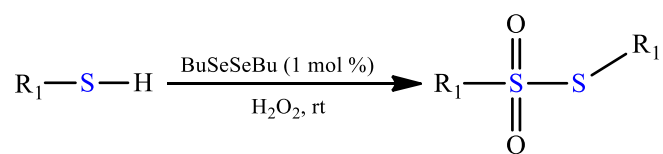


Схема 1.1

Пряме окиснення дисульфідів (2) є широко використовуваним методом синтезу симетричних тіосульфонатів (9). Такий метод був добре досліджений Фріменом та його колегами [17]. Окиснення дисульфідів відбувається, імовірно, через проміжні продукти (Vic-дисульфоксиди і OS-сульфенілсульфіати), які не були виділені, але були зафіксовані в низькотемпературних ЯМР-дослідженнях (схема 1.2).

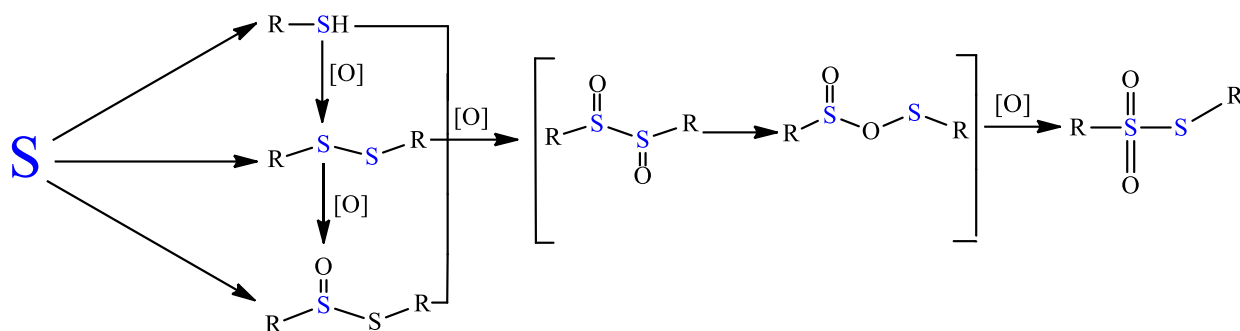


Схема 1.2. Загальна схема отримання тіосульфонатів окисненням сульфуровмісних синтонів

Протягом багатьох років повідомлялося про різні промоторні агенти, які досягають селективного окиснення одного атома сульфуру в дисульфіді (2). Найпоширенішими окиснювачами, що використовуються для цієї мети, є *пероксиди*, такі як м-хлоропероксибензойна кислота (м-ХПБК) [18] або пероксид водню (H_2O_2) в оцтовій кислоті [11], також у диметилсульфоксиді (ДМСО) при синтезі з тіолів [19].

Еспенсон з колегами повідомили про використання перекису водню як стехіометричного окислювача дисульфідів у присутності каталізатора метилтриоксоренію (CH_3ReO_3) з різними виходами [20, 21, 22].

Сильні окисники, такі як [біс(трифторацетокси)йодо] бензол [11, 23] або натрій перйодат (NaIO_4) [24], також дають тіосульфонати (9) з помірним або хорошим виходом (50-90%).

Група Чен використовувала каталітичний амоній церій (IV) нітрат (АЦН) як окислювач для дисульфідів (2) у присутності йоду (I_2) як співокисника для регенерації Ce^{IV} (схема 1.3) [25]. Метою цієї системи з двома окислювачами є зменшення використання АЦН до каталітичної кількості, але, на жаль, для цього потрібен стехіометричний йод, що призводить до утворення галогеновмісних відходів.

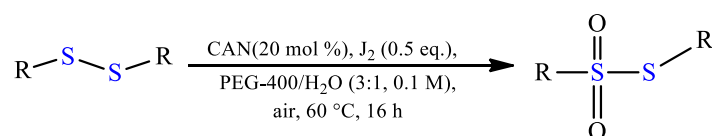


Схема 1.3

У 2011 році група Кіріхара повідомила про отримання ароматичних тіосульфонатів (9) із використанням SelectFluor™ [26, 27]. При використанні аліфатичних дисульфідів (2) швидкість реакції була дуже повільною і відбувалося конкурентне фторування, що призводило до утворення нерозчинних сумішей тіосульфонатів (9) і сульфонілфторидів.

У рамках сучасних досліджень зеленої хімії спостерігається значний інтерес до реакцій, що проводяться в умовах відсутності розчинників [28, 29, 30, 31, 32]. У 2010 році уже згадана група Чен і співавторів застосувала трихлороізоціанурову кислоту (ТХІК) як промотор для синтезу тіосульфонатів (9) з ароматичних дисульфідів (2) шляхом розтирання їх в ступці з товкачиком у твердому стані (схема 1.4) [33]. Реакція відбувається досить швидко і дає ТС з високим виходом, що є першим прикладом використання механохімії в синтезі тіосульфонатів.

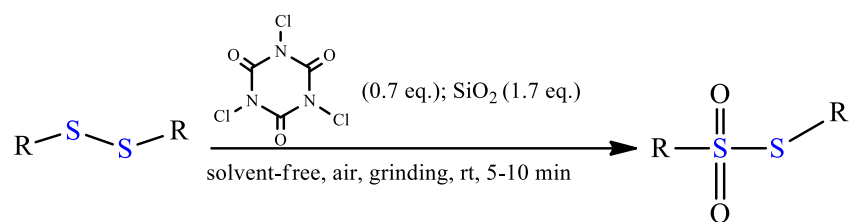


Схема 1.4

Перманганат калію, абсорбований на пентагідраті купрум (II) сульфату, альтернативно був запропонований групою Лу і співавторами, як зелений промотор для проведення окиснювального перетворення аліфатичних дисульфідів (2) (схема 1.5) [34]. Реакції проводили за відсутності розчинника під мікрохвильовим опроміненням або при звичайному нагріванні.

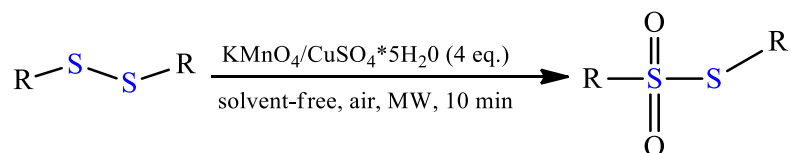


Схема 1.5

Oxone® (пероксимоносульфат калію, KHSO₅/KHSO₄/K₂SO₄ у молярному співвідношенні 2:1:1), комерційно доступний, нетоксичний і

високостабільний окислювач був застосований Натараджаном у 2015 році для окиснення дисульфідів (2) у поєднанні з субстехіометричними солями KBr, KCl, NaBr або NaCl у водному ацетонітрилі [35]. Метод був використаний для окиснення дисульфідів (2) аліфатичної і ароматичної структури, що містять електронодонорні і електроноакцепторні групи. Він дає достатньо високі виходи ТС, але є проблемним через утворення галогенів.

Нарешті, нетоксичний молекулярний кисень вважається ідеальним зеленим окислювачем [36] дисульфідів, тому має великий зелений потенціал. Групи Антуанетті та Лакомба досліджували фотоокиснення дисульфідів (2) у присутності мезопористого графітоподібного нітриду вуглецю (мпг- C_3N_4) як неметалевого, гетерогенного фотокаталізатора і радикального ініціатора ізобутиральдегіду, але з виходом тільки біля 30 % [37].

У іншому дослідженні процесу фотоокиснення дисульфідів до ТС генерували синглетний кисень (1O_2) з триплетного кисню. Альтернативно, 9,10- диціаноантранцен або бензофенон були використані як фотосенсибілізатори [38, 39]. В обох випадках, на жаль, спостерігалось повільне фотоокиснення і були отримані суміші бажаного продукту (30-48 %), вихідної речовини і сильних кислот (алканосульфонової і сірчаної) [38, 39].

У несиметричних ароматичних дисульфідних сполуках окиснення відбувається по атому сірки, що розташований поблизу незаміщеного ядра (схема 1.6). Окрім того, частково утворюються тіосульфоестери з однаковими замісниками біля тіосульфогрупи.

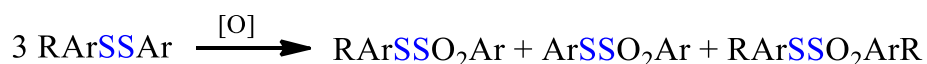


Схема 1.6

При окисненні несиметричних алкіл-, арилдисульфідів метаклорпероксибензойною кислотою (МХПБК) одержують тіосульфоестери з виходом $\geq 75\%$, з окисненням менш стерично закритого сульфуру [40, 41].

У 2021 році німецькими вченими опубліковано метод одержання несиметричних тіосульфонатів шляхом електрохімічного окиснення суміші двох різних симетричних дисульфідів (схема 1.7). Реакція приводить до утворення цільових тіосульфонатів із виходами від 44 до 76 %, водночас також утворюються й симетричні ТС як побічні продукти. Якщо ж окисненню піддається лише один симетричний дисульфід, вихід відповідного тіосульфонату значно зростає [42].

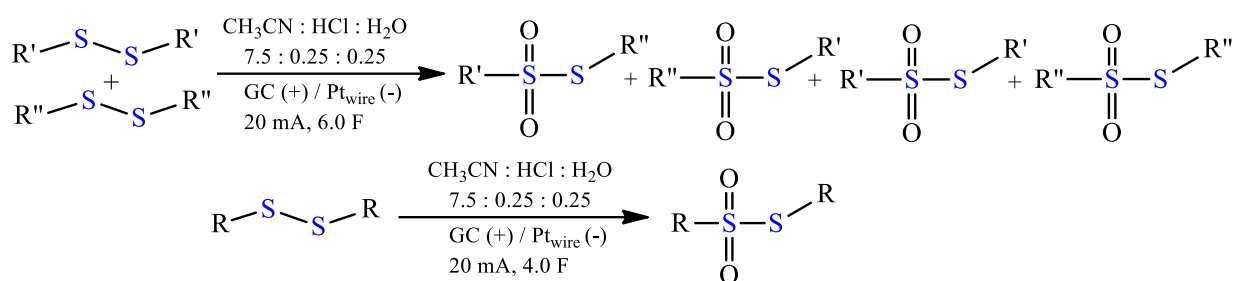


Схема 1.7

Невизначеність процесу окиснення, труднощі синтезу вихідних несиметричних дисульфідів, отримання суміші ізомерних кінцевих сполук перешкоджають широкому застосуванню даного методу.

Шляхом окиснення тіолів також можна отримати несиметричні ТС. Наприклад, у 2011 році команді Лі з колегами вдалося отримати S-тридейтерометил арентіосульфонати з ароматичних тіолів (1) і ДМСО- d_6 з помірними виходами (схема 1.8) [43]. Легкодоступний і дешевий диметилсульфоксид відіграє подвійну роль у цьому перетворенні: він діє і як розчинник, і як реагент. Хлорид ціануру активує диметилсульфоксид з утворенням електрофільної сполуки, яку потім захоплює тіофенол з подальшим перегрупуванням Vis-дисульфоксидів в тіосульфонати.

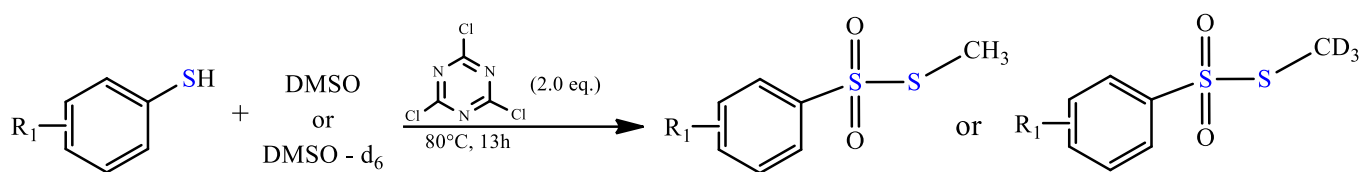


Схема 1.8

Реакційноздатні S-нітрозопохідні цистеїну і глутатіону були отримані Хартом і співавторами дією нітриту натрію і соляної кислоти для синтезу відповідних тіосульфонатів (схема 1.9) [11].

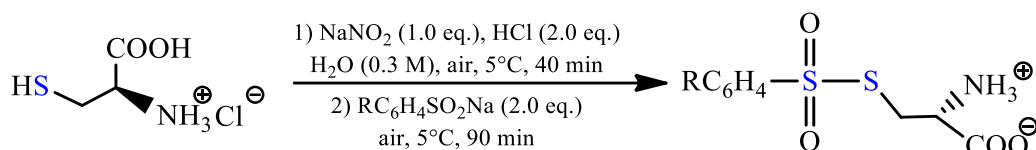


Схема 1.9

Група Жонг і співавторів представила зелений метод електрохімічної окисної перехресної взаємодії для генерації тіосульфонатних і сульфонатних естерів з використанням натрію аренсульфінатів та тіофенолів чи фенолів відповідно (схема 1.10). Цей метод передбачає використання неорганічного і нетоксичного NaI як окисно-відновного каталізатора та допоміжного електроліту при кімнатній температурі. Реакції забезпечують хороші виходи цільових продуктів. Дослідження показали, що реакції відбуваються по радикальному шляху з утворенням зв'язків SO₂-S і SO₂-O [44].

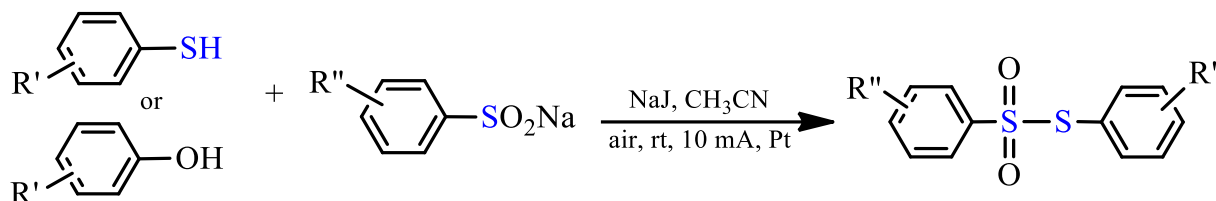


Схема 1.10

Для отримання тіосульфонатів описані методи окиснення тіосульфінатів (дисульфід-S-моксидів (RS(O)SR)), проміжних продуктів окиснення дисульфідів. В інертних розчинниках при кімнатній

температурі чи нагріванні тіосульфінати можуть вступати в реакцію диспропорціонування з утворенням суміші ТС і дисульфідів (схема 1.11).

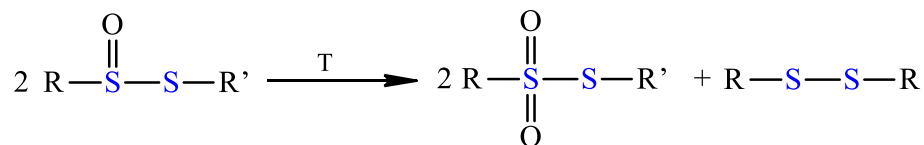


Схема 1.11

Несиметричні ТС можна отримати з несиметричних арентіосульфінатів у водній оцтовій кислоті, що містить деяку кількість сірчаної та аренсульфінової кислот (схема 1.12). Таким чином, арентіосульфінати швидше реагують з аренсульфіновими кислотами, ніж зазнають диспропорціонування [11].

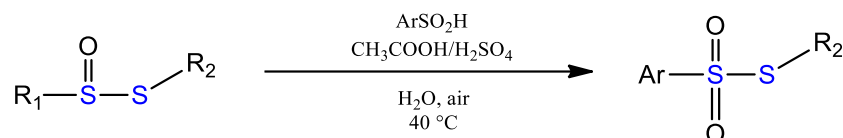


Схема 1.12

З екологічної точки зору шлях, описаний Оае та співавторами при окисненні пероксидом водню в оцтовій кислоті (схема 1.13) [11], ймовірно, є найбільш ефективним.

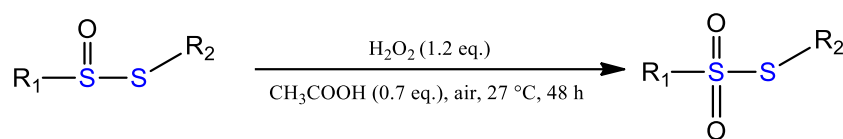


Схема 1.13

Сульфенілхлориди (**3**) (RSCl) є дуже потужними сульфенілюючими агентами, які також застосовуються для синтезу тіосульфонатів (**9**). Вони є надзвичайно реакційноздатними і часто нестабільними сполуками, які потребують особливого поводження або підготовки *in situ*.

У 1962 році Харраш та ін. повідомили, що сульфенілхлориди (**3**) можна обробити еквімолярною кількістю нітрату срібла з утворенням відповідних сульфенілнітратів (RSONO₂) за дуже низьких температур

[11]. Останні легко розкладаються при додаванні полярного розчинника з утворенням відповідних симетричних тіосульфонатів з виходом близько 90 % (рис.1.14).

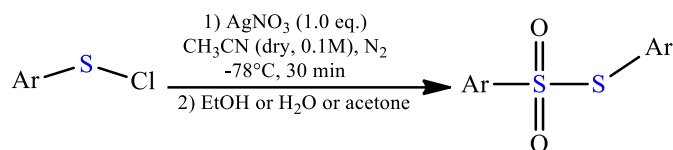


Схема 1.14

Зважаючи на високу реакційну здатність сульфенілхлоридів, у 1959 році Дуглас і Фарах показали утворення *in situ* з відповідних дисульфідів (2) (схема 1.15) [11]. При додаванні двох молярних еквівалентів хлору до холодної суміші, що містить еквімолярну кількість льодяної оцтової кислоти і диметилдисульфіду, утворюється суміш метансульфенілхлориду, ацетилхлориду і метансульфінілхлориду. При гідролізі останнього утворюється метансульфінова кислота, яка взаємодіє з метансульфенілхлоридом з утворенням S-метилметантіосульфонату.

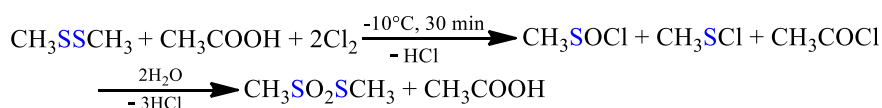


Схема 1.15

Спочатку цей підхід був описаний лише для аліфатичних дисульфідів, але в 1965 році Філд і Парсонс поширили цю методологію на ароматичні дисульфіди [11]. Хоча газ хлор є токсичним і корозійно активним, його промислово отримують за допомогою екологічно чистого процесу (електролізу хлориду натрію) [45].

Одним із наукових напрямків катедри ТБСФБ НУ «ЛП» є синтез та дослідження тіосульфонатних похідних несиметричної структури. На сьогодні було синтезовано більше 900 сполук, зокрема алкілових, арилових, гетероциклічних, циклоалкілових естерів різних тіосульфокислот [46, 47, 48]. Для цього були розроблені методи синтезу відповідних сульфохлоридів, натрієвих і калієвих солей тіосульфокислот, досліджено

процеси їх нуклеофільної взаємодії з багатьма алкілюючими, арилюючими, гетерилуючими агентами.

Сульфонілхлориди (5) - недорогі та легкодоступні сполуки, які вже понад століття використовуються в органічному синтезі та медичній хімії. Синтез тіосульфонатів (9) реакцією сульфонілхлоридів (5) з тіолами (1) важко контролювати через швидку нуклеофільну атаку тіолу (1) на сульфонотіоатний фрагмент цільового продукту (9), що призводить до утворення домішок дисульфідів (2) (схема 1.16) [11].



Схема 1.16

Прасадом та колегами описано синтез гетероциклічних тіосульфонатів шляхом тіоціанування анілінів для введення тіольної функціональності та побудови амінотіазольного кільця, з подальшою взаємодією з тозилбромідом у присутності піридину (схема 1.17) [49]. Слід зазначити, що хоч амінофункціональність бензотіазоламіну не була захищена, сульфаніламід не в цій реакції отримані. Цільові 2-амінобензотіазолвмісні ТС є цінними проміжними продуктами для синтезу інгібіторів протеази ВІЛ [49].

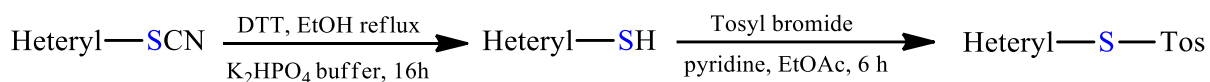


Схема 1.17

Також ця група вчених одержала різні інші толуентіосульфонати з гетероароматичним фрагментом: похідні індолу, індоліну, хіноксаліну, бензімідазолу, які є цікавими сульфенілюючими агентами. Ці ТС були успішно приєднані до 5,6-дигідропіран-2-онового кільця для отримання сполук, які аналогічно показали хорошу активність проти ВІЛ-протеаз [50].

Багатьма дослідницькими групами застосовується відновна димеризація сульфонілхлоридів (5), як альтернативна стратегія для синтезу симетричних тіосульфонатів (9) (Схема 1.18). При цьому можна

використовувати декілька відновників, таких як калію йодид в безводному ацетоні/піридині [11]; цинковий пил в етилацетаті [51].

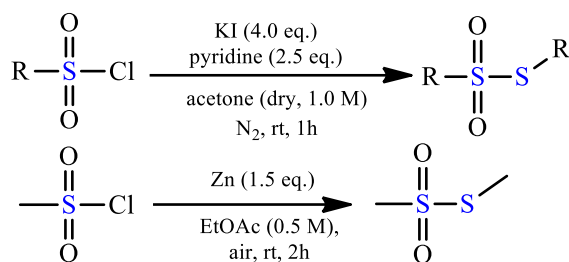


Схема 1.18

У 2016 році Хуан і інші науковці представили альтернативний спосіб відновлення сульфонілхлоридів в присутності тетрабутиламоній йодиду (n-Bu)₄NJ в суміші ацетонітрилу і ацетону (5:1) при кімнатній температурі [52]. Цей підхід є одним з найпривабливіших для відновного приєднання сульфонілхлоридів згідно канонів зеленої хімії.

Дещо інший підхід до синтезу S-ариларентіосульфонатів (9) полягає у відновленні арилсульфонілхлоридів (5) N,N-диметилгідразином [53]. Утворені N,N-ди(аренсульфоніл)-N',N'-диметилгідразини легко перетворюються в тіосульфати при нагріванні в хлорбензолі. Токсичність N,N-диметилгідразину і використання висококиплячого хлорбензолу як розчинника роблять цей підхід менш привабливим для загального синтезу S-ариларентіосульфонатів (9) [53].

У 2015 році було повідомлено про синтез ряду тіосульфатних S-естерів під дією ультразвуку реакцією сульфонілхлоридів з тіолами (схема 1.19). Ультразвукове опромінення добре впливає на синтез стерично утруднених тіосульфатних S-естерів без використання розчинників, а також у мінімальній кількості безводного діетилового етеру. Але і в цьому випадку цільовий ТС є забрудненим дисульфідом, що є побічним продуктом взаємодії одержаного ТС з тіолом [54]:

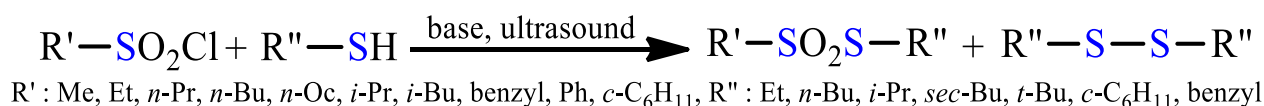


Схема 1.19

Альтернативним підходом до синтезу несиметричних тіосульфонатів є реакція алкілювання тіосульфонатних солей калію або натрію алкілгалогенідами, диалкілсульфатами або алкілтозилатами (схема 1.20) [55, 57-59].

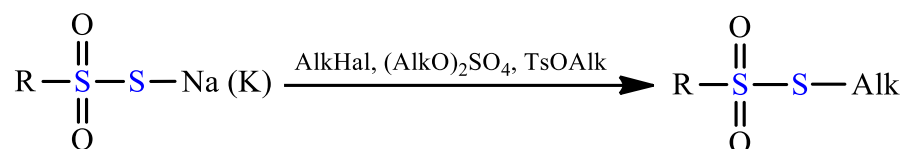


Схема 1.20. Загальна схема алкілювання

Оскільки вихідними сполуками є тіосульфонатні солі лужних металів, які не є легкодоступними у продажі, їх потрібно синтезувати у кожному окремому випадку залежно від структури R (схема 1.21). Ці сполуки отримують в основному 2 способами, виходячи з сульфонілхлоридів [11, 55, 56] або натрію сульфінату [11]).

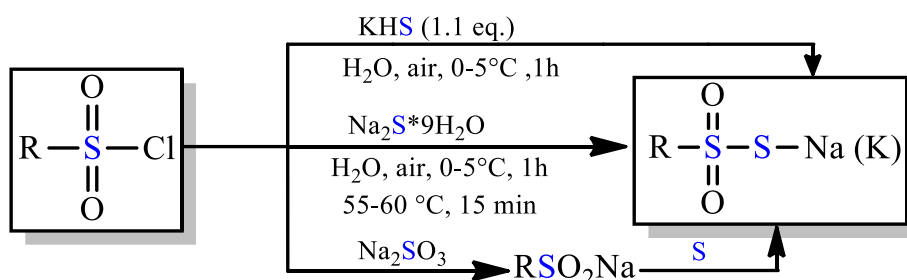


Схема 1.21

Слід зауважити, що ці методи одержання ТС реакцією алкілювання лужних солей тіосульфокислот алкілгалогенідами часто є субстратно-специфічними. У 2018 році Редді повідомив про більш загальний підхід до синтезу алілтіосульфонатів з використанням алілбромідів типу Моріта-Бейліса-Хілмана (схема 1.22) [60].

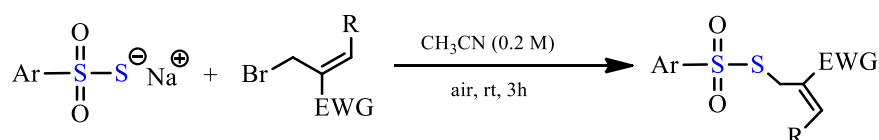


Схема 1.22

Для S-алкілювання тіосульфонатних солей лужних металів використовуються, окрім алкілгалогенідів, і інші алкілюючі агенти, зокрема

галогеновмісні спирти, заміщені оксирани (окис етилену, 2-хлорметилоксиран) (схема 1.23).

Наприклад, *S*-(2-гідрокси-3-хлорпропіл) тіосульфати були отримані з помірним та високими виходами реакцією з 2-хлорметилоксираном у присутності ZnCl_2 як каталізатора кислоти Льюїса [11].

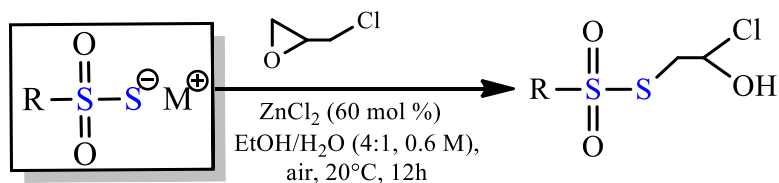


Схема 1.23

Також О-алкілсульфатні солі можуть діяти як відщеплювальна група в реакціях *S*-алкілювання (схема 1.24) [11]. Встановлено можливість використання, як алкілантів, натрієвих солей 4-метокси-3-амінобензенсульфоніл- й 4-амінобензенсульфонілетилсульфатних кислот з метою одержання естерів із функціональнозаміщеними фрагментами із боку тіольного сульфуру, що можуть бути використані для подальших модифікацій [11].

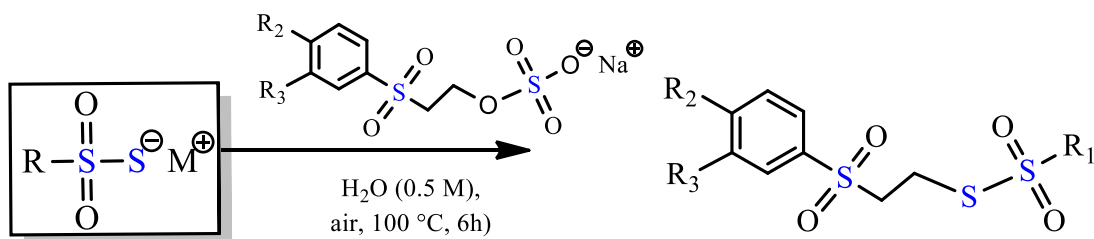


Схема 1.24

При обробці солей алкан- та аргентіосульфатів 2,3-дихлорхіноксаліном в апротонному розчиннику ацетоні отримано відповідні *S*-(3-хлорохіноксалін-2-іл)тіосульфати з помірним виходом (схема 1. 25, шлях 1) [61]. Однак при проведенні реакцій ДМФА 2,3-дихлорхіноксаліну з тіосульфатною сіллю замість бажаного тіосульфату (шлях 2) було виділено 5а,13а-дигідро[1,4]дитіоно[2,3-*b*:5,6-*b'*]дихіноксалін [62]. Суміш двох монозаміщених регіоізомерних тіосульфатів було отримано при використанні несиметричного 6,7-дихлорохінолін-5,8-хінону і 2,3-дихлор -

1,4- нафтохінону, як субстратів для нуклеофільного заміщення (схема 1.25, шляхи 3 і 4) [63, 64].

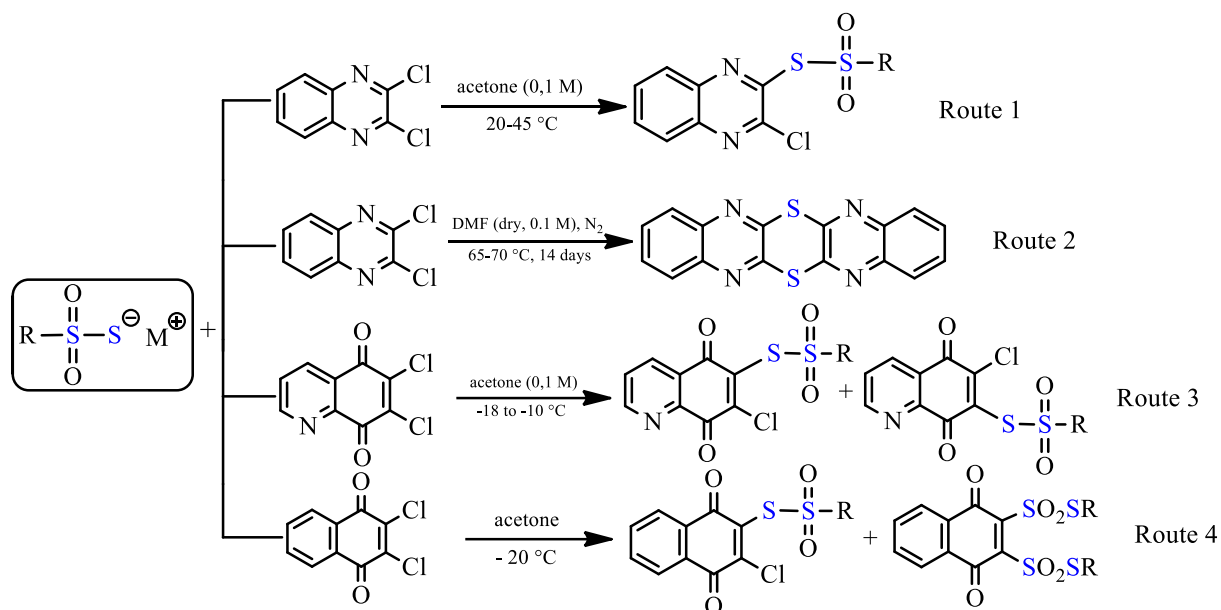


Схема 1.25

У публікації групи Кся і співавторів показано метод арилювання, що не базується на S_NAE , а відбувається через формування C-S – зв'язку реакцією тіосульфонату калію з відповідними солями діарилйодонію в ацетонітрилі (схема 1.26) [11].

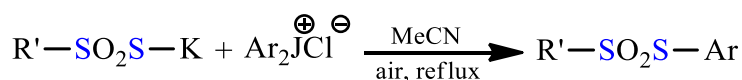


Схема 1.26

Розроблені альтернативні методи синтезу естерів тіосульфокислот із використанням сульфінатів лужних металів (7). У 1972 році група Бентлі і колег повідомила про взаємодію алкілдисульфідів (2) з натрій метилсульфіном у присутності срібла нітрату з виходом близько 64 % (схема 1.27) [11].

Групою японських вчених були отримані тіосульфонати окиснювальним сульфенілюванням сульфінатів різними дисульфідами із використанням йоду, як окисника, з хорошими виходами як у присутності, так і за відсутності розчинника (схема 1.27) [65].

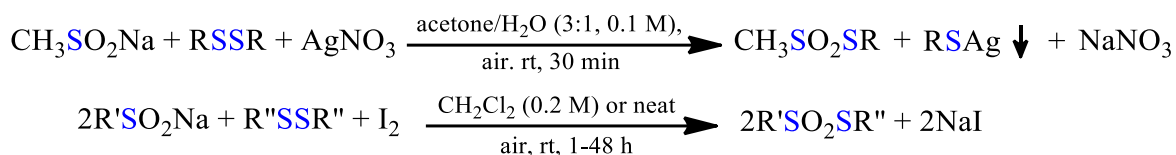


Схема 1.27

Новий метод сульфенілювання натрій сульфінатів N-(бромо)сукцинімідом, каталізований скандій (III) трифлатом ($\text{Sc}(\text{OTf})_3$) в системі розчинників іонна рідина/вода, дозволив отримати тіосульфонати з непоганими виходами (схема 1. 28). Важливо зазначити, що каталітична система $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ /іонна рідина (IP) може бути регенована та використана повторно без значної втрати каталітичної активності [66].

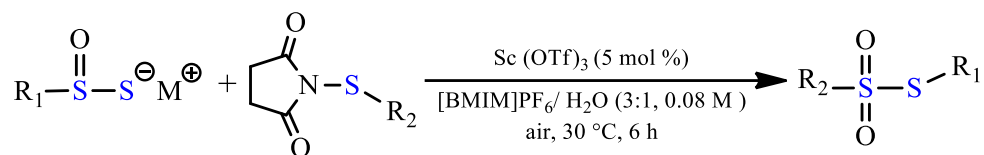


Схема 1.28

З огляду на актуальність досліджень в галузі органічного електросинтезу [67, 68], група Сун з співавторами дослідила електрохімічну окисно-відновнювальну взаємодію арилсульфінових кислот з тіофенолами (1) або дисульфідами (2), забезпечуючи утворення несиметричних тіосульфонатів із хорошими та відмінними виходами (схема 1.29) за радикальним механізмом [69].

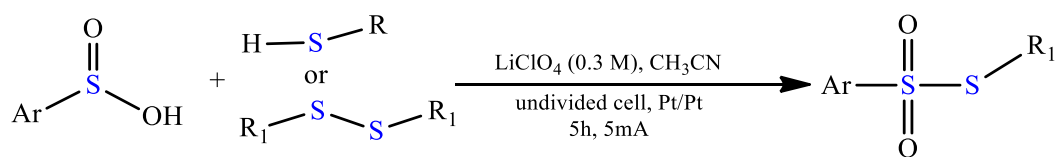


Схема 1.29

Сульфонілгідрозиди (8) є легкодоступними і стабільними твердими речовинами, які також вивчали для отримання симетричних тіосульфонатів (9). Перше повідомлення про отримання ТС із сульфонілгідрозидів було представлено в 1972 році Майєром і Менцелем, які виявили термічний розклад аренсульфонілгідрозидів (8) з виділенням N_2 при нагріванні вище температури плавлення (схема 1.30, шлях 1) [70]. Швидкість розкладання

значно прискорюється в присутності йоду, як повідомляє Тіан (схема 1.30, шлях 2) [71].

У 2017 році було розроблено новий підхід до синтезу тіосульфонатів у м'яких умовах за допомогою фотокаталізатора Pd/ZrO₂, що каталізує розкладання сульфонілгідразидів до симетричних ТС (схема 1.30, шлях 3) [72].

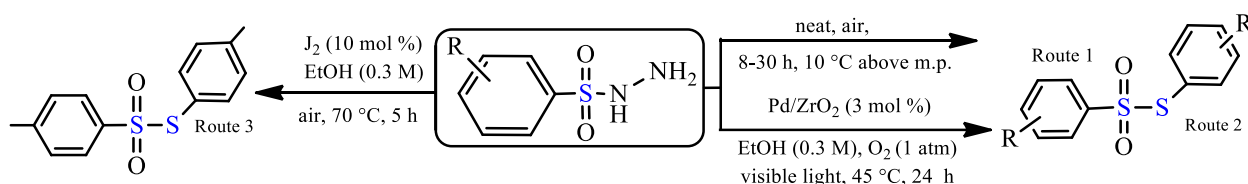


Схема 1.30

У 2024 році описано екологічно чисту реакцію асиметричної димеризації арилсульфонілгідразидів з йодним промотуванням (схема 1.31). Ця стратегія дозволяє синтезувати тіосульфонати з середніми та високими виходами, має екологічно чисту систему, широке застосування субстратів та легку доступність сировини. Попереднє механістичне дослідження показало, що йод відіграє важливу роль у процесі радикальної реакції [73].

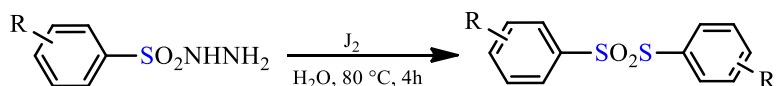


Схема 1.31

Окрім того, ще одною групою науковців був опублікований екологічно чистий протокол синтезу несиметричних тіосульфонатів з сульфонілгідразидів та дисульфідів, який відбувається за відсутності металевих каталізаторів за допомогою H₂O₂ у ПЕГ-400 з виділенням N₂ і H₂O, як побічних продуктів (схема 1.32) [74].

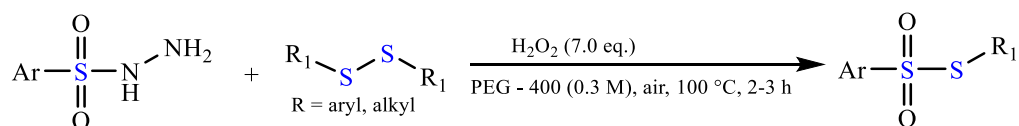


Схема 1.32

Встановлено, що асиметричні тіосульфонати можуть бути отримані трикомпонентною реакцією шляхом безметалевого сульфонілювання тіолів

арилдіазонієм і метабісульфітом натрію в присутності фотокаталізатора родаміну (схема 1. 33) [75].

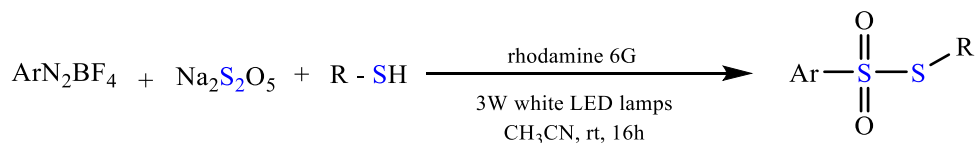


Схема 1. 33

У представленому вище огляді сучасного стану стратегій синтезу тіосульфонатів ($\text{R}_1\text{SO}_2\text{SR}_2$) симетричної і асиметричної структури з використанням різних прекурсорів (тіолів, дисульфідів, тіосульфінатів, сульфенілгалогенідів, сульфонілгалогенідів, тіосульфонатних і сульфінатних солей та сульфонілгідрозидів). Хоча застосовані реакції не повністю відповідають принципам зеленої хімії, при їх відборі були виключені найбільш небезпечні та токсичні реагенти й умови. Численні підходи свідчать про значну кількість методів одержання ТС. Зокрема, було проілюстровано шляхи, які зазвичай асоціюються із зеленою хімією, такі як синтез без розчинників, синтези під впливом ультразвукового і мікрохвильового опромінення, електрохімічні і механохімічні реакції.

1.2. Дослідження біологічної активності сполук із сульфонотіоатною структурою

Слід зазначити, що сульфуровмісні органічні сполуки різної структури є цінним матеріалом не тільки у сфері органічного синтезу, але й демонструють значний потенціал для фармацевтичної та агрохімічної промисловості [11]. Особлива увага приділяється дисульфуровмісним сполукам, зокрема тіосульфінатам R_1SOSR_2 і тіосульфонатам $\text{R}_1\text{SO}_2\text{SR}_2$ [76]. Незважаючи на те, що перші повідомлення про тіосульфонати з'явилися ще в 1840р., а публікації про їх антимікробну активність у 1949 р. [11, 77], інтерес до них не тільки не зменшився, а й постійно зростає дотепер (рис.1.2), що проявляється у позитивній динаміці приросту публікацій у наукометричних базах [78, 79].

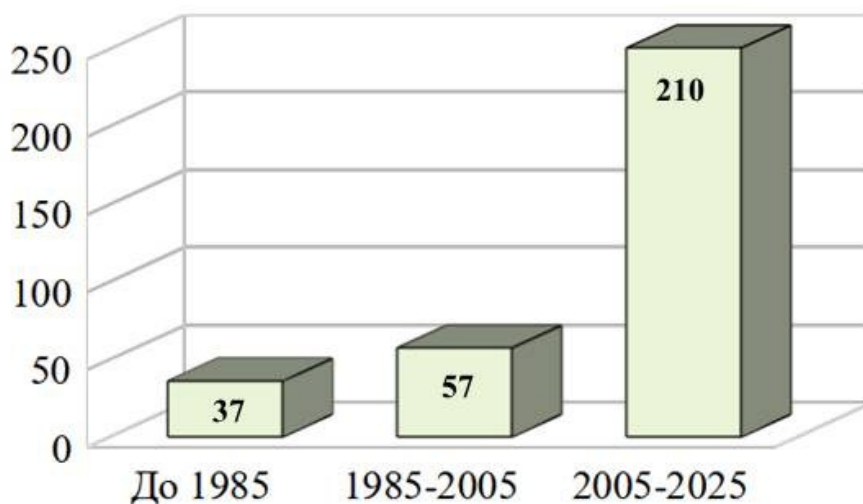


Рис. 1.2. Розподіл публікацій із ключовими словом «thiosulfonate» у базі даних Scopus за роками

Овочі родини *Allium* відомі своїми корисними властивостями з незапам'ятних часів [80, 81]. Часник (*Allium sativum* L.) та цибуля (*Allium cepa* L.) мають історичне значення в народній медицині різних культур по всьому світу для лікування проблем із серцем, органів шлунково-кишкового тракту, застуди, пухлин та інших недуг, а також для профілактики нейродегенеративних розладів [82-85].

Більшість функціональних ефектів і характерного аромату рослин родини *Allium* пов'язані з наявністю органосульфурних сполук (ОСС), які є вторинними фітохімічними метаболітами (наприклад, тіосульфінати), біосинтезованими з метою захисту від абіотичних стресів, що утворюються після пошкодження рослинних тканин [86].

Тіосульфонатні сполуки також знайдені у цвітній капусті *Brassica oleracea* var. *botrytis* та глибоководному морському їжаці *Echinocardium cordatum* [87].

Тіосульфінати і тіосульфонати є багатообіцяючими субстанціями, близькими структурними аналогами до аліцину (1) (рис.1.4) - тіосульфінату, що отримується з часнику. Він виявляє потужну антиоксидантну, протизапальну дію, протиінфекційну активності, бере участь в регуляції ліпідного і глюкозного обміну, захищає серцево-судинну і нервову системи [88, 89], але є малостійкою сполукою. Слід зауважити, що тіосульфонати мають широкий спектр біологічної активності і є стійкими сполуками в порівнянні з тіосульфінатами.

Синтез нових біологічно активних молекул з потенційним практичним застосуванням є важливим напрямом наукових досліджень [90]. Одним із підходів створення таких субстанцій є синтез структурних аналогів біологічно активних речовин природнього походження, що дозволяє зберегти спектр активності створеної сполуки при підвищенні її ефективності та зменшенні токсичності, побічних ефектів порівняно із сполуками, виділеними із природньої сировини [90].

Сьогодні активний пошук нових біологічно активних речовин (БАР) проводиться серед сполук з тіосульфофрагментами. Аналіз наукових публікацій останніх десятиліть свідчить про те, що тіосульфонатам і їх похідним притаманно щонайменше 11 видів біологічної активності (рис. 1.3). Серед них можна виділити антиоксидантну [91-95], антитромботичну [64, 96], антимутагенну [97, 98], інсектицидну [99], протибактеріальну [100-106], протигрибкову [106-110], противірусну [111, 112], протизапальну [82, 86, 113], протипаразитарну [102, 114-116], протипаркінсонічну, протипухлинну [113, 117, 118] активності, вони також є перспективними у контексті боротьби з ожирінням [119] і хворобою Альцгеймера [120], впливають на кишкову мікрофлору [79, 121, 122].



Рис. 1.3. Спектр біологічної дії тіосульфонатів, представлені в наукових публікаціях

Найбільш вивченими сполуками тіосульфінатної і тіосульфонатної будови згідно літературних даних є S-аліл проп-2-ен-1-сульфінотіоат, або аліцин (1), S-метилметантіосульфонат (2) (ММТС), S-етил етантіосульфонат (3) (ЕЕТС), S-пропілпропантіосульфінат (4) (ППТС) і S-пропілпропантіосульфонат (5) (ППТСО) (рис. 1.4).

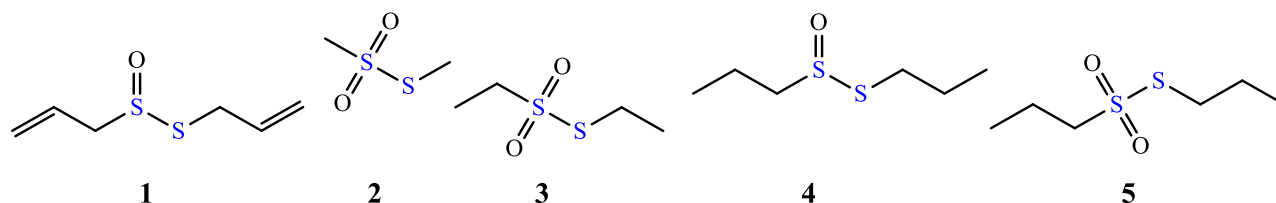


Рис. 1.4. Структура сульфурорганічних біологічно активних сполук, виділених із природньої сировини

S-метилметантіосульфонат (ММТС) (2) виробляється рослинами та бактеріями і був виділений японськими вченими з цвітної капусти (*Brassica oleracea* L. var. *botrytis*) у 1993 році [97]. Цей естер, який слугує SH-специфічним електрофілом, показав хіміопрофілактичну дію щодо раку товстої кишки у комбінації з суліндаком, продемонструвавши зв'язок між наявністю тіосульфонатів у дієті та терапевтичним ефектом [114, 123]. ММТС застосовується як оборотний тіолюючий реагент у дослідженнях природного тіол-дисульфідного стану окислення білків, для вивчення S-нітрозилування білків та для оцінки ролі як каталітичних, так і структурних залишків цистеїну на активність ферментів [114].

ММТС (2) проявляє антимуtagenну активність щодо *Escherichia coli* B/r WP2 [97, 98] і нещодавно описаний як ефективний антиооміцетний засіб, що запобігає розвитку фітофторозу *in planta*, спричиненого грибком *Phytophthora infestans*, на листках і паростках картоплі без фітотоксичних ефектів, при чому захисна активність ММТС не була опосередкована імунною системою рослин, а полягала саме в її антиооміцетній активності [124]. Більше того, встановлено, що ММТС, як тіолреактивна речовина, здатна інактивувати

аргініндеіміназу, важливого ферменту, необхідного для виживання лямблій, у дозозалежний спосіб [115].

S-етилетантіосульфонат (EETC, 3), або етиліцин - пестицид широкого спектру дії, розроблений і особливо досліджений у Китаї, виділений із часнику[125]. Вивчаючи вплив етиліцину на *Pseudomonas syringae* pv. *actinidiae* *in vitro* та *in vivo*, було виявлено його здатність пригнічувати ріст бактерії і запобігати розвитку раку в стеблі ківі. Дослідження механізму дії показало, що етицилін діє шляхом обмеження руху бактерії і руйнування її клітинної мембрани, відбувається інгібування утворення біоплівки *Pseudomonas syringae* [125]. Результати ще одного дослідження свідчать про те, що етиліцин пригнічує ріст міцелію, здатність до спороутворення, проростання спор і вірулентність *Phytophthora infestans* [126]. EETC (3) також демонструє хорошу ефективність і проти ооміцета *Phytophthora nicotianae*, особливо у комбінації з мелатоніном [127]. У іншому дослідженні було підтверджено, що EETC може пригнічувати розмноження бактерії *Xanthomonas oryzae*, яка викликає серйозне ураження рису [128]. Обробка етиліцином значно збільшила ріст рослин томатів та їх врожайність. Фумігація ґрунту EETC (3) радикально знизила чисельність грибів-патогенів томату *Fusarium spp.* та *Phytophthora spp.*, а також сприяла зниженню чисельності нематод *Meloidogyne spp.* [108]. Наразі зареєстровані препарати етиліцину представлені в таких формах: змочуваний порошок, емульгований концентрат і технічний матеріал, що містять 30, 80 і 90 % діючого компонента відповідно (CHINAPESTICIDE, 2022). Етиліцин зазвичай застосовується фермерами в Китаї у вигляді спрею для боротьби з хворобами, що вражають рис, бавовну та кавуни [108].

Коли часник подрібнюють або обробляють, вивільняється фермент аліїназа, який може реагувати з пропіїном (S-пропіл-L-цистеїну сульфоксид), утворюючи пропілпропан тіосульфінат (ППТС) і пропілпропан тіосульфонат (ППТСО), дві сірковмісні сполуки, які зазвичай містяться разом у великих кількостях в екстрактах часнику [129]. Вторинні метаболіти часнику, ППТС і

ППТСО, виявляють потужну антимікробну дію проти *Salmonella enterica*, *Escherichia coli* та інших ентеробактерій [100, 129].

Фітонциди ППТС (4) і ППТСО (5) (рис.2) активно вивчаються переважно іспанськими вченими [79, 82, 95, 101-103, 105, 109, 113, 119, 129]. Скринінг антибактеріальної активності ППТС і ППТСО показав високу ефективність цих ОСС щодо наступних/ряду грампозитивних бактерій: *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* і *Streptococcus agalactiae*, виділених із біологічних матеріалів людини [101]. Вони також показали активність проти грамнегативних патогенів риб *Pseudomonas anguilliseptica*, *Tenacibaculum maritimum* і *Photobacterium damsela* і паразиту *Sparicotyle chrysophrii*. Додавання тіосульфатів до раціону спару золотого (доради) призвело до значного підвищення рівня виживання піддослідної риби порівняно з контрольною групою [102]. Слід зауважити, що тіосульфат 5 показав вищу бактерицидну активність, ніж аналог 4 з тіосульфінатною групою у переважній більшості експериментів (така тенденція спостерігається у низці інших досліджень) [102, 106].

Окрім того, тіосульфінати та тіосульфати мають значну антимікробну активність проти патогенів родів *Salmonella*, *Clostridium* та *Campylobacter* [101].

Згідно отриманих даних 2-ох досліджень [95, 130] щодо субхронічної (13-тижневого) введенні щурам і хронічної токсичності (20-тижневого) на щурах NOAEL (доза, яка не викликає спостережуваних побічних ефектів) ППТСО (5) ≥ 55 мг/кг/добу. У цій і меншій дозах не було виявлено жодних клінічних ознак чи смертності, а також жодних змін у масі тіла, споживанні їжі та ефективності перетворення корму, змін гематологічних і біохімічних параметрів, тератогенних і спадкових ефектів, впливу на репродуктивну систему [95, 130].

Встановлено, що S-алкіл тіосульфатні естери, проявляють бактерицидні властивості щодо метицилінрезистентного *Staphylococcus aureus* (МРЗС) та ванкоміцин-резистентного *Staphylococcus aureus* (ВРЗС),

особливо ППТСО і S-(сек-бутил) бутан-2-сульфонотіоат (рис. 1.5) [106]. Особливої актуальності така дихотомічна дія набула при появі *Staphylococcus aureus* із проміжною стійкістю до ванкоміцину в Японії у 1997 році та ванкоміцин-резистентного *Staphylococcus aureus*, ідентифікованого в США у 2002 році [131], що є причиною бактеріального ендокардиту зі смертністю приблизно у третини інфікованих пацієнтів (30-37 %) [132].

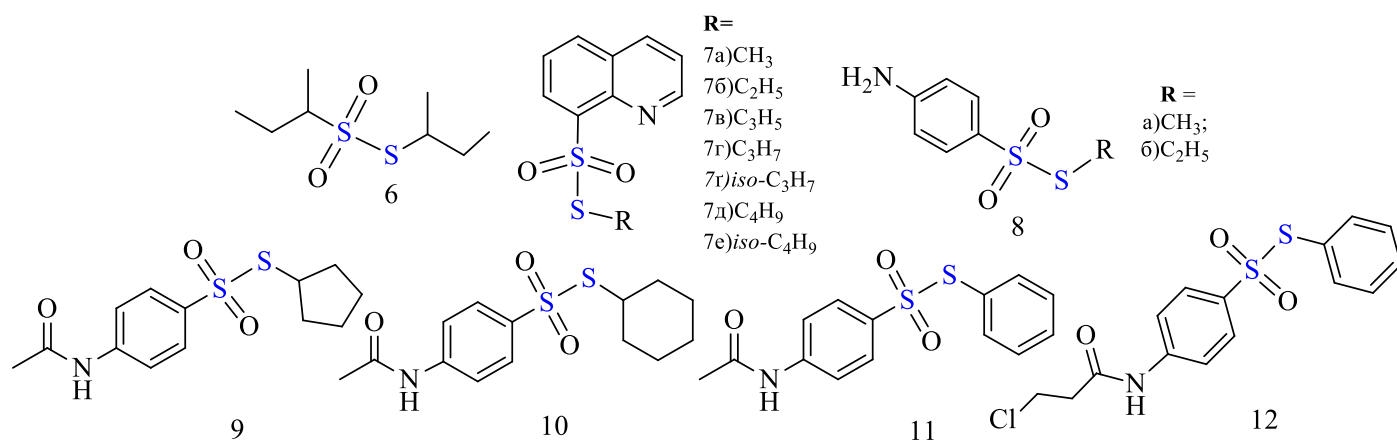


Рис. 1.5. Структури тіосульфонатів з антибактеріальною дією

Останні повідомлення вказують чутливість мультирезистентних штамів бактерій *Acinetobacter baumannii*, *Staphylococcus* spp., а також родини *Enterobacteriaceae* до ППТС і ППТСО [104, 105].

Поєднання гетероциклів з тіосульфогрупами надають 7 хінолінтіосульфонатним сполукам (7 а-е на рис.1.5) антимікробні властивості щодо грамнегативної *Escherichia coli*, а також дріжджоподібного грибка *Candida albicans* [106].

Есулан, або S-етил 4-амінобензенсульфонотіоат (рис.1.5, 8б), є дієвим щодо *Bacillus mesentericus*, *Escherichia coli*, *Aspergillus niger*, *Candida lipolytica* і демонструє синергізм при додаванні до нього рамноліпідних біосурфактантів *Pseudomonas* sp. PS-17 [110].

Метильний та етиловий естери 4-амінотіосульфанилової кислоти (рис.1.5, 8а і 8б) самостійно і в комбінаціях з рамноліпідними поверхнево-активними сполуками діють проти *Alcaligenes faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus subtilis*, *Rhizopus nigricans* [133]; алілтіосульфанилат та

метилтіосульфанілат аналогічно краще діють у композиціях з біосурфактантами щодо патогенів рослин *Clavibacter michiganensis* і *Agrobacterium tumefaciens* [134].

Попередній скринінг циклоалкілових та арилових естерів 4-ациламінобензолтіосульфокислот свідчить про їх значний потенціал (рис. 1.5, 9-12) (у наномолярних концентраціях) щодо ряду мікроорганізмів: *Candida albicans*, *Verticillium dahliae*, *Trichophyton gypseum*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus subtilis*, *Mycobacterium* sp. [135].

При дослідженні антиоксидантної активності ряду тіосульфонатних сполук виявлено позитивний ефект S-алліл-4-амінобензентіосульфонату, S-алліл-ацетил-амінобензентіосульфонату S-етил-4-амінобензентіосульфонату (рис. 1.6, 13) *in vitro* та *in vivo* щодо процесів перекисного окиснення ліпідів та стану антиоксидантної системи в крові щурів [91].

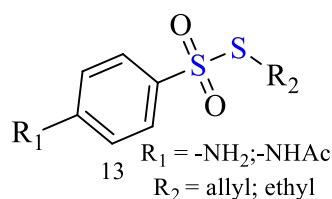


Рис. 1.6. Структура тіосульфонатів з антиоксидантною активністю

Інше наукове дослідження підтвердило, що вищезгадані сполуки естерів проявляють дозозалежний вплив на окисно-відновний баланс у печінці щурів. Цей вплив виявився більш ефективним за нижчих доз тіосульфонатів (50 мг/кг) [92].

Тіосульфонати 4 і 5 також цікаві у контексті антиоксидантної активності. Вони інгібують вироблення активних форм кисню в ліпополісахарид-стимульованих макрофагах у Nrf2-опосередкований спосіб, знижують рівень оксиду азоту як у макрофагах *in vitro*, так і в сироватках крові мишей, які отримували ППТС-ППТСО, і моделюють мікробіоту кишківника, що може захистити хазяїна від колонізації *Citrobacter rodentium* [94].

Результати спільного дослідження українських і французьких вчених показали, що з-поміж досліджуваних похідних хінонів виявлено речовину 14

(рис.1.7), яка має найкращу інгібуючу активність щодо агрегації тромбоцитів, причому ступінь інгібування був пропорційний до її концентрації [64]. Було встановлено, що наявність вільної аміногрупи в тіосульфатному фрагменті досліджуваних хінонів асоціюється з вищою антитромбоцитарною активністю. Сполука 14 може бути новим потужним антитромбоцитарним агентом [64].

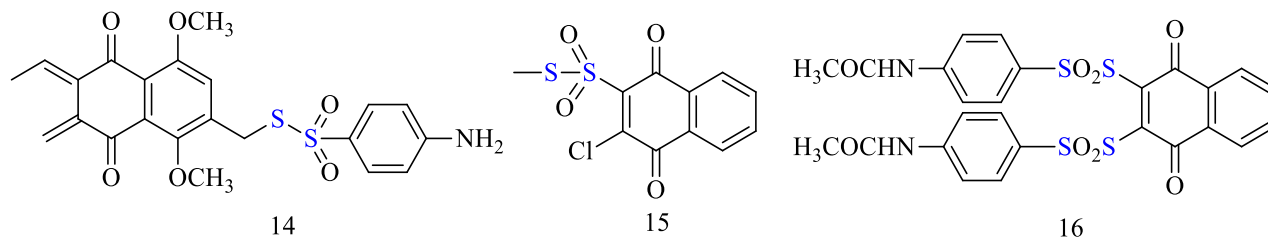


Рис. 1.7. Структури тіосульфатних сполук з антитромботичною активністю

З іншого дослідження було з'ясовано високий потенціал інших сполук, S-(3-хлоро-1,4-діоксо-1,4-дигідро-нафтален-2-іл) естеру метантіосульфоїкислоти та S,S¹ -(1,4-діоксо-1,4-дигідро-нафталін-2,3-ди-іл)-біс(4-ацетиламінобензентіосульфат) (15 і 16 на рис.6), які також суттєво інгібував АДФ-індуковану агрегацію тромбоцитів [96].

При дослідженні інсектицидної дії ОСС (рис. 1.8) було встановлено, що дані тіосульфати виявляють потенційний антиметаболічний ефект при потраплянні в організм *Anagasta kuehniella* (середземноморської борошняної молі) [99]. Окрім того, було встановлено, що хронічне споживання цих ОСС призводить до значного зниження виживання та ваги личинок, а також пригнічення їх триптичної активності [99].

Окрім того, були повідомлення, що арилтіосульфати проявляють інсектицидну активність щодо довгоносикив квасолі азукі та личинок рисового стеблових метелика [99].

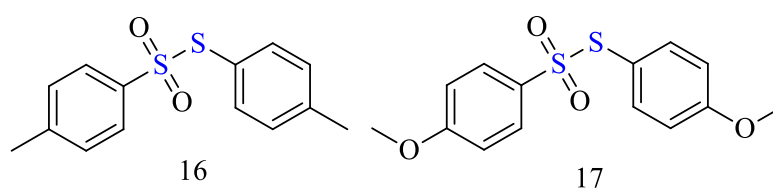
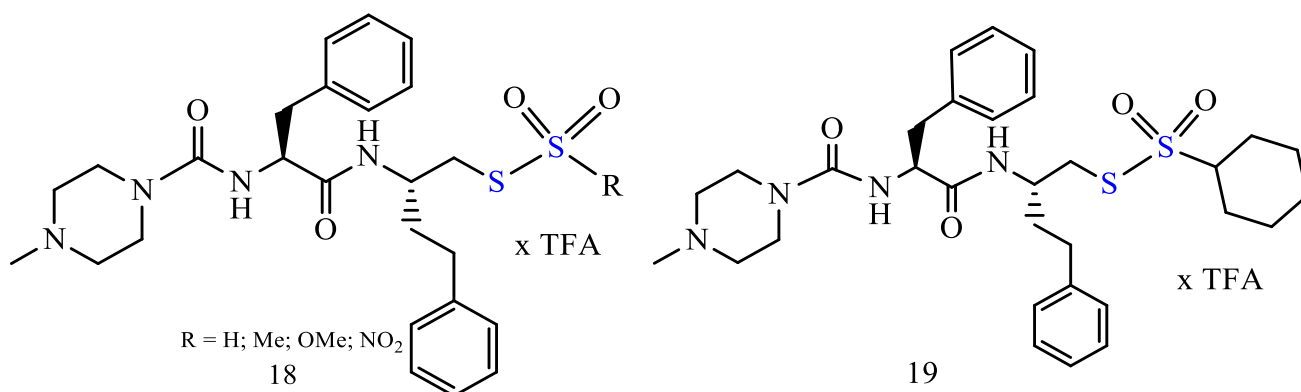
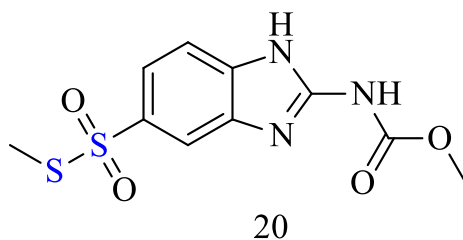


Рис.1.8. Структури деяких тіосульфатних сполук з інсектицидною активністю

Досліджені тіосульфонати як новий клас інгібіторів цистеїнової протеази з антипаразитарною активністю проти *Schistosoma mansoni*. У спільному німецько-британському дослідженні описано розробку нового класу інгібіторів цистеїнової протеази в тому ж діапазоні, що й інгібітор на основі вінілсульфону K11777 з використанням тіосульфонатного фрагмента як SH-специфічного електрофіла, який був введений у відповідні амінокислотні будівельні блоки, які були включені до складу пептидів [136]. Таким чином було досліджено їхній інгібуючий вплив на *Schistosoma mansoni*, паразита крові людини, який експресує декілька цистеїнових протеаз. Установлено, що гомофенілаланіновий бічний ланцюг, що містить сполуки тіосульфонатної структури (18-19), показав багатообіцяючу активність порівняно з K11777 і вимагають подальших досліджень цих пептидних тіосульфонатних інгібіторів як нових потенційних антипаразитарних сполук [136].



S-метил-(2-метоксикарбоніламінобензімідазол-5) тіосульфат (20) був описаний, як перспективний антигельмінтний засіб, який *in vitro* демонстрував овіцидну дію, пригнічуючи розвиток яєць *Ascaris suum* - паразита, що викликає аскаридоз у свиней і значною мірою обмежує виробництво тваринницької продукції у всьому світі [116]. Крім того, у досліджуваних зразках не виявлено одонуклеотидний поліморфізм у кодоні 167, який корелює зі стійкістю до бензімідазолу [116].



Іспанські вчені повідомляли про антипаразитарну дію *in vitro* ПТСО (рис.3, 5) проти морських вошей (*Caligus rogercresseyi*) лосося, іхтіопаразита *Ichthyobodo necator*, а також рибних нематод, таких як *Anisakis* та *Hysterotylacium aduncum* [137].

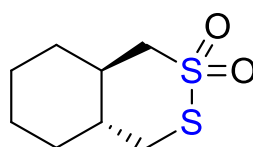
Сульфурорганічні сполуки можуть мати цитотоксичний потенціал по відношенню до багатьох клітинних ліній пухлин. Дисульфіди та тіосульфонати діють через апоптотичні процеси, індукуючи білки, пов'язані з апоптозом, стресом ендоплазматичного ретикулуму та розгорнутою білковою відповіддю [117].

Для сполук ППТС і ППТСО досліджено *in vitro* антипроліферативна та протизапальна дія на кількох лініях пухлин людини (MCF-7, T-84, A-549, HT-29, Panc-1, Jurkat, PC-3, SW-837 та T1-73). Іспанські вчені виявили, що ефект пов'язаний з їхньою здатністю індукувати апоптоз, регульований окислювальним стресом. Крім того, обидві сполуки також здатні знижувати рівні деяких прозапальних цитокінів, таких як IL-8, IL-6 та IL-17. Таким чином, ОСС 4 і 5 можуть відігравати багатообіцяючу роль у профілактиці та/або лікуванні раку [113].

Дослідження, проведені американськими і бразильськими вченими встановили, що S-(4-метоксифеніл)-4-метоксибензолсульфонотіоат (17 на рис. 1.8) інгібує полімеризацію тубуліну і показав найкращий антипроліферативний потенціал, особливо по відношенню до клітинної лінії 786-0 карциноми нирок, будучи у шість разів селективнішим порівняно з непухлинною лінією клітин [117].

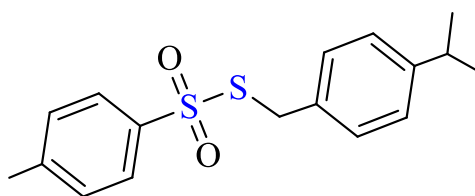
За результатами проведених експериментальних і теоретичних оцінок структурних модифікацій дослідники виявили тенденцію, що пов'язана з меншою реактивністю до тіолів – або більшою легкістю піддаватися реакції

зворотної циклізації - з вищою ефективністю боротьби з раком молочної залози, який характеризується надмірною експресією рецепторів HER-сімейства та набув резистентності до існуючих методів лікування. Цю важливу рівновагу між відкриттям і закриттям кільця можна модулювати додаванням циклічних замісників до потенційного фармакофора, створюючи біциклічні реагенти, що руйнують дисульфідні зв'язки, серед яких tcyDTDO (21), синтезований на основі циклогексану, відзначився найвищою ефективністю. Хемоселективність молекул, ймовірно, пов'язана з їхньою здатністю до саморозщеплення після реакції з нецільовими нуклеофілами [118].



21

Проведене *in vitro* дослідження серії несиметричних тіосульфонатів виявило значний інгібуючий ефект цих сполук на ферменти ацетилхолінестеразу (АХ) та бутирилхолінестеразу (БХ). Зокрема, S-(4-ізопропілбензил) 4-метилбензенсульфонотіоат (22) продемонстрував наномолярну інгібуючу активність до цих ферментів, перевершуючи за ефективністю клінічно застосовуваний ривастигмін. Отримані результати вказують на перспективність тіосульфонатів як нових потенційних терапевтичних агентів для лікування хвороби Альцгеймера, пов'язаної з порушенням холінергічної нейротрансмісії [120].



22

Також було показано, що тіосульфосполуки можуть лікувати метаболічний синдром (МС) в експериментальній моделі ожиріння мишей,

викликаного дієтою з високим вмістом жирів. У ході експериментів визначено ППТСО, як потенційного нового інструменту для лікування МС: введення у дієту сполуки $C_3H_7SO_2SC_3H_7$ (5) суттєво сповільнило темп приросту маси тіла за рахунок жиру, покращило обмін глюкози і ліпідів, знизило запальну системну відповідь, пов'язану з ожирінням [119].

Слід окреслити перспективну використання тіосульфонатів і в тваринництві. Після заборони у 2006 році Європейського Союзу на використання у тваринництві антибіотиків, стимуляторів росту, спостерігається зростаючий попит на натуральні добавки, здатні гарантувати продуктивність у тваринництві, уникаючи при цьому несприятливих ефектів антибіотиків.

Наприклад, при дослідженні ППТСО *in vivo*, як додатка у харчуванні корів, виявлено, що він не продемонстрував впливу на рубцеву ферментацію, але підвищив ефективність використання корму для виробництва молока [138]. Включення у раціон курчат-бройлерів капсульованого ППТСО покращило засвоюваність амінокислот та енергії, а також приріст ваги [139]. ППТСО досліджували як добавку до кормів для тварин, яка позитивно впливає на показники їх росту [121, 139, 140].

У птахів, яких годували раціонами, що містять 45 і 90 мг ППТСО/кг раціону, покращилися співвідношення корм:приріст порівняно з контрольною групою [140].

Ще одне дослідження підтвердило попередні дані і показало, що ППТСО модулює склад кишкової мікробіоти та покращує засвоюваність поживних речовин у зростаючих бройлерів [121], свиней [79], а також підвищує несучість курей-несучок за рахунок зміни мікробного складу клубової кишки та сліпої кишки [122].

Внутрішньом'язове введення препарату на основі етилтіосульфанілату (рис.4, 86) позитивно вплинуло на гематологічні та біохімічні показники крові корів, хворих на катаральний мастит [141].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

З метою досягнення поставлених у дисертаційній роботі цілей було розроблено структурно-логічну схему дослідження (рис.2.1), яка поетапно відображає основні напрями, методологічні підходи та послідовність виконання експериментальних завдань.

Структурно-логічна схема дисертаційного дослідження

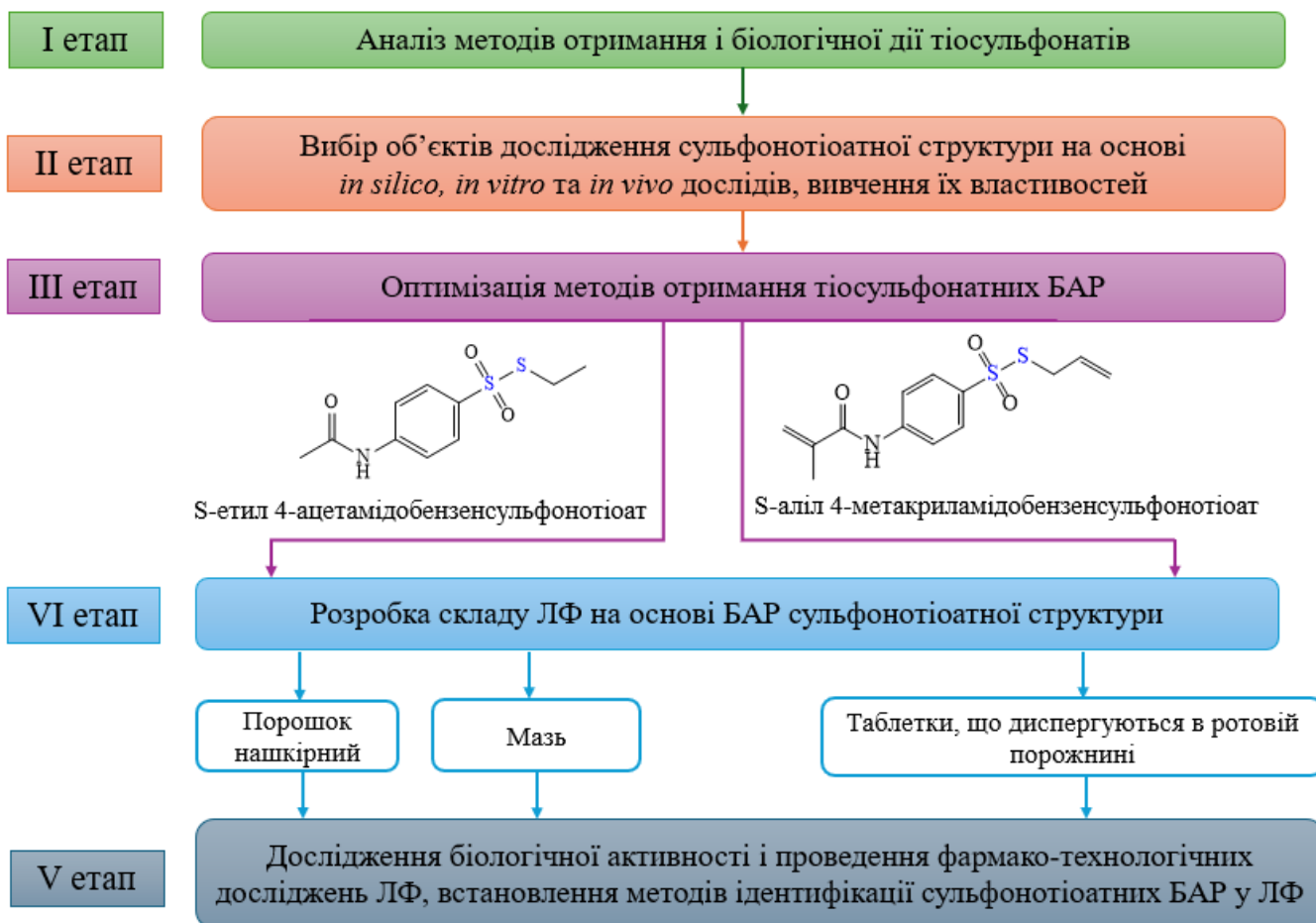


Рис. 2.1. Структурно-логічна схема дисертаційного дослідження

2.1. Матеріали дослідження

Для одержання натрій 4-ацетамідобензенсульфонотіоату використовували наступні реагенти: 4-ацетиламінобензенсульфохлорид 98 % («Alfa Aesar», США), натрію сульфід дев'ятиводний 95% («Сфера сім», Україна) [52].

Для отримання S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату використовували наступні алкіланти: диетилсульфат 95% («Acros organics», Бельгія), йодостан («Sigma-Aldrich»), бромостан («Sigma-Aldrich»), етилтозилат («Sigma-Aldrich», США), міжфазний переносник тетрабутиламоній йодид 98% («Thermo Fisher Scientific»); розчинники: ДМФА («Sigma-Aldrich», США), ацетон 99 % («Sigma-Aldrich», США), етанол 99 % («Sigma-Aldrich», США), ацетонітрил 98 % («Sigma-Aldrich», США) [52]. Реакцію алкілування для отримання S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату проводили в ультразвуковій бані Daihan WUC-A01H (Південна Корея) при 40 кГц [142, 143].

Реагенти для отримання S-аліл 4-метакрилоїламінобензенсульфонотіоату: натрію гідроксид (99%) алілбромід 98 % («Укроргсинтез»), метакрилоїл хлорид 97% («Sigma-Aldrich»), триетиламін 99% («Sigma-Aldrich»); розчинники: тетрагідрофуран 99% («Sigma-Aldrich»), діоксан 99% («Thermo Fisher Scientific»), бензол 99% («Sigma-Aldrich») [59].

Рамноліпідні біосурфактанти було синтезовано штамом *Pseudomonas* sp. PS-17 і отримано з Відділення фізико-хімії горючих копалин Інституту фізико-органічної хімії і вуглехімії ім. Л.М. Литвиненка Національної академії наук України [144].

Характеристика допоміжних речовин готових лікарських форм. При створенні порошкових лікарських форм для нашкірного застосування на основі S-етил-4-ацетамідобензенсульфонотіоату як допоміжні речовини використовували оксид цинку, білу глину, тальк, кукурудзяний і картопляний крохмалі. Зазначені компоненти широко застосовуються у фармацевтичній промисловості при виготовленні твердих лікарських форм у вигляді порошків завдяки їхній доступності, адсорбуючим, захисним і технологічним властивостям [52].

При дослідженнях із вибору складу мажевої лікарської форми із S-етил-4-ацетамідобензенсульфонотіоатом були використані гідрофільні осмотично активні неводні розчинники: поліетиленгліколі (макроголі) - 400 і 1500 (ДФУ 2.0, том 2, с.424), пропіленгліколь (ДФУ 2.0, том 2, с.563). Окрім того, також

були використані «класичні» складові мазевих основ: вазелін (ДФУ 2.0, том 2, с.109), ланолін (ЄФ 11, с. 4396); рицинова (ЄФ 11, с. 2224) та вазелінова олії (ЄФ 11, с. 610), які використовуються для виробництва емульсійних основ мазей, обліпихова олія, яка використовується зовнішньо при пошкодженнях шкіри; інші речовини: гліцерин із пом'якшувальною дією (ДФУ 2.0, 2 том, с. 162), емульгатор твін-80 (ЄФ 11, с. 4928).

У рамках експерименту з підбору допоміжних речовин для створення таблеток, що диспергуються в ротовій порожнині, із S-аліл 4-метакрилоїламідобензенсульфонотіоатом методом прямого пресування було використано 16 речовин [59]. Вони були класифіковані на чотири групи по чотири речовини відповідно: наповнювачі на основі цукрів (лактози моногідрат 200, лудіпрес, манітол 60, сорбітол), супердезінтегранти (натрію кроскармелоза, натрію карбоксиметилкрохмаль, натрію крохмальгліколят, крохмаль кукурудзяний), наповнювачі на основі мікрокристалічної целюлози (просолв СМ 90, МКЦ 102, МКЦ 200, МКЦ 500), а також змазуючі речовини (кальцію і магнію стеарат, натрію стеарилфумарат і лаурилсульфат) [59].

Детальніший опис допоміжних речовин, використаних для створення лікарських форм, зокрема порошків, мазей і таблеток, що диспергуються в ротовій порожнині, подано окремо в додатку А.

2.2. Методи дослідження

Опрацювання методів синтезу та технології одержання двох біологічно активних сполук тіосульфатної структури, S-етил-4-ацетамідобензенсульфонотіоату і S-аліл 4-метакрилоїламідобензенсульфонотіоату, складу та технології твердих і м'яких лікарських форм на їх основі вимагали проведення комплексних досліджень, спрямованих на створення ефективних і безпечних лікарських засобів.

Обробка експериментальних даних здійснювалась методами математичної статистики.

При виконанні роботи було застосовано мультидисциплінарний підхід, що включає методи органічного синтезу, мікроскопічні, фізико-хімічні, біологічні (*in vitro*), токсикологічні (*in vitro* та *in vivo*), фармако-технологічні, та реологічні методи вивчення діючих компонентів і готових лікарських форм. Для прогнозування активності біологічно активних сполук також використовували методи *in silico*.

Ідентифікація сполук

Будова використаних речовин, а також проміжних сполук для їх синтезу, підтверджується ^1H -, ^{13}C -, ІЧ-, УФ-спектроскопіями, мас-спектрометрією, рентгеноструктурним і рентгенофазним аналізами.

ІЧ-спектри були зняті за допомогою ІЧ-Фур'є спектрометру Spectrum Two (PerkinElmer) у хвильовому діапазоні $400\text{--}4000\text{ см}^{-1}$. Для запису ^1H ЯМР-спектрів використано спектрометр «Bruker Avance III HD 400 МГц» з робочими частотами 400 МГц та ^{13}C ЯМР та «Bruker Avance DRX 500» з частотами 126 МГц, відповідно. Хімічні зсуви виражені в шкалі δ відносно тетраметилсилану, ДМСО- D_6 і D_2O як розчинники); спектрометр «ULAB 108UV» для зняття УФ-спектрів у діапазоні 200–400 нм із кроком 0,2 нм.

Мас-спектрометричний аналіз проводили методом прямого уведення зразка (Direct Infusion MS) з використанням мас-спектрометра типу Q-TOF (Bruker) з електроспрей-іонізацією (ESI) у позитивному іонному режимі. Аналіз виконували в діапазоні сканування m/z 50–1000. Параметри іонного джерела: напруга на капілярі — 4500 В, температура сушіння — 150 °С.

Ідентифікація S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату також може здійснюватися:

а) якісною реакцією на ацетильний фрагмент відповідно до методики, наведеної у ДФУ 2.0, т. 1, с. 174: у результаті реакції спостерігається поява синього забарвлення, яке посилюється і зберігається протягом короткого часу.

б) Якісною реакцією на первинну аміногрупу після гідролізу S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату із появою азосполуки вишневого забарвлення.

Рентгенофазний аналіз кристалічних сполук і лікарських форм здійснювали рентгенівським порошковим дифрактометром AERIS Research (Malvern PANalytical), обладнаним програмним забезпеченням HighScore Plus, при кімнатній температурі під впливом $\text{CuK}\alpha_1$ -випромінювання ($\lambda = 1.5406 \text{ \AA}$) в діапазоні кутів $2\theta = 6\text{--}60^\circ$.

Елементний аналіз зразків визначали з використанням мікроаналізатора Euro Vector EA3000 (Eurovector SPA, Redavalle). Окрім того, для кількісного визначення сірки цільових (S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату і S-аліл 4-метакрилоїламідобензенсульфонотіоату), а також проміжних сполук було застосовано колбовий метод Шьонігера, який полягає у спалюванні досліджуваного зразка речовини в колбі, заповненій киснем. Сульфур, окиснений до сульфат-іона, визначено титруванням 0,02 н. водно-спиртовим розчином перхлорату барію $\text{Ba}(\text{ClO}_4)_2$ у присутності індикаторів – торону і метиленового синього [52].

Точка плавлення цільових і проміжних сполук визначались капілярним методом (ДФУ 2.0, том 1, с.62).

Дериватографічні дослідження. Комплексне термічне дослідження зразків проводили на дериватографі Q-1500 D системи Paulik–Paulik–Erdey (“МОН”, Угорщина). Маса кожного досліджуваного зразка становила 200 мг. Зразок аналізували в динамічному режимі зі швидкістю нагрівання $5^\circ\text{C}/\text{хв}$ в атмосфері повітря. Еталонною речовиною слугувала Al_2O_3 .

Рентгеноструктурні дослідження. Монокристали S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату вимірювали на дифрактометрі Rigaku Oxford Diffraction XtaLAB SynergyR DW, обладнаному детектором HyPix ARC 150° Hybrid Photon Counting (HPC) з використанням $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 1.54184 \text{ \AA}$) при температурі -173.15°C . До інтенсивностей відбиття застосовували поправки

на коефіцієнти Лоренца та поляризаційні фактори. Дані обробляли за допомогою програмного забезпечення CrysAlisPro [145]. Структури розв'язували прямими методами з використанням SHELXS і уточнювали повноматричним методом найменших квадратів на основі F^2 із використанням SHELXL [146, 147]. Атоми водню визначали з геометричних уявлень/концепцій і уточнювали в моделі з ізотропними температурними факторами, що в 1.2 рази перевищують значення $U(eq.)$ вихідного атома. Усі неводневі атоми були знайдені диференційними синтезами Фур'є і уточнені методом найменших квадратів у повноматричному анізотропному наближенні.

Теоретичні квантово-хімічні обчислення проводилися з використанням DFT (теорія функціоналу густини) [145]. Всі розрахунки на DFT-рівні були виконані за допомогою програми Gaussian 16 ver. C.01 [145]. Через загальновизнану високу точність прогнозування енергетичних, структурних і спектральних параметрів малих і середніх органічних і неорганічних молекул для всіх розрахунків було обрано гібридний функціонал B3LYP у поєднанні з базисним набором aug-cc-pVTZ [145].

Для вільних молекул у газовій фазі було проведено необмежену геометричну оптимізацію з жорсткими критеріями збіжності. Істинність енергетичних мінімумів отриманих структур було перевірено відсутністю уявних частот коливань, розрахованих на тому ж рівні теорії.

Кількісне визначення сульфонотіоатів. Значення концентрації розчину досліджуваних розчинів визначали із формули:

$$\varepsilon = \frac{A}{c \cdot b}$$

де A – оптична густина розчину; ε – питомий коефіцієнт світлопоглинання; b – товщина шару рідини, см.

Технологічні показники порошків. Дані щодо параметрів: насипний об'єм до і після усадки, здатність до усадки, насипна густина до і після усадки, показник стисливості (індекс Карра), коефіцієнт Гауснера, відхилення

у масі готового порошку, гранулометричний склад отримували з експериментальних значень і обчислювали згідно методик, наведених у ДФУ [148].

Зовнішній вигляд. Колір, однорідність, консистенція, запах зразків встановлювали органолептично на білому фоні при денному освітленні [148].

Оптична мікроскопія

Вивчення кристалів S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату і S-аліл 4-метакрилоїламідобензенсульфонотіоату було проведено за допомогою поляризаційного мікроскопа при збільшенні 200 і 400. З метою калібрування системи аналізу зображень і демонстрації вимірів в реальних одиницях було використано об'єкт-мікромір з поділкою шкали 0,01 мм і діапазоном вимірювання на шкалі 1,0 мм.

Фармако-технологічні випробування готових порошків нашкірних із S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоатом проводили згідно ДФУ 2.0, том 1, с.477.

Випробування колоїдної стабільності і термостабільності мазей проводилися згідно вимог ДСТУ 4765:2007 «Креми косметичні». Для встановлення колоїдної стабільності готові зразки поміщали в пробірки до заповнення їх на 2/3 частин, нагрівали до 42°C і центрифугували при 6000 об./хв. впродовж 5 хвилин. Для встановлення термостабільності пробірки, заповнені на 2/3 досліджуваними зразками, підігрівали до 42°C і термостатували впродовж години; для видалення повітря перемішували скляною паличкою; термостатували 24 години при цій же температурі. Характеристику стабільності надавали за наявністю чи відсутністю розшарування.

Реологія мазей. Дослідження реологічних властивостей експериментальних зразків здійснено на базі кафедри промислової технології ліків та косметичних засобів Національного фармацевтичного університету за допомогою реовіскозиметра Rheolab QC виробництва австрійської компанії «Anton Paar», обладнаного системою коаксіальних циліндрів CCC27 / SS.

Прилад відповідає стандарту ISO 3219. Реометр оснащений програмним забезпеченням RheoPlus 32 V3.62, яке дозволяє налаштовувати параметри експерименту, у тому числі діапазон швидкості зсуву, кількість точок вимірювання, а також тривалість аналізу для кожної точки. Реологічні криві плинності визначали при поступовому лінійному збільшенні градієнта швидкості зсуву в діапазоні від $0,7 \text{ c}^{-1}$ до 270 c^{-1} , із 105 точками вимірювання і тривалістю фіксації кожної точки 1 секунду. Температура проведення експерименту становила $36 \pm 0,5 \text{ }^{\circ}\text{C}$.

Фармако-технологічні випробування порошкових мас і таблеток на їх основі. Порошкові маси «Віруліну» та таблетки на основі S-аліл 4-метакрилоїламінобензенсульфонотіоату, отримані методом прямого пресування, контролювали за шістьма відгуками: вільною густиною порошкових мас, насипною густиною після ущільнення, кутом природнього відкосу, стійкістю до роздавлювання, стираністю, а також за часом розпадання відповідно до загальноприйнятих методик ДФУ [59, 148]. Таблетки «Віруліну» із S-аліл 4-метакрилоїламінобензенсульфонотіоатом, як діючим компонентом, пресували на лабораторному гідравлічному пресі при питомому тиску 180 МПа, діаметр таблеток - 12 мм, середня маса - 0,5 г [59].

Для планування експерименту використовували 4х4 греко-латинський квадрат четвертого порядку. Отримані результати піддавали дисперсійному аналізу [59].

Визначення насипної густини до і після усадки проводили відповідно до ДФУ 2.0 (2.9.34. Насипний об'єм та густина до і після усадки). Визначення кута природнього укосу проводили за допомогою приладу ВП - 12А (2.9.36. Текучість порошків. Кут природнього укосу). Визначення стійкості до роздавлювання таблеток проводили на приладі ERWEKA ТВН 220 D. Вимірювали стійкість до роздавлювання 10 таблеток діаметром 12 мм. (2.9.8. Стійкість таблеток до роздавлювання). Для визначення стираності таблеток використовували пристрій барабанного типу із однією лопаттю (2.9.7. Стираність таблеток без оболонки. ДФУ 2.0). Визначення розпадання

таблеток проводили з використанням приладу ERWEKA ZT 502 (2.9.1. Розпадання таблеток і капсул) [148].

Оцінка властивостей сполук *in silico*

З метою оцінювання *in silico* діючих компонентів ЛФ, S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату і S-аліл 4-метакрилоїламідобензенсульфонотіоату, зокрема визначення їх «лікоподібності», активності і прогнозованої гострої токсичності використовували відповідні програми: «Molinspiration Cheminformatics», «Superpred 3.0» і «Protox 3.0».

«Molinspiration Cheminformatics» оцінює молекули у контексті їх відповідності вимогам правил Ліпінського, Вебера, Хьюза за 8 параметрами: logP, площа полярної поверхні молекули і її молекулярний об'єм, кількість акцепторів і донорів водневого зв'язку, кількість зв'язків, які обертаються, молекулярна маса досліджуваних сполук [259n]. «Superpred 3.0» дозволяє ретроспективно спрогнозувати ймовірність активності нових сполук. «Protox 3.0» прогнозує токсичний вплив речовин на органи і системи.

Вивчення протигрибкової і антибактеріальної дії сполук. Фунгібактерицидна активність S-етил-4-ацетамідобензенсульфонотіоату і S-аліл 4-метакрилоїламідобензенсульфонотіоату була визначена щодо музейних штамів *Escherichia coli* B-906, *Staphylococcus aureus* 209-P та *Mycobacterium luteum* B-917, *Candida tenuis* ВКМ Y-70 та *Aspergillus niger* F-1119 методом дифузії в агар (метод «колодязів») та методом серійних розведень [149, 150, 151].

Також дослідження проводились на кафедрі мікробіології, вірусології та імунології Тернопільського національного медичного університету; як тест-культури використовували музейні та клінічні штами таких мікроорганізмів: *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Salmonella typhimurium* 144, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*, *Enterococcus faecalis* ІМБ B-7497, *Alcaligenes faecalis* ГІСК 242484-LI 415, *Serratia marcescens* 1.

Тест на цитотоксичність. Цитотоксичність сполук була встановлена шляхом вимірювання якості росту та морфології клітин легеневого епітелію А-549 людини (критерії токсичності, який ґрунтується на зміні морфології клітин (згідно з EN ISO10993-5:2009. Біологічна оцінка. Частина 5: Випробування на цитотоксичність *in vitro*), Міжнародна організація зі стандартизації, Женева, Швейцарія, 2009)). Оцінку цитотоксичної дії сполуки проводили на моношаровій культурі епітеліального раку легень легень лінії А-549. Клітини за щільності 5×10^4 /лунку інкубували протягом 24 год. Після інкубації культуральну рідину видаляли і вносили відповідні дози досліджуваних сполук (200 мкл/кв. м) додавали до клітинних моношарів та інкубували ще 72 год. Контрольні культури містили відповідні розведення ДМСО. Ріст, морфологію та життєздатність клітин аналізували для визначення цитотоксичності сполук. Ступінь цитотоксичності визначали як найбільше розведення сполук, що спричиняють 50 % або більше руйнування клітин [111].

Життєздатність клітин визначали колориметричним аналізом за допомогою МТТ [3-(4,5-диметилтіазол-2-іл) 2,5-дифенілтрозолій бромід]. Тест базується на визначенні активності мітохондріальної дегідрогенази, що відображає метаболізм клітини. МТТ розчиняли в фосфатно-сольовому буфері у концентрації 5 мг/мл. Для визначення загибелі клітин 25 мкл розчину додавали на лунку в культуральний планшет з подальшою інкубацією протягом 2 годин в клітинному інкубаторі. Потім додавали 100 мкл лізуючого буфера (20 % натрій додецитилсульфату з 50 % ДМФА, рН 4,7), після нічної інкубації вимірювали оптичну щільність при 550 нм з референтною довжиною хвилі 630 нм на спектрофотометрі Dynatech 5000 [111].

Вивчення противірусної дії S-аліл 4-метакрилоїламідобензенсульфонотіоату. Противірусну активність визначали на клітинах лінії А-549, інфікованих вірусами ВПГ-1 або ВПГ-2. Клітини за щільності 1×10^5 клітин/мл наносили на 96-лунковий планшет та інкубували протягом 24 годин в атмосфері за температури $37^\circ\text{C}/5\% \text{ CO}_2$,

після чого проводили інфікування клітин вірусами ВПГ-1 або ВПГ-2 з кратністю інфікування (МІК) = 5. Через 1 год інкубації супернатанти, що не містили віруси, видаляли, а до клітинних культур додавали досліджувані сполуки та розчинник (ДМСО) у відповідних концентраціях. Контрольні культури були представлені неінфікованими клітинами, інфікованими клітинами або такими, що містили ацикловір - сполуку-порівняння. Після 48 годин інкубації в клітинному інкубаторі супернатанти відбирали для визначення титру вірусу. Рівні реплікації ВПГ-1 та ВПГ-2 визначали на основі цитопатичного ефекту (ЦПЕ), зареєстрованого в 24-годинній моношаровій культурі клітин А-549. На першому етапі супернатанти з досліджуваних культур інфікованих клітин, оброблених сполуками, розводили за логарифмічною шкалою (від 10^{-1} до 10^{-9}) і переносили в культуру клітин А-549. Після 48 годин інкубації в інкубаторі клітинної культури цитопатичний ефект аналізували за допомогою інвертованої мікроскопії. $TCID_{50}$ визначали як найвище розведення вірусу, за якого ЦПЕ відбувався у 50 % інфікованих клітин. Протівірусну активність досліджуваних сполук визначали шляхом порівняння індексу логарифмічного зниження ($\log 10$) титру вірусу з контролем ДМСО [111].

Дослідження гострої токсичності S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату проводили з використанням білих щурів віком 2–3 місяці та масою 180–200 г.

У межах орієнтовного експерименту з визначення гострої токсичності S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату на білих щурах здійснювали внутрішньошлункове введення у дозах 1000, 3000 та 5000 мг/кг маси тіла. Для кожного рівня дози було використано по три лабораторні тварини.

У розгорнутому експерименті, сформованому за принципом аналогів, тварин було розподілено на шість груп по шість особин у кожній. Тварини дослідних груп отримували препарат у дозах 1000, 1500, 2000, 2500 та 3000 мг/кг маси тіла. На основі отриманих експериментальних даних

середньосмертельну дозу S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату визначали методом Г. Кербера.

S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоат вводили одноразово, внутрішньошлунково. Спостереження за станом досліджуваних тварин велося протягом 14 діб. Протягом першої доби тварини перебували під постійним наглядом. Під час моніторингу враховували такі параметри, як загальний стан, зовнішній вигляд, поведінкові реакції, характер та інтенсивність рухової активності, наявність або відсутність судом, координація рухів, чутливість до зовнішніх подразників (світлових, звукових, тактильних), стан волосяного покриву і слизових оболонок, апетит, частота та ритм дихання. Проводилася фіксація часу появи ознак інтоксикації, її прояви, ступінь тяжкості, динаміку перебігу та час загибелі тварин (у разі наявності летальних наслідків).

Вивчення протибактеріальної і протигрибкової дії присипок. При визначенні чутливості мікроорганізмів до досліджуваних зразків присипок використовували такі музейні культури бактерій: *Escherichia coli* 67, *Staphylococcus aureus* 209P та грибів *Candida tenuis* ВКМ Y-70, *Aspergillus niger* ВКМ F-1119. Досліди здійснювали методом дифузії в агар (метод “колодязів”) згідно із вимогами ДФУ [52]. Дослідження виконували з використанням двох шарів середовища, які розливали у чашки Петрі. Нижній шар складався з 2 %-го агар-агару (10 мл). На нижній шар встановлювали два скляні стерильні циліндри із висотою 10 мм та зовнішнім діаметром 8 мм. Навколо циліндрів заливали верхній шар (14 мл поживного середовища + 1 мл мікробної суспензії 0,5 од. за шкалою McFarland), який складався із поживного середовища (МПА або СА) з відповідним стандартом добової культури мікроорганізму. Після застигання стерильним пінцетом виймали скляні циліндри і в лунки вносили дослідний зразок присипки (по 0,1 г у кожен лунку). Тривалість інкубації бактерій – 24 год за температури 36–37 °С, грибів – 48–72 год за 28–30 °С.

Оцінку антимікробної активності дослідних зразків проводили за результатами вимірювання діаметрів зон затримки росту мікроорганізмів [52]. Чутливість мікроорганізмів до різного складу зразків оцінювалась згідно із величиною діаметрів зон пригнічення росту мікроорганізмів (у мм): <10 - нечутливі; 10-15 - малочутливі; 15-25 – чутливі; > 25 - дуже чутливі) [52].

Під час вивчення антимікробної дії мазей методом дифузії в агар («колодязів») досліди проводили аналогічно із порошками [52], вносячи у кожну лунку по 100 мкл розплавленого зразку мазі.

Експерименти із мазевими композиціями на музейних мікроорганізмах на бактеріях *E.coli* 67, *S.aureus* 209P, *M.luteum* ВКМ В-868 та грибами *A.niger* ВКМ F-1119 і *C.tenuis* ВКМ Y-70 були проведені на базі катедри ТБСФБ «Львівська політехніка».

Мікробіологічні дослідження мазей проводились також із використанням клінічних штамів, виділених із біологічних зразків пацієнтів «Охмадиту», «Львівської обласної клінічної лікарні» та медичних закладів Польщі на базі кафедри мікробіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького під керівництвом доктора філософії з мікробіології Конечного Ю.Т. Клінічні штами включали плівкоутворюючі і неплівкоутворюючі мультирезистентні мікроорганізми видів *S.aureus*, *Ps.aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *E.hormaechei*, *R. ornithinolytica*, *Enterococcus spp.*, *L.fermentum*, *C.albicans*. Як поживні середовища використовували середовище Сабуро агар для грибів та агар Мюллера-Хінтона для посіву бактерій. MRS-агар використовували для експериментів із лактобактеріями *L.fermentum*.

Контрольною маззю була поліетиленгліколева мазева основа без діючого компонента, а також мазі-порівняння «Фастин», «Метролавін», «Левомеколь», «Мірамістин-Дарниця», «Інфларакс», присутні на ринку і призначені для лікування ран у першій фазі раневого процесу.

Дослідження зразків на мікробіологічну чистоту проводили згідно вимог ДФУ (п. 2.6.12. – визначення загального числа життєздатних аеробних

мікроорганізмів) за допомогою методу поверхневого висівання на чашки. Підготовку зразка до випробування здійснювали згідно вимог ДФУ як лікарського засобу, що містить жири.

5г зразка гомогенізували із стерильним полісорбатом-80 в кількості 2,5 мл з підігріванням до 40 °С на водяній бані. Буферний розчин з натрію хлоридом і пептоном рН 7,0 був використаний для одержання розведення гомогенізованого зразка 1:10. Після ретельного перемішування одержали емульсію, яку використали для подальших серійних десятикратних розведень (1:100 і 1:1000), використовуючи буферний розчин з натрію хлоридом і пептоном рН 7,0 з додаванням полісорбату-80.

У чашки Петрі діаметром 9 см вносили по 20 мл розплавленого живильного середовища (для пророщення бактерій – м'ясо-пептонний агар (МПА) для грибів – сусло-агар (СА). Чашки із застиглим середовищем підсушували, після чого на агаризовану пластинку вносили 0,1 мл підготованого розведення зразка, який розподіляли по поверхні живильного середовища. Для кожного розведення використовували дві чашки Петрі з кожним живильним середовищем. Інкубацію здійснювали у термостаті – чашки з СА для грибів за 28°C, чашки з МПА для бактерій за 35°C впродовж п'яти діб.

Оцінку загального числа життєздатних аеробних мікроорганізмів дослідних зразків проводили за визначенням числа колонієутворюючих одиниць (КУО) у 1 грамі дослідного зразка шляхом підрахунку середнього арифметичного значення числа колоній мікроорганізмів, що вирости на чашках з відповідним розведенням досліджуваної субстанції.

Розділ 3

Синтез S-алкіл 4-ациламідобензенсульфонотіоатів, дослідження їх фізико-хімічних та біологічних властивостей

3.1. *In silico* прогнозований скринінг S-алкіл 4-ациламідобензенсульфонотіоатів

Зростання чисельності та середнього віку населення, збільшення його мобільності, тенденція до урбанізації і погіршення екології, необґрунтоване використання антибіотиків є факторами збільшення кількості пацієнтів у гострих та хронічних станах, спричинених різними захворюваннями [152, 153]. Ці чинники безумовно створюють попит на розробку нових дієвих терапевтичних засобів з, імовірно, дещо іншими механізмами дії, які ще недостатньо вивчені та залишаються перспективними для практичного застосування.

Синтез і розробка нових способів одержання перспективних біологічно активних сполук – це фундаментальний процес у галузі хімії, який полягає у створенні нових молекул з певними властивостями. Цей процес має особливе значення для фармації, оскільки саме завдяки синтезу нових АФІ вдається створювати нові лікарські засоби, які потенційно можуть більш ефективно лікувати захворювання різної етіології [154, 155]. Однією з найважливіших проблем медичної органічної хімії є синтез нових біологічно активних сполук та дослідження кореляції їх структури, реакційної здатності та біологічної дії.

Особливе місце в таких дослідженнях займають різні сірковмісні органічні сполуки, серед яких виділяють дисульфідні молекули тіосульфонатів, як речовини широкого діапазону біологічної дії [91-122].

Деякі речовини тіосульфонатної структури пропонуються в агрохімії, як потенційні засоби для подовження терміну зберігання плодоовочевої продукції, ефективні засоби захисту рослин, регулятори росту, інсектициди,

біоцидні добавки та навіть сполуки-антагоністи при ціанідних отруєннях [87, 99, 106, 107, 108, 134, 156].

Використання тіосульфатного фрагменту, як перспективного фармакофору для створення нових біологічно активних речовин та розробка на їх основі лікарських форм, є цікавим напрямком досліджень у медичній хімії [116]. Слід підкреслити, що симетричні і асиметричні сполуки сульфонотіоатної структури можуть мати поліфармакологічну дію.

Попереднє прогнозування активності речовин використовуються для звуження кола експериментальних досліджень, відсіювання «нежиттєздатних» кандидатів та зосередження ресурсів на найбільш перспективних сполуках, що дозволяє оптимізувати ефективність досліджень та визначити їх пріоритетність [157, 158, 159, 160]. Поруч з переліченими перевагами використання методів *in silico* допомагає скоротити кількість експериментів *in vivo* на тваринах і є одним з підходів підвищення етичності у фармації [161].

Тому першочергово, було проведено розрахунки *in silico* 8-ми параметрів 2-ох вибраних об'єктів досліджень тіосульфатної структури S-етил 4-ацетамідо- і S-аліл 4-метакриламідобензенсульфонотіоатів для оцінки їх відповідності правилам Ліпінського (правило п'яти) [162], а також закономірностям, виведеними Вебером [165] і Х'юзом [163] за допомогою загальнодоступної програми *Molinspiration Cheminformatics* [164].

Правила Ліпінського, або правило п'яти, є корисним інструментом для початкової оцінки потенціалу сполуки, як перспективної АФІ, і передбачає аналіз молекули щодо наступних характеристик: $\log P$, молекулярна маса, здатність бути акцептором або донором протону.

З-поміж 8-ми досліджених параметрів значення $\log P$, або коефіцієнта розподілу октанол-вода, має особливе ключове значення. Всмоктування і проникнення через біологічні мембрани діючих речовин залежить від багатьох чинників, основним з яких є ліпофільність молекул [55]. Більшість речовин проникають через шкіру трансцелюлярним механізмом завдяки

пасивній дифузії через епітеліальні клітини - корнеоцити. У цьому випадку роговий шар епідермісу діє як ліпофільний бар'єр, який сприяє проникненню ліпофільних лікарських речовин ($\log P > 0$) та запобігає проникненню гідрофільних ($\log P < 0$) [55]. Досліджувані сполуки, 4-AAETS і АМАБТ, можуть мати ліпофільний характер.

Вебер і колеги встановили додаткові закономірності: речовини із хорошою пероральною біодоступністю переважно мають площу полярної поверхні (ППП) $\leq 140 \text{ \AA}^2$ і ≤ 10 зв'язків, що обертаються [165]. У дослідженні Х'юза та співавторів було встановлено, що хімічні сполуки з значенням $\log P < 3$, та ППП $> 75 \text{ \AA}^2$, демонструють значно нижчу частоту побічних ефектів під час *in vivo* досліджень толерантності порівняно зі сполуками, які не відповідають цим параметрам [163].

Параметри визначеної «лікоподібності» 4-AAETS і АМАБТ подані в табл. 3.1.

Таблиця 3.1

Параметри «лікоподібності» досліджуваних речовин

Речовини	$\log P (\leq 5)$	Кількість акцепторів водневого зв'язку (атоми O та N) (≤ 10)	Кількість донорів водневого зв'язку (групи NH та OH) (≤ 5)	Молекулярна маса (≤ 500 г/моль)	Кількість зв'язків, що обертаються (≤ 10)	Кількість неводневих атомів	Молекулярна полярна поверхня, $\text{\AA}^2$ (≤ 140)	Молекулярний об'єм, $\text{\AA}^3$
4-AAETS	1,34	4	1	259,35	4	16	63,24	214,91
АМАБТ	2,76	4	1	297,40	6	19	63,24	253,81

З таблиці 3.1 видно, що результати досліджень S-етил 4-ацетамідо- і S-аліл 4-метакриламідобензенсульфонотіоатів повністю узгоджуються з правилом Ліпінського ($\log P \leq 5$, $M_r \leq 500$, кількість акцепторів водневого

зв'язку ≤ 10 , кількість донорів водневого зв'язку ≤ 5 , кількість зв'язків, які обертаються ≤ 10), і мають лікоподібні характеристики.

Досліджувані сполуки 4-AAETS і АМАБТ демонструють відповідність емпіричним закономірностям, виявленим науковцями Вебером і Х'юзом щодо параметру ППП молекул, що обґрунтовує їх перспективність, як об'єктів досліджень.

SuperPred 3.0 є веб-сервісом прогнозування коду анатомічно-терапевтично - хімічної (АТХ) класифікаційної системи, а також прогнозування мішеней, асоційованих з певними хворобами і патологічними станами. Оцінки базуються на моделі машинного навчання із використанням відбитків пальців Моргана довжиною 2048 і логістичної регресії [166, 167]. SuperPred 3.0 постійно покращується і є загальнодоступним інструментом. Після кількох етапів фільтрації враховуються 1552 препаратів 233 класів АТХ- класифікації [168].

До уваги бралися результати з вірогідністю активності та точності моделі $\geq 70\%$.

Результати ретроспективного прогнозування свідчать про деяку подібність ймовірної біологічної дії 2-ох сульфотіоатних сполук (4-AAETS і АМАБТ) (табл.3.2, додаток Б). Запропоновано умовний поділ прогнозованої активності, згідно з яким її ефекти розмежовуються за їхнім впливом на здоров'я серцево-судинної системи, метаболічний гомеостаз і ожиріння, патогенез різних видів раку і сприйнятливості до мікробно-індукованих захворювань і їх розвиток.

Результати прогнозування впливу 4-AAETS і АМАБТ на інфекційні захворювання із використанням ресурсу SuperPred 3.0 наведені у табл. 3.2.

Таблиця 3.2

Результати прогнозування впливу 4-AAETS і АМАБТ на інфекційні захворювання із використанням ресурсу SuperPred 3.0

№	Назва мішені	Індикатор хвороби	Вірогідність (точність моделі), %	
			4-AAETS	АМАБТ
1	Рецептор аденозину A2b	Вірусна інфекція простого герпесу [ICD-11: 1F00]	85.26 (98.59)	76.08 (98.59)
2	Рецептор аденозину A1	Сепсис [ICD-11: 1G40-1G41]	83.49 (95.93)	64.14 (95.93)
3	Адаптор-асоційована кіназа	Коронавірусна хвороба 2019 (COVID-19) [ICD-11: 1D6Y]	70.32 (83.1)	68.52 (83.1)

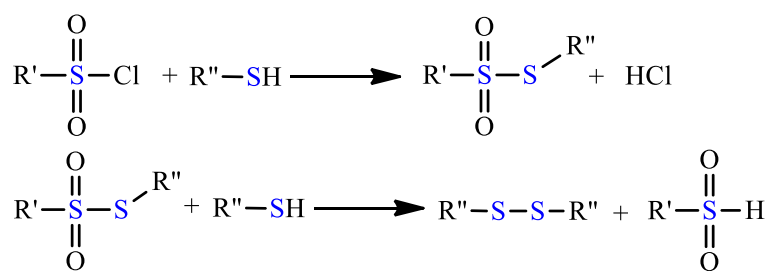
Із табл. 3.2 видно, що обидві молекули можуть становити інтерес, як сполуки для лікування захворювань, спричинених інфекційними агентами. Результати прогнозування інших активностей, пов'язаних з іншими хворобами, подані в додатку Б.

Результати попередніх мікробіологічних досліджень естерів 4-ацетиламінобензентіосульфокислоти свідчать про їх значний потенціал, як антимікробних агентів [135], що обґрунтовує актуальність проведення досліджень із розробки нових методів і технології їх отримання.

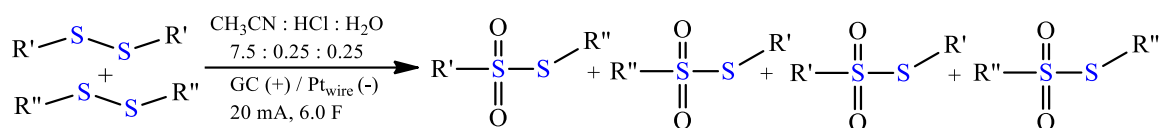
3.2. Розробка технології отримання та дослідження властивостей S-естерів тіосульфокислот

3.2.1. Розробка методів отримання і дослідження фізико-хімічних властивостей S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату

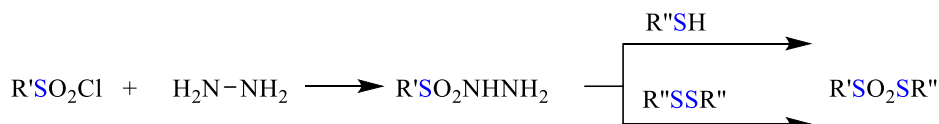
Аналізуючи методи синтезу несиметричних естерів тіосульфокислот, умовно класифіковані за класами органічних сполук, можна побачити, що їх використання має ряд недоліків. Наприклад, використання одностадійного методу реакції сульфонілхлоридів з тіолами, супроводжується конкурентною подальшою реакцією тіолів з цільовим тіосульфонатом з утворенням небажаних дисульфідів [169, 170] :



Електрохімічне окиснення двох несиметричних дисульфідів, окрім тіосульфонатів [42], також призводить до утворення небажаних побічних продуктів симетричної і несиметричної будови.

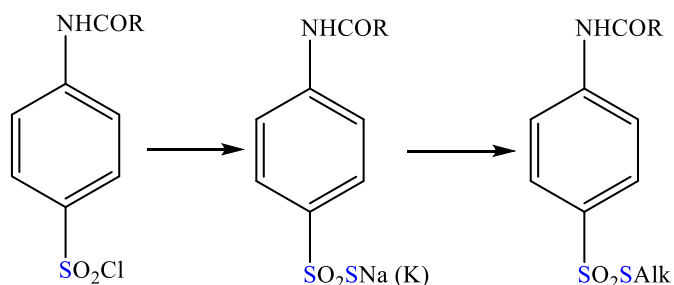


Одержання асиметричних ТС взаємодією гідразидів з дисульфідами чи тіолами вимагає проведення додаткової стадії отримання гідразидів:



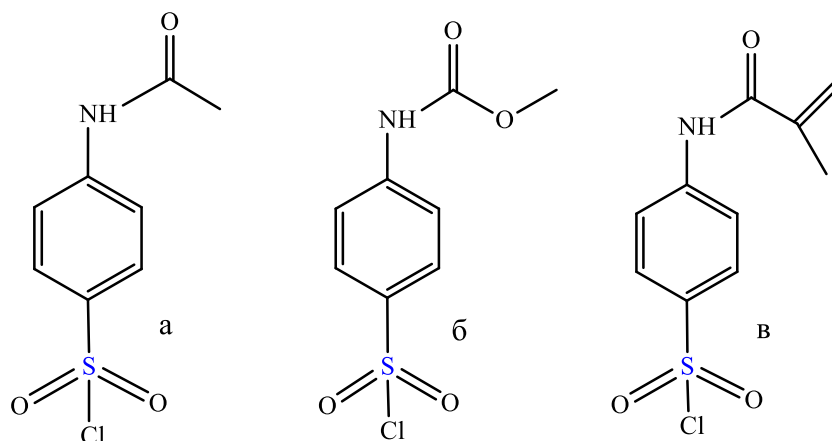
Неоднозначність процесу окиснення, труднощі синтезу вихідних дисульфідів, утворення суміші ізомерних кінцевих сполук перешкоджають широкому застосуванню вищезгаданих методів для синтезу асиметричних ТС.

Найбільш ефективним способом отримання алкілових естерів тіосульфокислот є взаємодія натрієвих або калієвих солей тіосульфокислот, попередниками яких є сульфохлориди, з наступною їх реакцією із різними алкілюючими агентами за загальною схемою, наведеною нижче:



За певних умов такий двостадійний підхід нівелює утворення побічних сірковмісних продуктів, описаних в інших методах одержання ТС.

Вихідною сировиною для одержання етилового естеру 4-ацетиламінобензентіосульфокислоти може бути 4-ацетамідобензенсульфоніл хлорид, а для алілового естеру 4-метакрилоїламінобензентіосульфокислоти - додатково ще й метил (4-(хлорсульфоніл)феніл)карбамат (б) і 4-метакриламідобензенсульфоніл хлорид (в) .



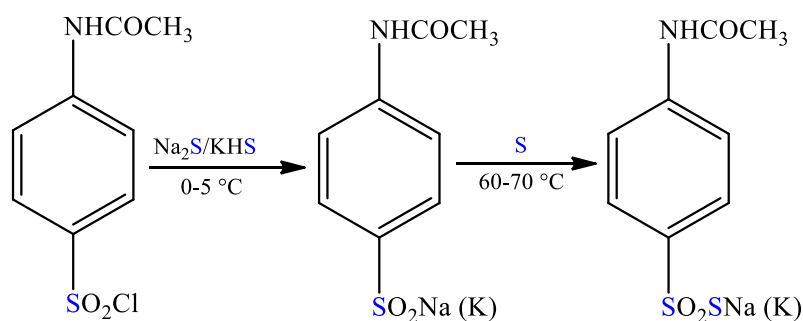
Проведено аналіз наявності на ринку і ціни вихідних сульфохлоридів (а-в) та необхідних для синтезу натрієвих чи калієвих солей тіосульфокислот показав доступність усіх зазначених сполук, щоправда з тисячократною відмінністю у ціні (не менше 75\$/кг для сполуки (а), 250\$/1г для сполуки (б), 956\$/1г для сполуки (в) відповідно).

Крім того, виробництво 4-метоксикарбаматфенілсульфохлориду суперечить принципам зеленої хімії, адже його отримання вимагає використання метилового естеру хлорвугільної кислоти, синтез якого потребує в свою чергу застосування отруйного газу фосгену. Це не лише створює значні ризики безпеці під час одержання сульфохлориду (б), але й призводить до великої вартості реагенту.

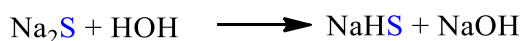
Враховуючи цінову політику та доступність, 4-ацетамідобензенсульфоніл хлорид є сульфохлоридом вибору для подальших синтезів.

Тіосульфонати лужних металів не є доступними у широкому продажі, тому у більшості випадків їх необхідно синтезувати в лабораторних умовах і для кожного з них розробити методики одержання.

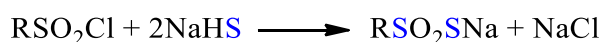
Механізм синтезу тіосульфонатів лужних металів включає окисно-відновний процес дії натрій сульфіді або калій гідросульфіді на сульфохлорид через стадію утворення натрієвої чи калієвої солі сульфінної кислоти і осаду елементарного сульфуру з їх подальшою взаємодією при нагріванні веде до утворення цільового натрій або калій сульфонотіоату.



Слід окремо підкреслити, що вихід цільового продукту реакції і чистота натрій сульфонотіоату сильно залежать від якості кристалогідрату дев'ятиводного натрій сульфіді, який є малостійкою сполукою і легко гідролізує під впливом вологи повітря до гідросульфіді натрію наступним чином :

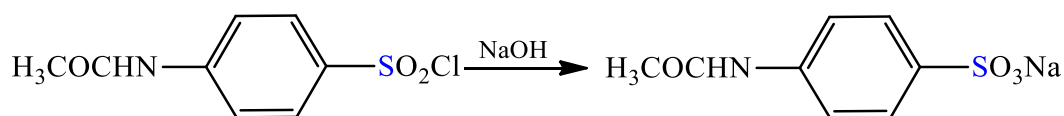


Наявність домішки гідросульфіді натрію у вихідному дев'ятиводному натрій сульфіді вимагає стехіометричного збільшення кількості реагенту за рахунок окисно-відновної взаємодії згідно схеми:



Взаємодію 4-ацетамідобензенсульфохлориду з водним розчином натрій сульфіді проводили при температурі 0-5 °C. Контроль за перебігом реакції здійснювали за допомогою фенолфталеїнового тесту, підтримуючи рН в межах 10-11; з наступним нагріванням до 60-70 °C з утворенням цільового натрій 4-ацетамідобензенсульфонотіоату.

Підвищення температури на початку реакції ≥ 10 °C веде до втрати частини непрореагованого 4-ацетамідобензенсульфохлориду в лужному середовищі через його гідроліз до натрієвої солі сульфокислоти :



Термічні дослідження, зокрема термогравіметричний аналіз (ТГА) та диференціальний термічний аналіз (ДТА), є важливими методами вивчення фізико-хімічних властивостей сполук у широкому діапазоні температур, зокрема і у сфері фармації [175]. Результати цих досліджень дозволяють оцінити стабільність, термічну поведінку, фазові переходи та процеси термолізу речовини [175, 176]. Термогравіметричні криві (ТГ) показують втрату маси зразка при нагріванні. Дифракційні термогравіметричні криві (ДТГ) відповідають швидкості втрати маси. Криві диференційного термічного аналізу ілюструють теплові ефекти процесів.

Проведено дослідження термічних властивостей натрієвої солі 4-ацетиламінобензентіосульфокислоти (рис.3.1).

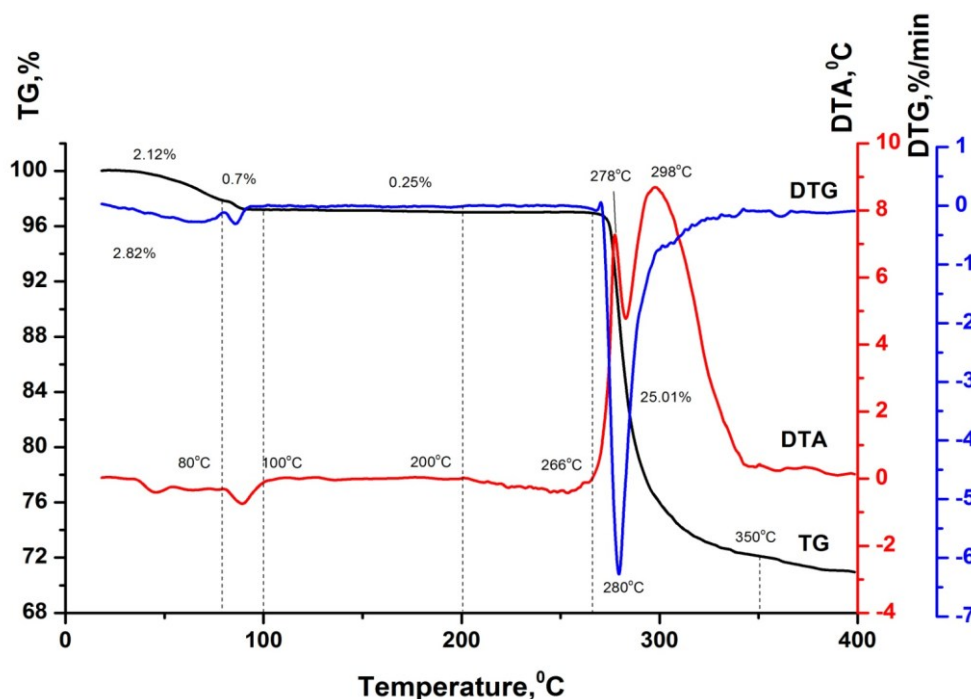


Рис. 3.1. Термограма натрієвої солі 4-ацетиламінобензентіосульфокислоти

За результатами комплексного термічного аналізу зразка натрієвої солі 4-ацетиламінобензентіосульфокислоти (рис. 3.1) спостерігається поступова втрата маси в області температур 20-80 °C (2,12 %) відповідає видаленню

фізично зв'язаної води. Цей процес супроводжується неглибоким ендотермічним ефектом на кривій ДТА.

Втрата маси (0,7%) у вузькому інтервалі температур 80-100 °С, яка супроводжується чітким неглибоким ендоефектом на кривій ДТА, відповідає втраті кристалізаційно зв'язаної води. Така втрата маси відповідає утворенню гідрату тіосульфату, в якому на десять молекул речовини припадає одна молекула кристалізаційної води.

Незначна втрата маси (0,25 %) в області температур 100-200 °С відповідає виділенню залишків летких компонентів зразка.

Поява неглибокого ендотермічного ефекту на кривій ДТА в області температур 200-266 °С, який не супроводжується втратою маси, відповідає плавленню сполуки.

Інтенсивна втрата маси (25,01 %) в температурному інтервалі 266-350 °С, супроводжується появою 2 екзотермічних ефектів.

Перший екзотермічний ефект з максимумом за температури 278 °С зумовлений виділенням у газову фазу діоксиду сірки SO₂. Максимальна швидкість втрати маси в цьому інтервалі відповідає 280 °С. Візуальне спостереження за поведінкою натрій 4-ацетамідобензенсульфонотіоату при визначенні $t_{пл}$ в капілярі підтверджує зміни, зафіксовані даними комплексного термічного аналізу.

Поява наступного екзотермічного ефекту з максимумом за температури 298 °С зумовлена термоокисленням ацетиламінового фрагменту та сульфідного фрагменту з утворенням сульфінату.

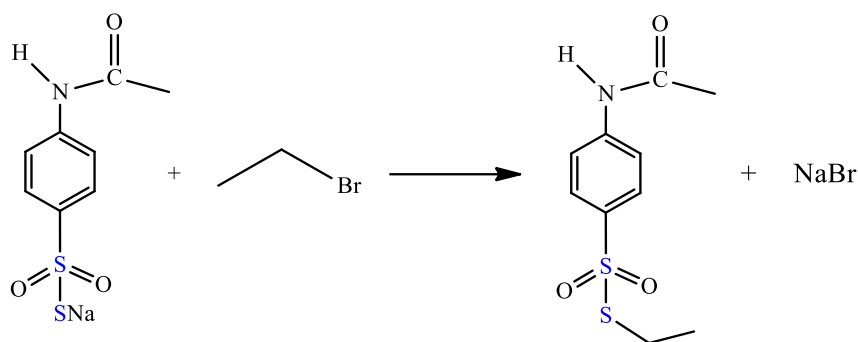
Поступова втрата маси зразка за температури вищої 350 °С відповідає більш глибоким деструктивним процесам з формуванням піролітичного залишку.

Відомий метод отримання S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату передбачав використанням бромостану, як етилюючого реагенту із калій 4-ацетамідобензенсульфонотіоату. При цьому реакція відбувалася протягом щонайменше 48 годин, із помірними виходами [171]. Реакцію проводили

використання 2-3-ох еквівалентів легколеткого бромостану в ацетоно-водному середовищі і кімнатної температури [171].

Для вивчення особливостей і встановлення оптимальних умов одержання цільового естеру, 4-AAETS, було проведено ряд дослідів алкілювання натрій 4-ацетамідобензенсульфонотіоату різними алкілюючими агентами у різних умовах. Використані полярні апротонні (ацетон, ацетонітрил, диметилформамід (ДМФА)); протонні (етанол, вода) розчинники. Як алкіланти у різних середовищах використано бромостан, йодостан, диетилсульфат, етилтозилат. Результати експериментів наведені у таблицях 3.3 - 3.6.

Проведено дослід алкілювання натрієвої солі 4-ацетиламінобензентіосульфокислоти бромистим етилом. При здійсненні синтезу 4-AAETS встановлено залежність виходів від умов реакції (табл. 3.3) при використанні різної кількості розчинника та еквівалентного співвідношення між натрій тіосульфатом і бромостаном при кімнатній температурі:



Результати проведеного етилювання бромостаном подані у табл. 3.3

Таблиця 3.3

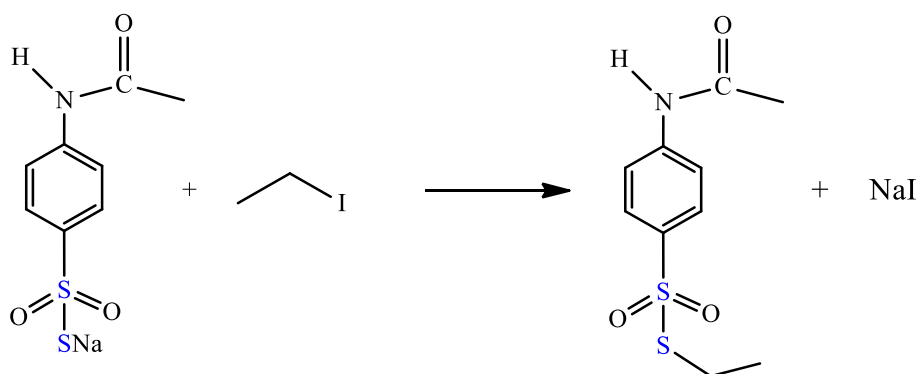
Реакційні умови і результати S-алкілювання бромостаном C₂H₅Br

№	Час, год	Тіосульфат: алкілант (екв.)	T, °C	Розчинник, мл	S _{зн.} , %	S _{вир.} , %	η, %
1	48	1: 2	25	Ацетон, 10, вода, 1	25,08	24,71	31
2	48	1: 2	25	Ацетон, 7.5, вода, 1 + ТБА-І	24,12	24,71	23,2
3	48	1:3	25	Ацетон, 20, вода, 1 + ТБА-І	24,55	24,71	49,3
4	24	1:3	25	Ацетон, 25, вода, 1 + ТБА-І	24,59	24,71	40,0
5	48	1:3	25	Ацетон, 25, вода, 1 + ТБА-І	24,59	24,71	53,4

Як видно з табл. 3.3, найкращі виходи цільового продукту отримано при використанні 3-ох еквівалентів бромостану у співвідношенні розчинників ацетон: вода, як 25:1, і тетрабутиламоній йодиду, як каталізатора міжфазного переносу (синтез №5) при постійному перемішуванні. Скорочення часу проведення етилювання призводило до зменшення виходів 4-AAETS (синтез № 4), тому є недоцільним. Окрім того, низькокиплячість бромостану зумовлює збільшення його витрат на проведення реакції.

Для вибору оптимального алкілюючого реагента для синтезу 4-AAETS проведено алкілювання натрій 4-ацетамідобензенсульфонотіоату йодистим етилом.

Введення етильного фрагменту йодостаном відбувається наступним чином:



Результати дослідів подано у табл. 3.4.

Аналізуючи дані табл. 3.4, можна відзначити, що при використанні йодоестану, як алкіланта, найшвидше реакція проходить у диметилформаміді, розчиннику другого класу токсичності згідно статті ДФУ 2.0 «Розчинники, вміст яких слід обмежувати» (с. 934). Навіть при кімнатній температурі (синтез № 6) отримано 4-AAETS із виходом 48,9 % високої чистоти при перемішуванні. Збільшення часу алкілювання до 2 годин призводить до підвищення виходу (56,7 %), але цільовий продукт вимагає додаткової очистки (синтез №7).

Підвищення температури, як і дія ультразвуку, значно збільшують швидкість реакції у ДМФА, дещо знижуючи при цьому чистоту цільової сполуки 4-AAETS (синтези № 8, 9, 10, 11). Так, в результаті соносинтезу S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату впродовж 20 хвилин при температурі 35°C було отримано цільовий продукт з виходом 48,9% без очистки (синтез № 8) та вмістом сульфору $S_{\text{пр.}}$ 24,38 %.

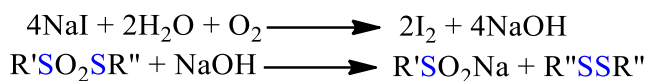
Таблиця 3.4

Оптимізація реакційних умов S-алкілювання з йодостаном C_2H_5J

№	Час, год	Тіосульфат: алкілант (екв.)	УЗ	T, °C	Розчинник, мл	S _{зн.} , %	S _{вир.} , %	η, %
1	2	3	4	5	6	7	8	9
6	1,5	1:1	-	20	ДМФА, 5	24,7	24,71	48,9
7	2	1:1	-	20	ДМФА, 5	23,5	24,71	56,7
8	0,33	1:1	+	35	ДМФА, 5	24,38	24,71	48,9
9	0,42	1:1	+	44	ДМФА, 5	24,32	24,71	46,84
10	0,5	1:1	+	44	ДМФА, 5	24,03	24,71	45,15
11	0,6	1:1	+	44	ДМФА, 5	23,2	24,71	42,2
12	5	1:1	+	44	Вода, 5	23,5	24,71	16,8
13	5	1:1	+	40	Вода, 5 + ТВА-I	23,9	24,71	32,8
14	2,5	1:1,4	+	44	Вода, 5 + ТВА-I	24,49	24,71	32,62
15	1,25	1:1	+	44	Вода, 20 + ТВА-I	24,33	24,71	9,0
16	2	1:1	+	44	Етанол, 20, вода, 1	22,5	24,71	53,9
17	2	1:1,2	+	44	Етанол, 20, вода, 1	23,36	24,71	60
18	2	1:1	+	44	Ацетон, 5, вода, 5+ ТВА-I	23,0	24,71	25,78
19	4	1:1	+	44	Ацетон, 20, вода, 2	24,1	24,71	57,1
20	3	1:1	+	44	Ацетон, 20, вода, 2	24,3	24,71	57,9
21	2	1:1	+	44	Ацетон, 20, вода, 1	24,6	24,71	57,5
22	2	1:1	-	50	Ацетон, 5, вода, 1	24,6	24,71	42
23	2	1:1	-	55	Ацетон, 20, вода, 1	23,1	24,71	55,5
24	2	1:1,2	+	44	Ацетон, 20, вода, 1	24,39	24,71	60,35
25	2	1,2:1	+	44	Ацетон, 20, вода, 1	24,16	24,71	51,37
26	8	1:1	+	44	Ацетонітрил, 10	23,6	24,71	31,9

Аналізуючи отримані результати синтезів № 8-11 встановлено, що оптимальні умови отримання сполуки у диметилформаміді відповідають синтезу № 8. Збільшення часу витримки сонохімічної реакції більше 20 хвилин (25, 30, 35 хвилин) і підвищення температури реакції до 44°C відбувається із зниженням виходу і чистоти 4-AAETS (синтези № 9-11).

Перспективними є дослідження «зелених» методів синтезу, зокрема сонохімічних, у водному середовищі. Встановлено, що алкілювання натрій 4-ацетамідобензенсульфонотіоату йодостаном у воді при 44°C проходить з низькими виходами. Так, етилювання впродовж 5 годин на ультразвуковій бані з еквімолярною кількістю алкіланта, йодостану, відбувається з виходом лише 16,8 % (синтез № 12). Показано, що проведення реакції в присутності каталізатора міжфазного переносу (Bu)₄NI збільшує вихід фактично удвічі до 32,8 % за той самий час реакції (синтез № 13). Використання 40 %-го надлишку йодостану не підвищило вихід 4-AAETS (синтез № 14), що, правда, дозволило скоротити час реакції вдвічі до 2,5 годин при аналогічному виході. Чотирьохкратне збільшення об'єму водної реакційної маси призвело до суттєвого зменшення виходу 4-AAETS (синтез № 15) із появою коричневого забарвлення, що можна пояснити впливом утворення в ході реакції побічних продуктів, зокрема йоду:



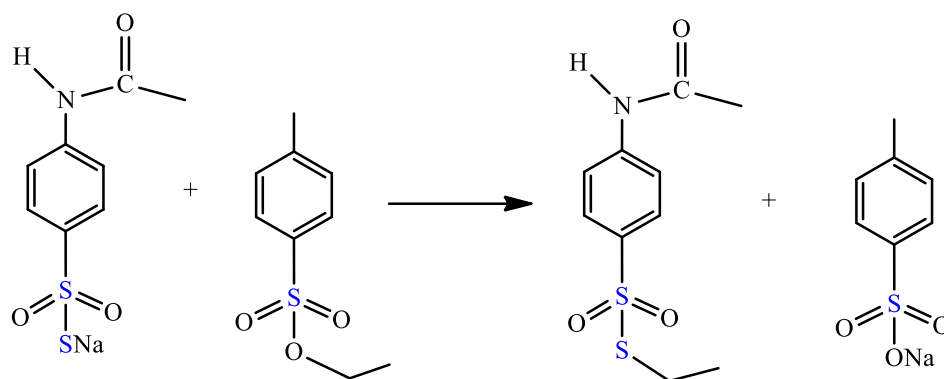
Алкілювання натрій 4-ацетамідобензенсульфонотіоату йодостаном в ацетонітрилі, як розчиннику, навіть при 8-годинній витримці, дає вихід в 31,9 % (синтез № 26).

Найвищі виходи 4-AAETS (60%) спостерігалися при проведенні сонохімічного S-алкілювання при температурі 44°C у ацетоно-водній суміші розчинників (20:1) і незначному надлишку алкіланта (синтез № 24), а також при використанні етанольно-водного розчину (20:1) як дисперсійного середовища з аналогічним виходом (синтез № 17). Слід зазначити, що реакція проходить повною мірою за 2 години (синтез № 21) під дією ультразвуку, а збільшення часу витримки реакції до 3 і 4 годин (синтези № 20 і 19) не

корелюється із підвищенням конверсії. Використані розчинники, ацетон і етанол, є розчинниками 3-го класу токсичності згідно ДФУ, екологічно привабливішими у порівнянні з ДМФА.

Отже, синтез 4-AAETS при використанні алкіланту йодетану доцільно проводити в ацетоно-водному чи етанольно-водному розчиннику.

Проведено дослідження S-етилування натрієвої солі 4-ацетиламінобензентіосульфокислоти етиловим естером 4-толуенсульфокислоти (TsOEt):



Результати досліджень наведені в табл. 3.5.

Таблиця 3.5

Результати S-алкілювання етилтозилатом TsOEt

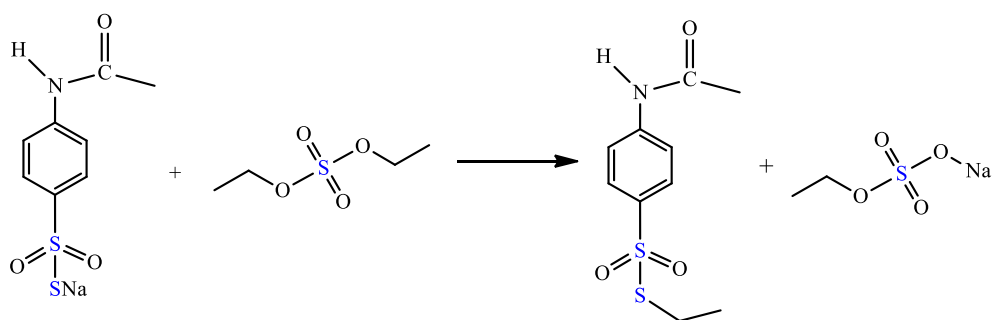
№	Час, діб	Тіосульфат : алкілант (екв.)	УЗ	T, °C	Розчинник, мл	S _{зн.} , %	S _{вир.} , %	η, %
27	10	1:1	-	25	ДМФА, 10	23,26	24,71	23,9
28	4	1:1	-	50	ДМФА, 10	24,0	24,71	55,0
29	6	1:1	+	44	ДМФА, 10	23,6	24,71	50,81
30	7	1:1	+	44	Вода, 5	-	24,71	-

S-алкілювання натрій 4-ацетамідобензенсульфонатіату етилтозилатом у ДМФА проходить на порядок повільніше з нижчим рівнем досягнутої конверсії реагентів у порівнянні з S-алкілюванням йодетаном. При проведенні реакції у воді під дією ультразвуку протягом тривалого часу (>10 діб) не встановлено утворення цільового продукту (синтез №30).

Цільовий продукт 4-AAETS одержано з помірними виходами при нагріванні до 50 °C (синтез № 28).

Враховуючи малу швидкість реакції навіть у ДМФА і низьку чистоту 4-AAETS (синтези №27-29), подальші експерименти з етилтозилатом не проводилось.

З метою пошуку нового методу одержання 4-AAETS проведено дослідження етилювання натрієвої солі 4-ацетиламінобензентіосульфокислоти диетилсульфатом у різних розчинниках (воді, диметилформаміді, етанолі, ацетоні) (табл. 3.6):



Аналізуючи дані, подані в табл. 3.6, слід відзначити, що високий вихід S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату отримано при незначному змочуванні водою натрієвої солі 4-ацетиламінобензентіосульфокислоти під дією ультразвуку (синтез № 33) із $\eta = 90, 14\%$ [142, 143]. Встановлено, що змочування вихідної реакційної суміші водою може значно покращити її конверсію (порівняно із синтезом №31).

Слід зазначити, що при проведенні реакції в ацетоно-водній суміші (20:1) у температурному діапазоні 40-60 °C виходи цільового 4-AAETS були практично однакові (синтези № 42-47): 81-83 %. За кімнатної температури (синтез № 41) вихід цільової біологічно активної сполуки незначно зменшився до 75%. Щоправда, протонний ЯМР-спектр отриманого продукту показав нижчу чистоту (як і у випадку синтезу № 42).

Таблиця 3.6

Результати S-алкілювання диетилсульфатом (C₂H₅)₂SO₄

№	Час, год	Тіосульфат: алкілант (екв.)	УЗ	T, °C	Розчинник, мл	S _{зн.} , %	S _{роз.} , %	η, %
31	3,5	1:1	+	44	- , з ТБА-І	24,3	24,71	58,6
32	3,5	1:1	+	44	Вода, 0.75	24,2	24,71	70, 66
33	5	1:1	+	20	Вода, 0,1	24,65	24,71	90,14
34	5	1:1	-	25	ДМФА, 5	24,03	24,71	64,45
35	8,5	1:1,5	-	-	ДМФА, 10	24,08	24,71	60
36	2	1:1	-	60	ДМФА, 5	24,16	24,71	63,48
37	2,33	1:1,5	+	44	ДМФА, 10	23,94	24,71	56,55
38	3	1:1	-	55	Етанол, 10, вода, 1	23,7	24,71	70,5
39	3	1:1	+	44	Етанол, 20, вода, 1	24,63	24,71	71,4
40	2,15	1:1	+	44	Етанол, 20, вода, 1	23,36	24,71	71,2
41	2,5	1:1	-	25	Ацетон, 10, вода, 1	24,5	24,71	75,4
42	2,5	1:1	-	40	Ацетон, 10, вода, 1,4	24,5	24,71	81,7
43	2,5	1:1	-	45	Ацетон, 9, вода, 1,5	23,77	24,71	81,61
44	2,5	1:1	-	50	Ацетон, 10, вода, 1	24,58	24,71	83,1
45	2	1:1	-	60	Ацетон, 10, вода, 1	23,99	24,71	84,26
46	2,5	1:1	-	60	Ацетон, 10, вода, 1	24,52	24,71	83,2
47	3,5	1:1	-	60	Ацетон, 10, вода, 1	24,02	24,71	83,66

При S-алкілюванні у водному етанолі одержані максимальні виходи становили 70-71% (синтези № 38-40) з дещо нижчою чистотою цільової сполуки.

При використанні диметилформаміду, як розчинника отримано виходи 4-AAETS на такому ж рівні, як і в ацетоно-водній суміші. Щоправда, реакція відбувалась при використанні двохкратно меншого об'єму розчинника диметилформаміду (синтези № 34 і 36).

У всіх описаних дослідях S-алкілювання натрій 4-ацетамідобензенсульфонотіоату після видалення органічного розчинника реакційну масу розбавляли льодяною водою і відмивали цільовий продукт від залишків реагентів і неорганічних солей до зникнення в промивних водах йонів I^- і Br^- (проба реакцією з $AgNO_3$). Відсутність осаду після додавання $AgNO_3$ свідчила про повне видалення галогенідних йонів із системи. При використанні диетилсульфату, як алкіланта, рН промивних вод доводили до 7.

Традиційні хімічні процеси часто спричиняють забруднення, тому перехід на безпечні технології дозволяє мінімізувати шкідливі викиди й побічні продукти. «Озеленення» хімічних реакцій має ключове значення для розвитку сучасної хімічної науки та промисловості, оскільки воно спрямоване на мінімізацію негативного впливу на довкілля та здоров'я людини. Застосування принципів зеленої хімії у синтезі дозволяє скорочувати кількість токсичних реагентів і побічних продуктів, знижувати енергоспоживання та оптимізувати використання ресурсів.

З-поміж параметрів зеленої хімії, описані найпершими на початку 90-х років, які використовуються для оцінки потенційної екологічної прийнятності хімічних процесів, слід виділити дві корисні міри: атомна ефективність (atom economy, AE) та E - фактор (environmental factor) [172].

AE є теоретичним числом і розраховується шляхом ділення молекулярної маси бажаного продукту на суму молекулярних мас усіх

речовин, що використовуються, із врахуванням стехіометричних коефіцієнтів (табл.3. 7) [173].

Реальна атомна економія (real atom economy, RAE) є покращеним варіантом атомної економії, який враховує фактичний вихід продукту. Вона є точнішою мірою ефективності процесу, бо бере до уваги реальні умови реакції, а не лише теоретичні розрахунки. Як і AE, RAE підкреслює важливість мінімізації відходів та ефективного використання сировини [174].

Масова інтенсивність надає додаткову інформацію, яка може бути корисною для оцінки та покращення екологічності і враховує масу усіх речовин, використаних для синтезу включно із реагентами, розчинниками, каталізаторами та іншими речовинами для забезпечення реакції [174].

У той же час E - фактор відображає фактичну кількість відходів, що утворюються в процесі виробництва на одиницю маси цільового продукту. В ідеальній «зеленій» реакції параметр E — фактору має наближатися до 0 - го значення, тобто така реакція є абсолютно безвідходною [172].

У таблиці 3.7 подані формули розрахунку і ідеальні значення деяких параметрів хімічних реакцій.

Таблиця 3.7

Розрахунки деяких параметрів зеленої хімії обраних реакцій

№	Критерій	Формула	Ідеальне значення
1	AE*	$\frac{\text{Молекулярна маса цільової сполуки (кг·кмоль}^{-1}\text{)}}{\text{Молекулярна маса реагентів (кг·кмоль}^{-1}\text{)}} \times 100$	100 %
2	RME	$\frac{\text{Маса цільового продукту (кг)}}{\text{Загальна маса реагентів (кг)}} \times 100$	100 %
3	MI**	$\frac{\text{Загальна маса усіх використаних матеріалів (кг)}}{\text{Маса цільового продукту (кг)}}$	1
4	E-фактор повний	$\frac{\text{Маса усіх використаних матеріалів - маса цільового продукту (кг)}}{\text{Маса цільового продукту (кг)}}$	0

Примітки :

* з урахуванням стехіометричних коефіцієнтів

** не враховується маса води

Розраховані «зелені» параметри найкращих синтезів 4-AAETS подано у таблиці 3.8.

Таблиця 3.8

**Порівняльна характеристика деяких «зелених» параметрів
проведених синтезів 4-AAETS**

№ досліджу	AE, %	RME, %	MI	E – фактор (повний)
5	44,66	23,85	11,42	10,78
24	58,83	38,22	7,93	7,25
29	57,14	31,47	6,72	5,72
33	63,61	57,33	1,74	0,77
40	63,61	45,29	6,49	5,76
45	63,61	53,59	3,67	2,91

З табл. 3.8 видно, що по всім чотирьом критеріям соносинтез S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату № 33 при застосуванні алкілюючого реагенту диетилсульфату є найбільш екологічно чистим з-поміж шести досліджених реакцій, і найкраще відповідає канонам зеленої хімії. Йому суттєво поступаються E – фактор реакцій S-алкілювання бромостаном, йодостаном і етилтозилатом.

Проведення сонохімічної взаємодії діетилсульфату із натрієвої сіллю 4-ацетиламінобензентіосульфокислоти показало, що навіть при відсутності розчинника або в присутності мінімальної кількості води отримано високий вихід естеру, який не потребує додаткової очистки після виділення з реакційної маси.

Індивідуальність синтезованих естерів тіосульфокислот підтвержена методами ІЧ, ЯМР (^1H , ^{13}C), УФ-, мас-спектроскопій, елементним аналізом, рентгенофазним і рентгеноструктурними дослідженнями.

Опис ^1H ЯМР-спектра S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату. Ідентифікацію зразка S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату здійснено за допомогою ^1H ЯМР - спектроскопії, результати якої представлені на рисунку 3.2. На спектрі 4-AAETS зафіксовано сигнали всіх протонів молекули з типовою для них мультиплетністю, а хімічні зміщення подані в мільйонних частках (м.ч.).

Квартет CH_2 – групи етильного замісника проявляється при 2,98 м.ч. із константою спин-спінової взаємодії (КССВ) $^3J = 7,3$. CH_3 - група етильного замісника проявляється при 1,15 м.ч. із КССВ $^3J = 7,3$. Протони CH_3 - групи при ацильному фрагменті проявляється синглетом при 2,096 м.ч. Чотири ароматичні протони проявляються синглетом при 7,845 м.ч. Протон NH -ацетиламіногрупи проявляється синглетом при 10,466 м.ч.

Опис ^{13}C ЯМР-спектра S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату. У спектрі ^{13}C ЯМР (рис. 3.3) досліджуваної сполуки спостерігаються характерні сигнали, що відповідають різним структурним фрагментам молекули. Аліфатичні вуглеці поблизу гетероатомів представлені сигналами при $\delta = 14,2$ м.ч. (метильна група, зв'язана із сіркою, $-\text{S}-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_3}$), сигнали при 24,11 м.ч. та 30,14 м.ч. (метильна група ацетиламінового фрагменту і метиленова групи етильного фрагменту $\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}_3$, відповідно). Сигнали при 118,76, 128,04, 137,59, 144,19 м.ч. відповідають карбонам ароматичного кільця. Карбон амідної групи ($-\text{C}=\text{O}$) проявляється при 169,20 м.ч.

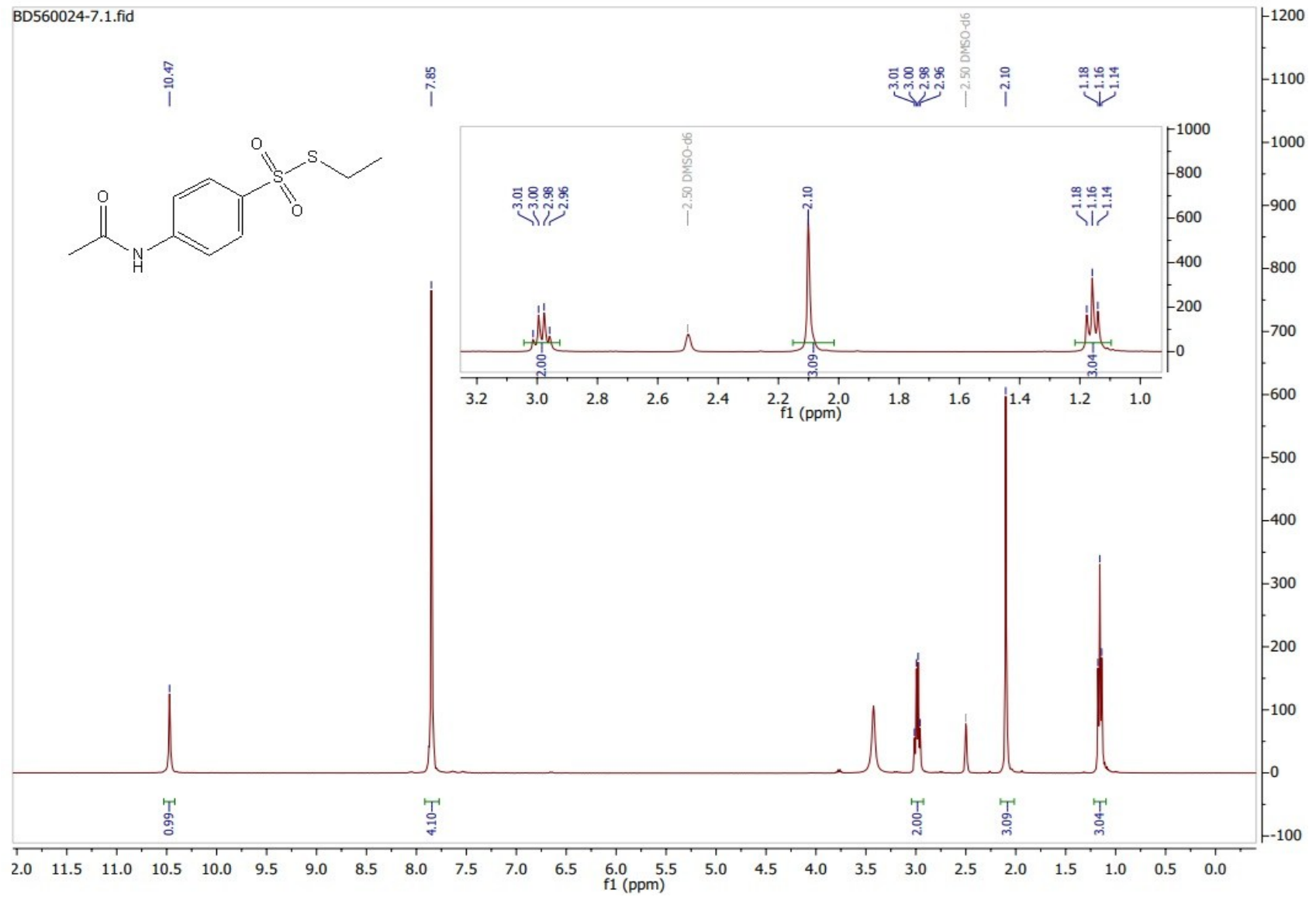


Рис. 3.2. Спектр ^1H - ЯМР S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіау

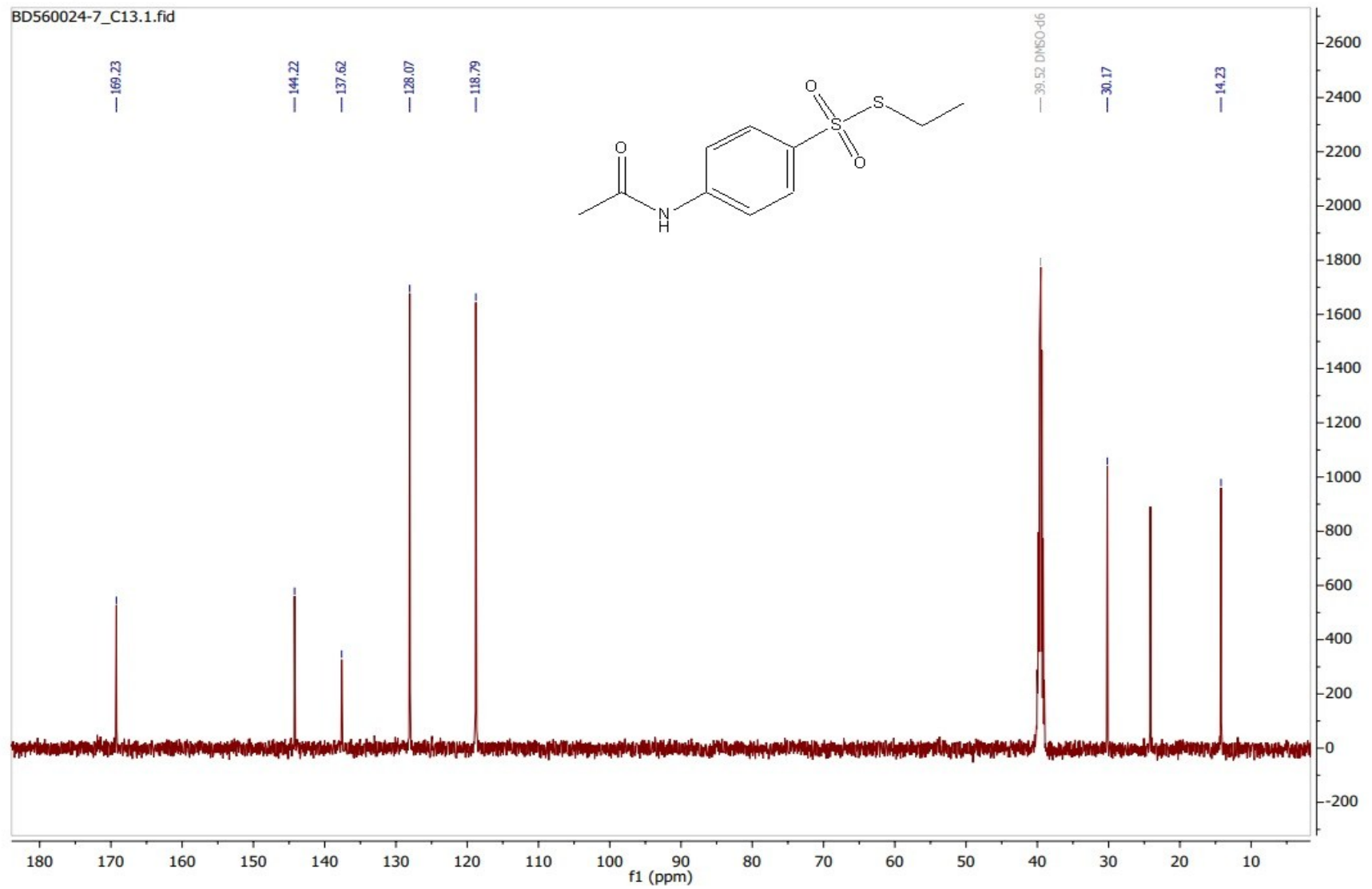


Рис. 3.3. Спектр ^{13}C – ЯМР S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату

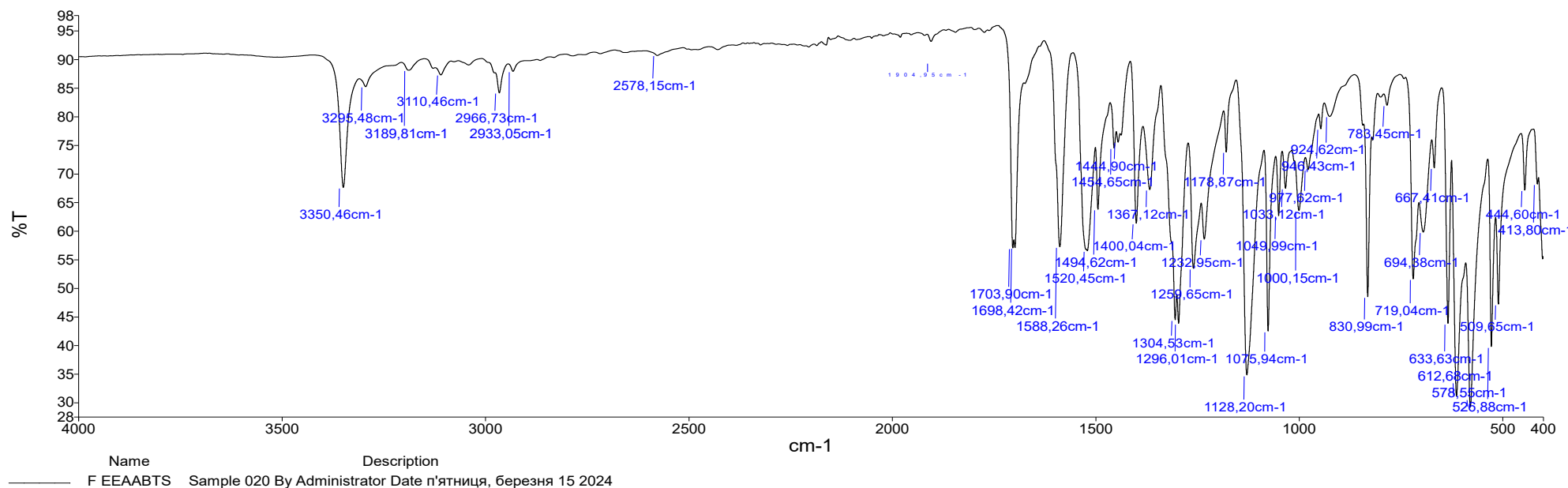


Рис. 3.4. ІЧ-спектр S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіату

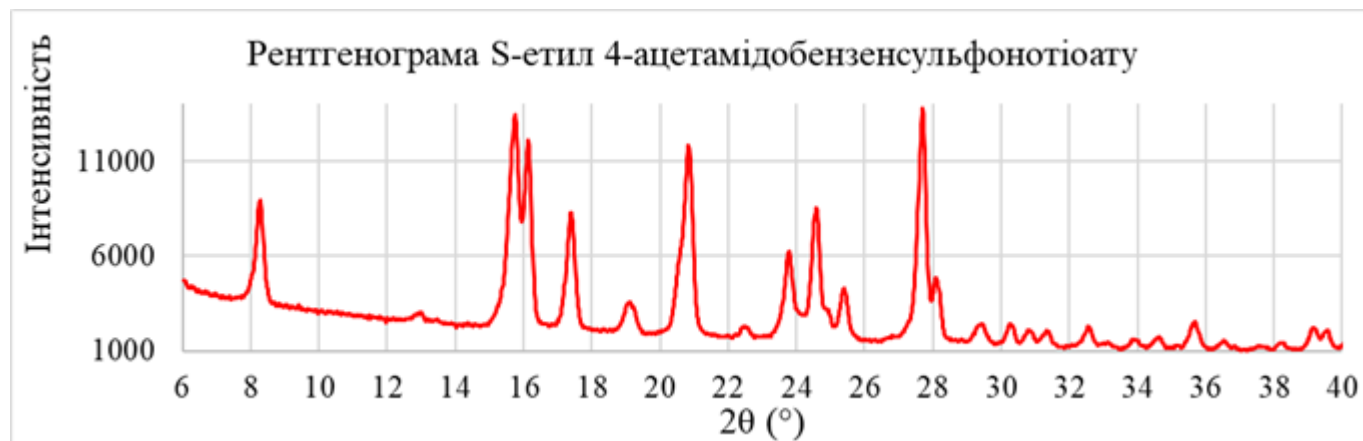


Рис. 3.5. Дифрактограма S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіату

Рентгеноструктурні дослідження молекулярної та кристалічної структури S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату

Для проведення досліджень молекулярної і кристалічної структури молекули були вирощені кристали синтезованої сполуки S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату.

Для вирішення та уточнення кристалічної структури були використані програми *CrysAlis CCD* (Oxford Diffraction Ltd., 2008), *SHELXS2014/7* (Sheldrick, 2014), *SHELXL2014/7* (Sheldrick, 2014), *SHELXTL* (Sheldrick, 2008), що забезпечило обробку рентгенівських дифракційних даних [146]. Деталі рентгенівського експерименту подано у таблиці 3.9 [146].

Таблиця 3.9

Експериментальні дані S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату

Хімічна формула, Mr		$C_{10}H_{13}NO_3S_2$, 259,33
Кристалічна система/ просторова група		Моноклінна/ P21/c
Параметри елементарної комірки кристала	a, b, c (Å)	11,1731 (5), 13,9458 (5), 7,6279 (3)
	α , β , γ (°)	90, 90.209 (4), 90
Об'єм молекули V (Å ³)		1188,55 (9)
Розмір кристалу (мм)		0.30 × 0.25 × 0.20
(sin θ / λ) _{max} (Å ⁻¹)		0,622
Уточнення кристалічної структури R[F ² > 2 σ (F ²)], wR(F ²), S		0,049, 0,133, 1,05
Кількість рефлексій		2280
Кількість параметрів		152
Кількість обмежень		0
Максимальні й мінімальні залишкові густини електронів після уточнення моделі $\Delta\rho_{\max}$, $\Delta\rho_{\min}$ (e Å ⁻³)		0.44, -0.53

Рисунки структури побудовано за допомогою програми Mercury [146]. Координати атомів та інші параметри структур були депоновані в Кембриджському центрі кристалографічних даних (CCDC): 2270706 [146].

Структура S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату показана на рис.3.6, а вибрані довжини та кути зв'язків представлені в табл. 3.10. Встановлено, що середньоквадратичне відхилення для теоретично передбаченого зв'язку досить мале (0.037 Å) [146].

Таблиця 3.10

Порівняння вибраних довжин і кутів зв'язків у кристалі 4-AAETS і вільної молекули в газовій фазі, передбачених методом B3LYP/aug-cc-pVTZ

Зв'язок [Å]	Екс.	B3LYP
S7-S8	2,050(1)	2,130
S7-C1	1,757(3)	1,790
S8-C9	1,823(3)	1,840
S7-O11	1,452(2)	1,454
S8-O12	1,436(2)	1,458
C4-N13	1,391(4)	1,402
RMS		0,037
Кут[°]		
C1-S7-S8	107,2(1)	105,86
S7-S8-C9	99,4(1)	100,81
C1-S7-S8-C9	71,9(5)	76,32



Рис.3.6. Молекулярна структура S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату, визначена при -173.15°C з доданою нумерацією атомів

Кристалічна упаковка S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату з пунктирними синіми лініями, що позначають Н-зв'язки, зображена на рис. 3.7.

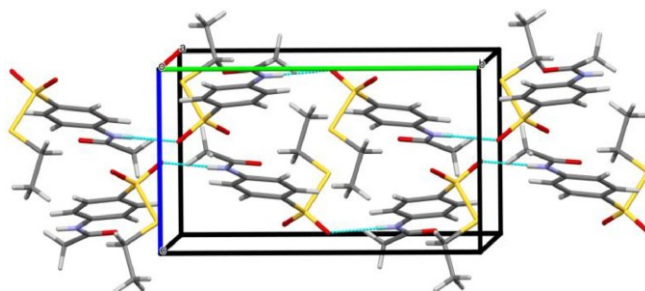


Рис. 3.7. Кристалічна упаковка S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату

Проведено комплексний термічний аналіз S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату, термограма якого представлені на рис.3.8.

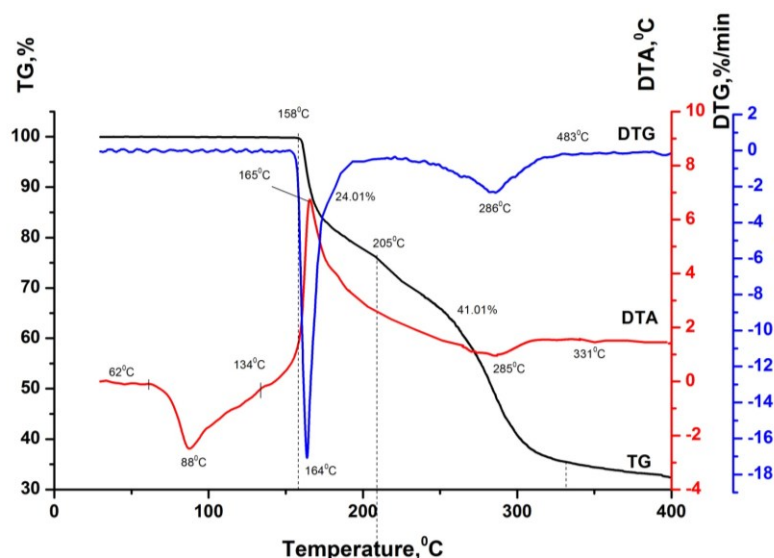


Рис.3.8.Термограма S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату

За результатами комплексного термічного аналізу в області 62-134 °C на кривій ДТА спостерігається поява глибокого ендотермічного ефекту, з максимумом за температури 88°C, який не супроводжується втратою маси зразка. У цьому температурному інтервалі відбувається плавлення S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату.

Стрімка втрата маси (24,01%) в області температури 158-205 °C, яка супроводжується появою яскраво вираженого екзотермічного ефекту на кривій ДТА відповідає початковим деструктивним процесам сполуки з виділенням в газову фазу діоксиду сірки SO₂. Максимальній швидкості процесу втрати маси за даними кривої ДТГ відповідає температура 165 °C.

Наступна інтенсивна втрата маси зразка в області 205-331 °C відповідає глибоким деструктивним процесам зразка та термоокисненню продуктів деструкції. Цей процес супроводжується появою ендотермічного ефекту (неглибокого) на кривій ДТА з максимумом за 285 °C та появою екстремуми на кривій ДТГ з максимумом за 286 °C.

Поступово втрата маси зразка за температури вище 331 °C відповідає деструкції ароматичних фрагментів та згоранню піролітичного залишку.

Результати комплексного термогравіметричного аналізу вказують, що 4-AAETS є термічно стійкою сполукою до 158 °C.

Ідентифікація і кількісне визначення S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату

Методики ідентифікації та кількісного визначення синтезованих дослідних зразків та створених на їх основі лікарських форм були розроблені на базі катедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології НУ «Львівська політехніка».

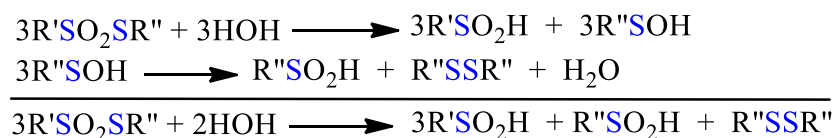
Ідентифікація і кількісне визначення S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату в синтезованих зразках:

а) Наважку 0,1 г зразка S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату додали до 2 мл фіксаналу, який містить 43%-ий розчин сульфатної кислоти, гріли

отриману суспензію за температури 60-70 °С 2 години (при цьому відбувається деацильовання ацетиламіногрупи). Реакційну суміш охолоджують поступово до 0 °С і поступово при перемішуванні додавали 5 мл 0,1 М розчину натрію нітриту (діазотування аміногрупи). Після додавання до 1 мл одержаного розчину діазосполуки 5 мл лужного розчину β-нафтолу спостерігали вишневе забарвлення (реакція азосполучення), що свідчить про наявність вільної ароматичної аміногрупи S-етилового естеру 4-амінобензентіосульфокислоти, яка утворює азобарвник;

б) Наважку 0,1 г зразка S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату розчиняли у 8 мл етилового спирту 96%-вого. До отриманого розчину додавали 5 мл 0,2 М розчину калій гідроксиду, нагрівали до кипіння на водяній бані (лужний гідроліз SO₂S-групи). Реакційну масу охолоджували до кімнатної температури. До 1 мл досліджуваного розчину додають 1 мл 0,1 М розчину хлоридної кислоти, нагрівали до температури 55-60 °С, додавали 1 мл 10 % розчину свинець ацетату. При охолодженні реакційної маси випадає білий осад свинець сульфінату.

Під час цієї якісної реакції відбувається процес лужного гідролізу естерів тіосульфокислот, механізм якого вивчався низкою авторів [177]. У результаті досліджень було встановлено, що кінцевими продуктами цього процесу є дві сульфінкові кислоти та дисульфід. Їх утворення може відбуватися за різними схемами, одна з яких наведена нижче:



в) Визначення питомого коефіцієнта поглинання синтезованого зразка S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату

Точну наважку робочого стандартного зразка S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату (0,02 г) з підтвердженою чистотою за ЯМР-спектром вносять у мірну колбу місткістю 10 мл, розчиняють речовину в 10 мл 96%-вого спирту етилового, доводячи до мітки (розчин А). Відбирають 0,1 мл

отриманого розчину у іншу мірну колбу об'ємом 10 мл, додають 96%-вий спирт етилового, знову доводячи до мітки (розчин Б з концентрацією $2 \cdot 10^{-3}$ %). Записують УФ-спектр отриманого розчину в діапазоні 200-380 нм. Отриманий спектр має значення оптичної густини > 1 , тому проводили подальші розведення. До розчину Б додають 1 мл розчину спирту етилового 96% (розчин В з концентрацією $1,3334 \cdot 10^{-3}$ %). Оптична густина отриманого розчину В наближена до 1, тому він є вихідним для подальших розведень (на рис. 3.9 ця концентрація відповідає УФ - спектру №1). Аналогічно одержують наступні концентрації розчинів №2- №7 шляхом додавання до кожного попереднього розчину по 1 мл 96% спирту етилового. Результати досліджень подані на рис. 3.9.

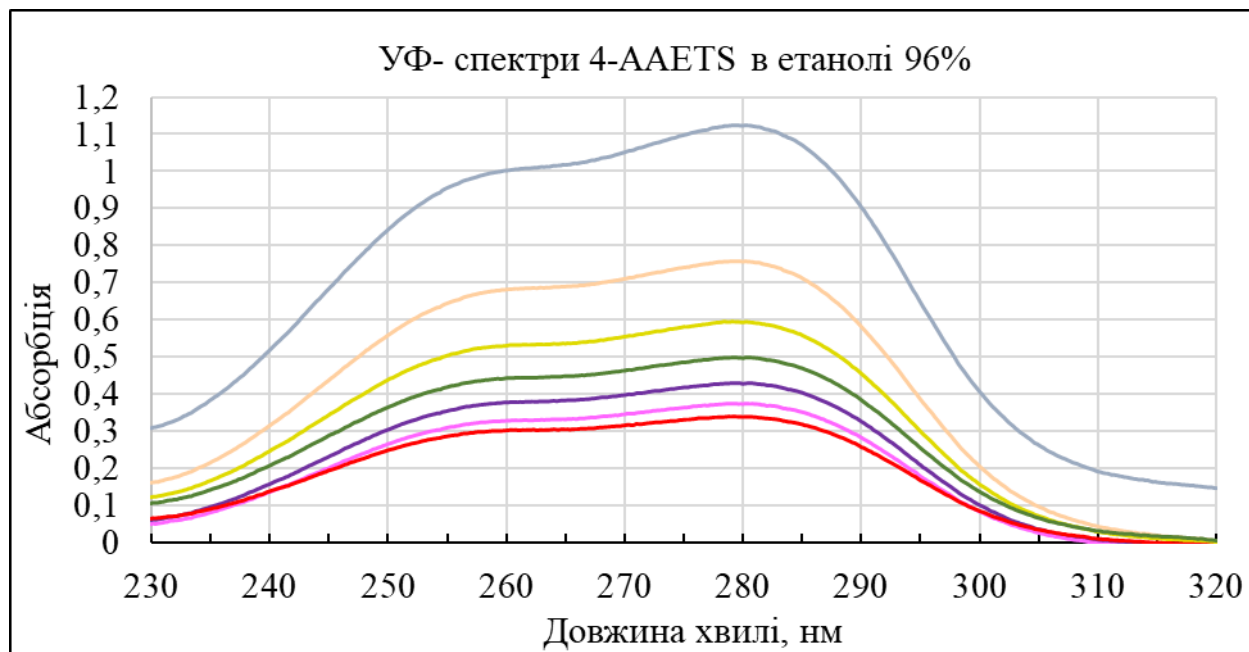


Рис. 3.9. УФ-спектри 4-ААЕТС в спирті етиловому за різних концентрацій

Оптичну густина приготованих розчинів, результати яких подано в табл. 3.11, визначали по характеристичному сигналу 4-ААЕТС при 280 нм. Результати розрахунків питомого коефіцієнта поглинання зразка 4-ААЕТС (з підтвердженою чистотою за ЯМР-спектром) в 96 %-му спирті етиловому подані в табл. 3.11.

**Спектрофотометричні параметри робочого
зразку 4- AAETS в 96 % спирті етиловому при λ_{max} 280 нм**

№	Концентрація 4- AAETS, %	Оптична густина, А	Питомий коефіцієнт поглинання, ϵ ^{1%} _{1cm}
1	$1,3334 \cdot 10^{-3}$	1,1243	843,1
2	$1,0000 \cdot 10^{-3}$	0,7590	759,0
3	$0,8000 \cdot 10^{-3}$	0,5933	741,6
4	$0,6667 \cdot 10^{-3}$	0,4991	748,6
5	$0,5714 \cdot 10^{-3}$	0,4311	754,6
6	$0,5000 \cdot 10^{-3}$	0,3751	750,2
7	$0,4444 \cdot 10^{-3}$	0,3394	763,6

На основі отриманих результатів оптичної густини (А) розчину 4-AAETS в етиловому спирті 96%-му на рис. 3.10 подано калібрувальний графік залежності її від концентрації розчинів 4-AAETS, який можна зобразити наступним чином:

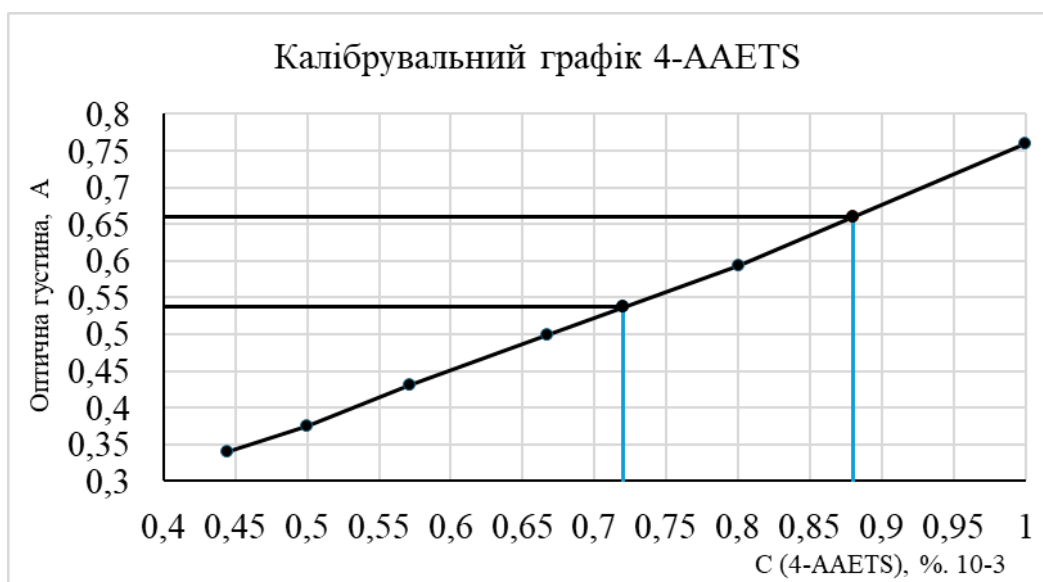


Рис. 3.10. Калібрувальний графік залежності оптичної густини
4-AAETS від концентрації розчину

Згідно міжнародного стандарту ІСН Q2(R1) рекомендовано використовувати методи статистичного зв'язку змінних для встановлення лінійності, зокрема, коефіцієнту кореляції.

Коефіцієнт кореляції Пірсона (r) розраховується за формулою:

$$r = (n\sum xy - \sum x \sum y) / \sqrt{[(n\sum x^2 - (\sum x)^2) * (n\sum y^2 - (\sum y)^2)]}$$

Для даних концентрацій №2-№7 коефіцієнт $r = 0,9994$.

Коефіцієнт детермінації відповідно складає: $R = r^2 = 0,9988$.

З отриманих даних розрахунків питомого коефіцієнта поглинання можна зробити висновок, що етанольні розчини 4-AAETS у діапазоні інтервалів концентрацій від $1,1 \cdot 10^{-3} \%$ до щонайменше $0,4 \cdot 10^{-3} \%$ відповідають закону Бугера – Ламберта – Бера і придатні для кількісного визначення в синтезованих зразках 4-AAETS.

3.2.2. Розробка методів отримання і дослідження фізико-хімічних властивостей S-аліл 4-метакриламідобензенсульфонотіоату

Завдяки своєму природному походженню особливу увагу привертають тіосульфінати з алільним фрагментом, зокрема аліцин ($C_3H_5-S(O)S-C_3H_5$), що характеризується багатогранною біологічною дією, у тому числі проти бактерій, грибів і вірусів людей і рослин [178, 179, 180, 181, 182].

Хоча точний механізм бактерицидної дії ще не виявлений, основний антимікробний ефект сполук, виділених з рослин роду *Allium* L., як повідомляється, зумовлений хімічною реакцією з тіоловими групами, присутніми в основних ферментах мікробного метаболізму (сукцинатдегідрогенази, алкогольдегідрогенази, тіоредоксинредуктази, уреази) через реакцію тіол-дисульфідного обміну [183, 184]. Окрім того, вони можуть реагувати з тіолами, такими як глутатіон, збільшуючи рівень окисненого глутатіону до діапазону, який викликає окислювальний стрес і клітинний апоптоз [185, 184]. Також вони можуть взаємодіяти з ферментами, що беруть участь у мікробній системі ацетил-КоА, блокуючи включення

ацетату в жирні кислоти і пригнічуючи розвиток фосфоліпідного бішару мембран. Є дані, що вони можуть пригнічувати РНК-полімеразу і, отже, блокувати загальний синтез мікробної РНК [184].

Хоча антибактеріальні властивості сполук *Allium* L. були широко вивчені, існує значна прогалина в дослідженнях щодо їхнього протівірусного потенціалу. Тим не менш, попередні дослідження показали протівірусну активність таких сірковмісних сполук, як аджоен, аліцин, алілметилтіосульфінат, метилалілтіосульфінат та алітридин [186, 187].

Дослідження шведських вчених переконливо доводить, що цитомегаловірус (ЦМВ), представник родини герпесвірусів, який у людей зі зниженим імунітетом може спричинити симптоми, схожі на мононуклеоз, містить активні тіолові групи [188]. Ці групи відіграють ключову роль у життєдіяльності вірусу. Було доведено, що перетворення тіолів на дисульфіди блокує здатність вірусу до інфікування. Навпаки, відновлення дисульфідного зв'язку до тіолу повертає вірусу його інфекційність, що свідчить про важливість тіол-дисульфідного балансу [187] та створює основу для розробки нових сірковмісних протівірусних препаратів, які можуть бути ефективними й проти інших вірусів [187].

Хоча згідно літературних даних аліцин реагує з тіоловими групами і може інактивувати важливі ферменти мікроорганізмів, він нестабільний при кімнатній температурі і втрачає свої антимікробні властивості при нагріванні до $>80^{\circ}\text{C}$ [178].

На противагу аліцину, антимікробна активність якого зумовлена тіосульфінатною групою $-\text{S}(\text{O})\text{S}-$, несиметричні тіосульфонати з аліловим фрагментом структури $\text{R}-\text{SO}_2\text{S}-\text{Alyl}$ є стійкими речовинами з широким спектром активності завдяки можливості зміни R-замісника у молекулі [57].

Перспективним є одержання естерів тіосульфокислот, які, окрім антимікробної активності, мали б ще здатність вступати в реакції співполімеризації зі звичайними вініловими мономерами з утворенням співполімерів зі схожим профілем активності [11, 189-191]. Цей аспект

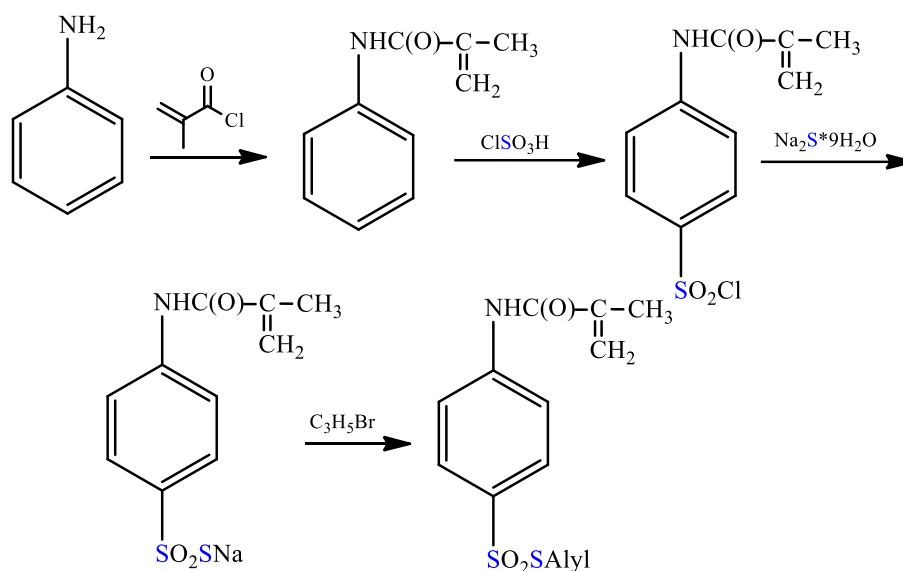
становить особливий інтерес і розширює напрямки подальших досліджень у зв'язку з тим, що такі співполімери, зокрема, могли б служити засобом для захисту різних матеріалів і виробів з них від біологічних пошкоджень, що є систематичною причиною істотних матеріальних збитків [11, 189-191].

Тому з огляду на представлені вище дані, поруч із S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоатом, ще одним предметом наших досліджень був синтез S-аліл 4-метакриламідобензенсульфонотіоату (АМАБТ), прогнозована біологічна активність якого є багатообіцяючою (табл. 3.2).

Синтез алілового естеру зазначеної структури можливо реалізувати принципово двома методами. В основі першого класичного є окисно - відновна взаємодія 4-метакриламідобензенсульфохлориду з дев'ятиводним натрій сульфідом з наступним алкєнуванням отриманого тіосульфонату алілбромідом. Оскільки 4-метакриламідобензенсульфохлорид є дороговартісним продуктом (956\$/1г), нами проведено синтез цього сульфохлориду, виходячи з аніліну.

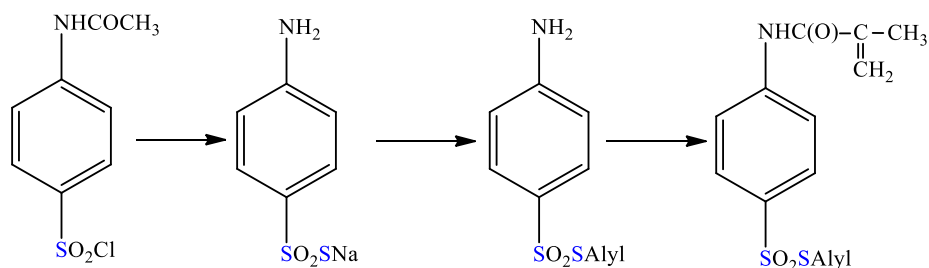
Цей процес потребує розробки методик одержання нового невідомого у літературі, натрій 4-метакриламідобензенсульфонотіоату, для синтезу якого необхідне застосування дороговартісного реагенту 4-метакриламідобензенсульфонілхлориду, який в свою чергу є схильним до полімеризації. Крім того, присутність метакриламідної групи у чотирьохстадійному синтезі алілового естеру 4-метакрилоїламідобензенсульфонотіоату потребує стабілізації проміжних продуктів наслідок схильності до полімеризації.

Синтез S-аліл 4-метакриламідобензенсульфонотіоату проводили за схемою перетворень:



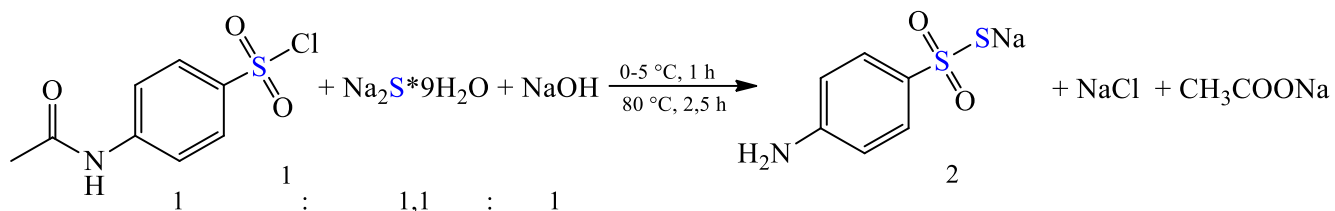
Незважаючи на те, що цей метод дає можливість отримати S-алкілові естери тіосульфокислот з різними замісниками зі сторони тіольної сірки, але з певним ацильним фрагментом, загальний вихід у випадку отримання S-алілового естеру 4-метакрилоїламінобензентіосульфокислоти згідно представленої вище схеми є низьким внаслідок багатостадійності процесу і невисоких виходів проміжних сполук (особливо при отриманні натрій тіосульфону).

Другий метод одержання S-алкілових естерів 4-метакриламинобензентіосульфокислоти полягає в N-ацилюванні S-естерів 4-амінобензентіосульфокислоти метакрилоїлхлоридом відповідно [59, 111]. Тому проведено дослідження синтезу АМАБТ з 4-ацетамідобензенсульфонілхлориду, як вихідної сполуки, згідно загальної схеми перетворень:



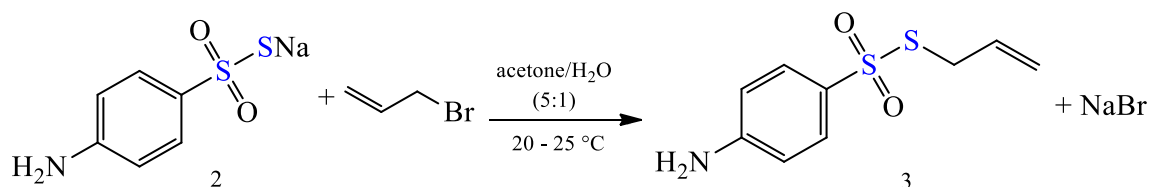
Хімізм процесу отримання алілового естеру 4-метакрилоїламінобензентіосульфокислоти включає 3 стадії:

1. Окисно-відновною взаємодією 4-ацетамідобензенсульфоніл хлориду (1) з водним розчином натрій сульфідіду дев'ятиводного та деацитуванням ацетиламіногрупи натрій гідроксидом отримано **натрій 4-амінобензенсульфонотіоат** (2) :



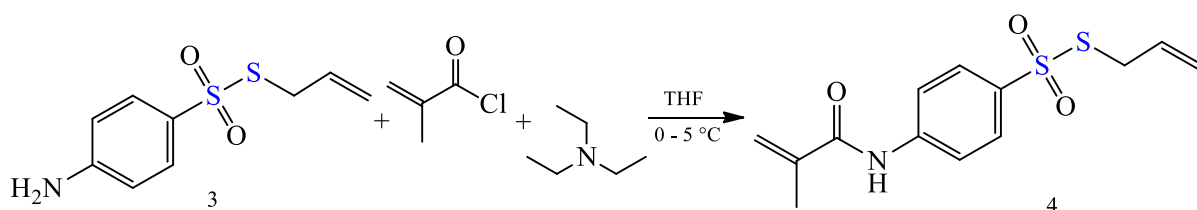
Проміжним продуктом цього процесу є натрій 4-ацетиламінобензенсульфонотіоат, який без виділення піддається гідролізу ацетиламіногрупи після введення в реакційну масу одного еквівалента натрій гідроксиду при нагріванні реакційної маси до 80 °C впродовж 2,5-3 години [111]. Цільовий продукт отримано з виходом 84,6 %.

2. Алкєнуванням натрій 4-амінобензенсульфонотіоату (2) алілбромідом отримано **S-аліл 4-амінобензенсульфонотіоат** (3) :



Алкєнування натрій тіосульфату бромистим алілом в стехіометричному співвідношенні реагентів відбувається при кімнатній температурі (20-25°C) в ацетоні-водному середовищі (5:1) достатньо швидко впродовж 1 години з хорошим виходом (75,8%) S-аліл 4-амінобензенсульфонотіоату (3) [111]. S-аліл 4-амінобензенсульфонотіоат є кристалічним продуктом (3) кремового кольору з $t_{\text{пл.}} = 40^\circ\text{C}$.

3. Ацилюванням S-аліл 4-амінобензенсульфонотіоату (3) метакрилоїл хлоридом отримано **S-аліл 4-метакриламідобензенсульфонотіоат** (4):



Ацилювання S-аліл 4-амінобензенсульфонотіоату (3) проводили в різних розчинниках та температурному режимі 0-10 °С в присутності органічних основ (триетиламін, піридин) впродовж 2 годин [59, 111]. Результати подані в табл. 3.12.

При ацилюванні в ацетоні одержано низькій вихід (40,2 %), що можна пояснити частковим гідролізом метакрилоїл хлориду за рахунок води, що міститься в ацетоні.

З високим виходом одержано АМАБТ у тетрагідрофурані (83,1 %). Встановлено, що використання діоксану, як розчинника, є недоцільним, оскільки реакцію потрібно проводити при $t < 10\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($t_{\text{пл.}}$ діоксану) [59]. Здійснення реакції в бензені ($t_{\text{пл.}} = 5,5\text{ }^{\circ}\text{C}$) є вкрай утрудненим.

Таблиця 3.12

Оптимізація умов ацилювання для отримання S-аліл 4-метакриламідобензенсульфонотіоату

№	Час, год	T, °C	Розчинник, мл	S _{зн.} , %	S _{вир.} , %	η, %
1	2	0-5	Ацетон	20,98	21,56	40,2
2	2	0-5	Дихлорметан	21,12	21,56	22,5
3	2	10	Діоксан	21,42	21,56	51,1
4	2	5	Бензол	21,36	21,56	48
6	2	0-5	Ацетонітрил	21,32	21,56	62
7	2	0-5	Тетрагідрофуран	21,44	21,56	83,1

Як видно із табл. 3.12, найбільші виходи S-аліл 4-метакриламідобензенсульфонотіоату були отримані при проведенні ацилювання впродовж 2 годин у середовищі тетрагідрофурану (83,1 %). Дещо гірші виходи були отримані у ацетонітрилі (62 %), діоксані (51,1 %), бензені (48 %). Найгірші результати отримані в дихлорметані (22,5 %).

Будова та індивідуальність синтезованої сполуки підтверджені даними елементного аналізу (табл. 3.14), ІЧ-, ЯМР-, мас-спектроскопій [59].

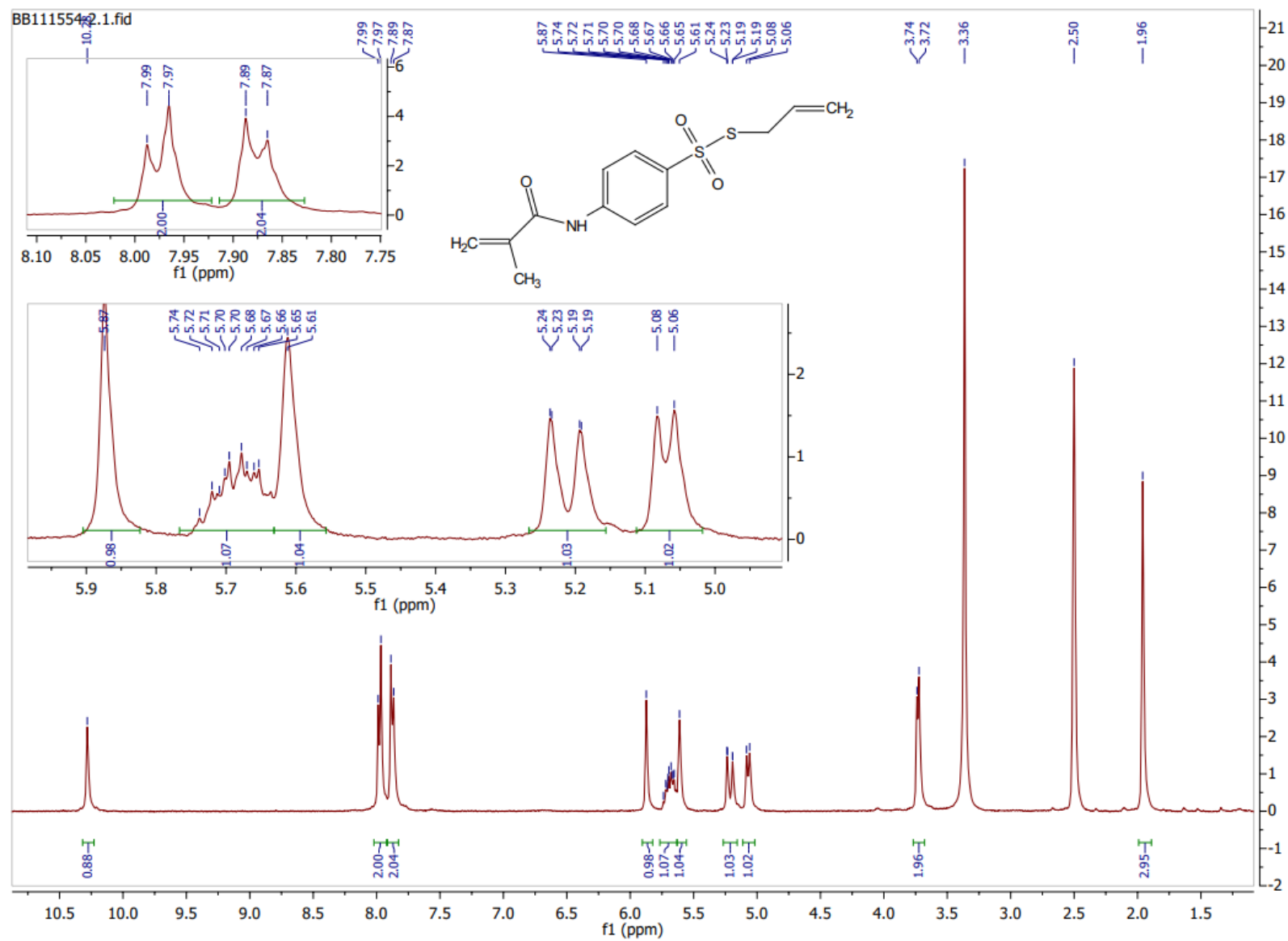


Рис. 3.11. Спектр ^1H - ЯМР S-аліл 4-метакриламідобензенсульфоновіоату

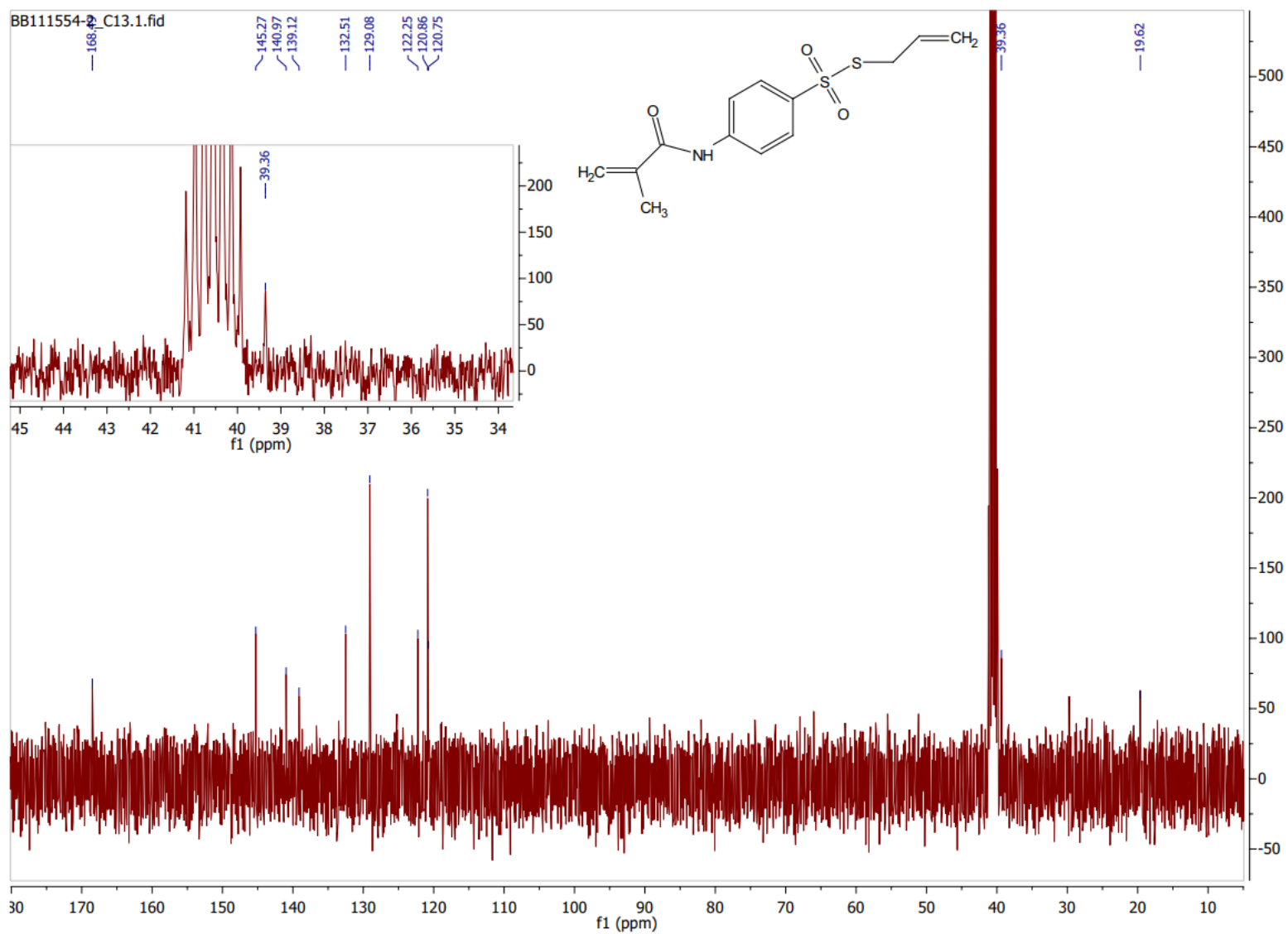


Рис. 3.12. Спектр ^{13}C – ЯМР S-аліл 4-метакриламідобензенсульфонотіагу

Analysis Info

Acquisition Date 07-Apr-25
10:16:58 AM

Analysis Name D:\Data\IMMM\2025\07042025\AMTS_RA2_01_3588.d

Method lc_50-1000da_005mlmin.m

Comment

Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	1.0 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	4500 V	Set Dry Heater	150 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	3.0 l/min
Scan End	1000 m/z	Set Collision Cell RF	227.7 Vpp		

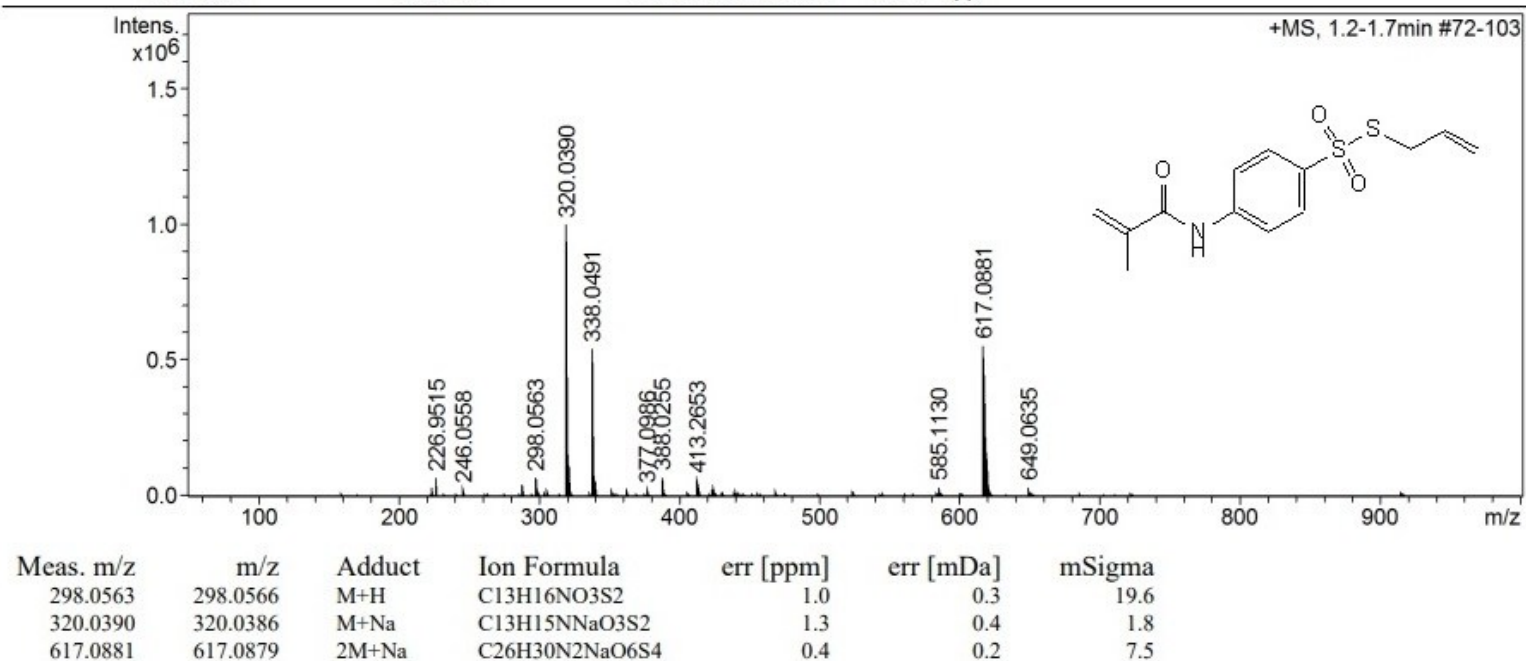


Рис. 3.13. Мас-спектр S-аліл 4-метакриламідобензенсульфотіоату

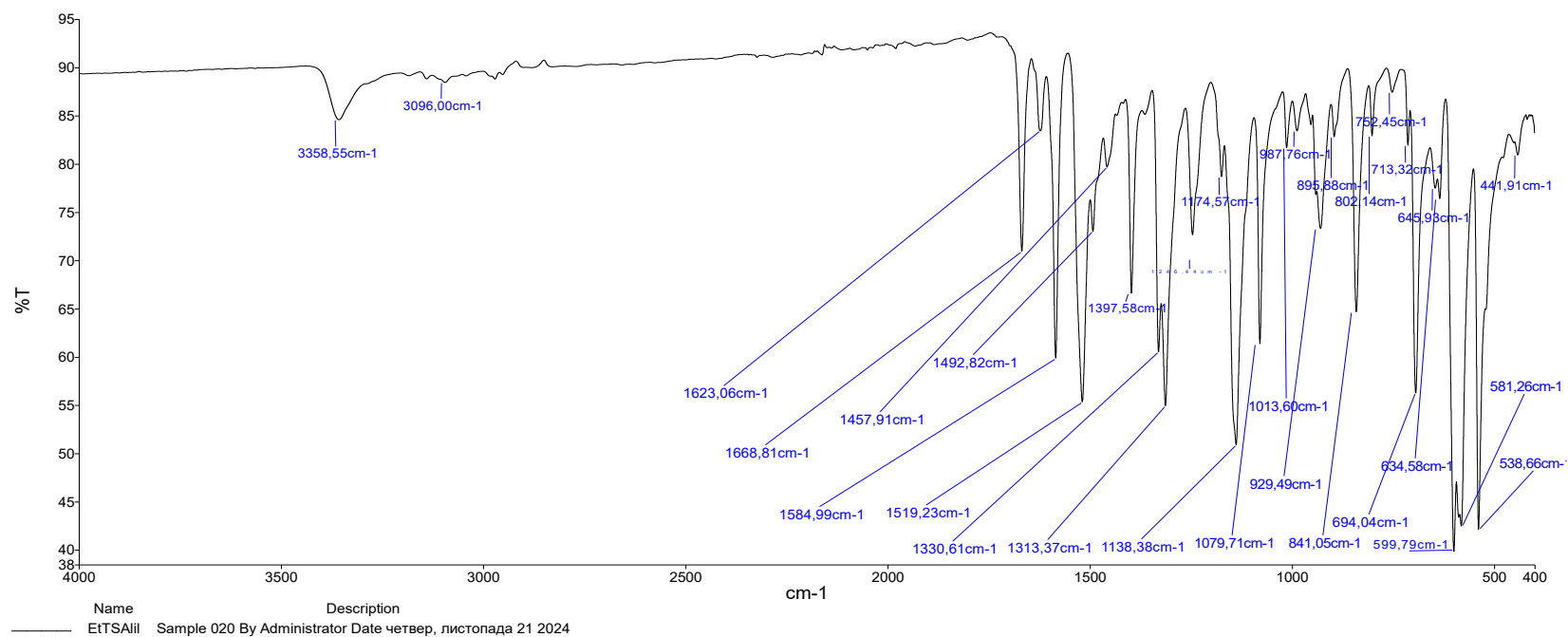


Рис. 3.14. ІЧ-спектр S-аліл 4-метакриламідобензенсульфонотіату

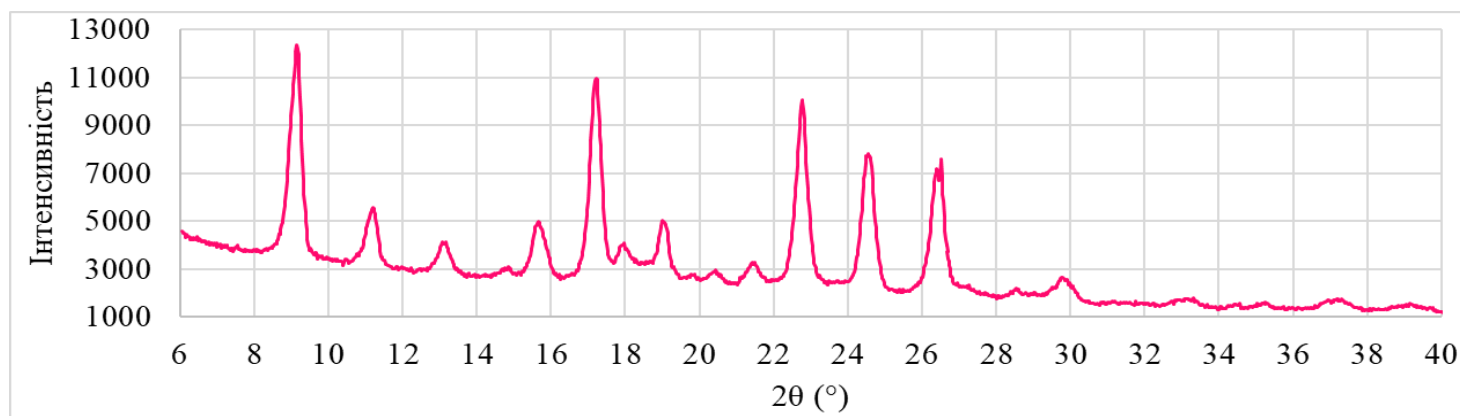


Рис. 3.15. Дифрактограма S-аліл 4-метакриламідобензенсульфонотіату

Аналіз термолізу S-аліл 4-метакриламідобензенсульфонотіоату, проведеного в безкисневому середовищі (азоту) диференціальною скануючою калориметрією (ДСК) і термогравіметричним аналізом, наведено на рис. 3.16.

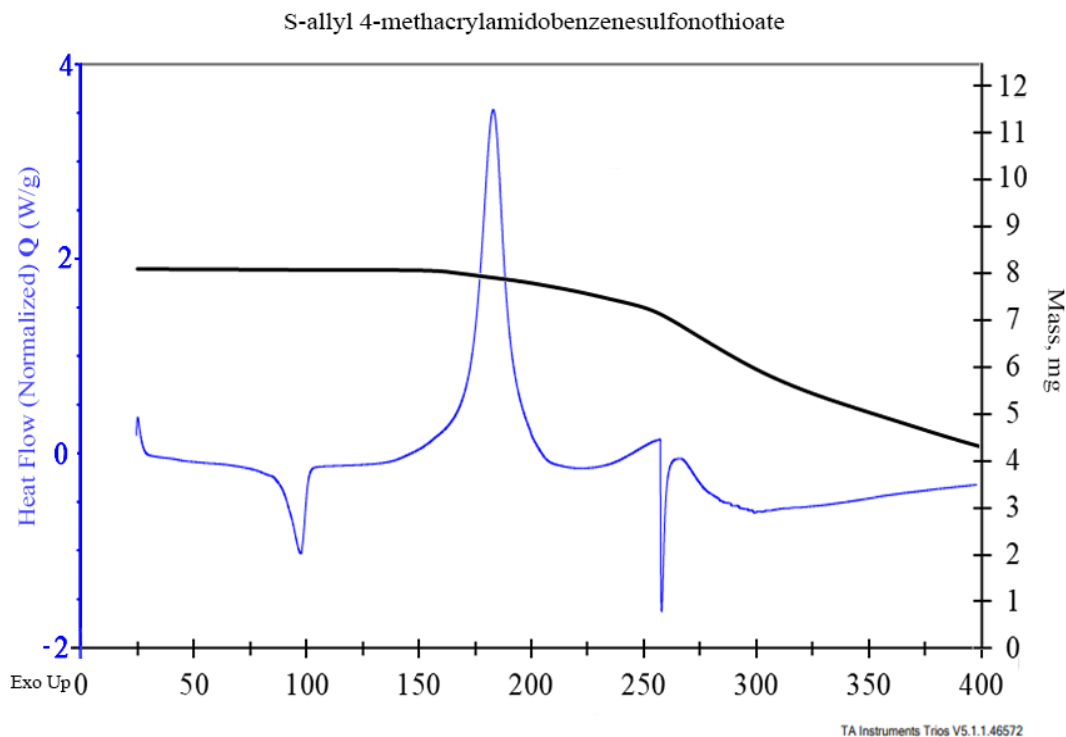


Рис. 3.16. Термограма S-аліл 4-метакриламідобензенсульфонотіоату

Як видно з термограми S-аліл 4-метакриламідобензенсульфонотіоату, характер термолізу сполуки схожий на деструкцію S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату. Швидша втрати маси зразку S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату згідно кривої ТГ може бути пояснена його термолізом у середовищі повітря.

За результатами термічного аналізу зразка S-аліл 4-метакриламідобензенсульфонотіоату (рис. 3.16) спостерігається незначна втрата маси в області температур 25-128 °С, яка відповідає видаленню води і летких продуктів (0,32%).

На кривій ДСК спостерігається поява глибокого ендотермічного ефекту в інтервалах 73-101 °С з максимумом за температури 94 °С, що відповідає плавленню сполуки, зі збереженням маси на майже незмінному рівні.

Екзотермічна частина піку між 128 до 156 °С, яка відповідає по кривій ТГ незначній зміні маси ($\Delta = 0,17\%$), є інтервалом проходження термopolімеризації естеру, імовірно, по метакрилоїльній групі.

Втрата маси зразку S-аліл 4-метакриламідобензенсульфонотіоату починається з 156-216 °С становить 4,96%, з подальшим поступовим зменшенням маси, що триває до кінця експерименту (400 °С).

Слід зазначити, що в інертному середовищі азоту швидкість термолізу, ймовірно, є нижчою, а сам процес зміщений у бік вищих температур порівняно з термодеструкцією в умовах доступу кисню. Встановлено, що у таких умовах S-аліл 4-метакриламідобензенсульфонотіоат не деструктує при $T \leq 155$ °С.

Методика визначення питомого коефіцієнта поглинання S-аліл 4-метакрилацетамідобензенсульфонотіоату (АМАБТ)

Точну наважку робочого синтезованого зразка АМАБТ (0,0045 г) з підтвердженою чистотою за ЯМР-спектром вносять у мірну колбу місткістю 10 мл, доводячи до мітки 96% спиртом етиловим (розчин А). Відбирають 0,1 мл отриманого розчину і 2 мл 96% спирту етилового (розчин Б з концентрацією $2,25 \cdot 10^{-3} \%$). Записують УФ-спектр отриманого розчину в діапазоні 240-320 нм. Отриманий спектр має значення оптичної густини > 1 , тому проводили подальші розведення. До розчину Б додають 2 мл розчину спирту етилового 96% (розчин В з концентрацією $1,1125 \cdot 10^{-3} \%$, оптична густина отриманого розчину В наближена до 1, тому він є вихідним для подальших розведень). Аналогічно одержують наступні концентрації розчинів №1-№6 (табл. 3.13) шляхом додавання до кожного попереднього розчину по 2 мл 96% спирту етилового. Результати досліджень подані на рис. 3.17.

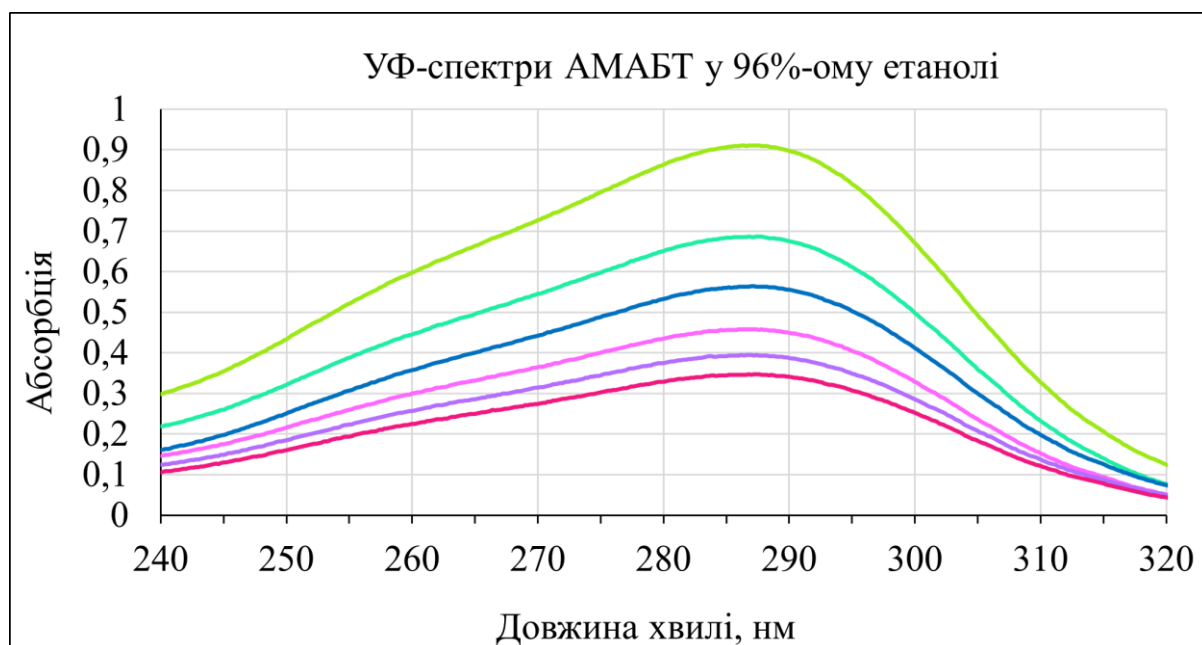


Рис. 3.17. УФ-спектр залежності абсорбції від концентрації АМАБТ в 96% етанолі

Результати розрахунків питомого коефіцієнта поглинання зразку АМАБТ з підтвердженою чистотою за ЯМР-спектром в 96 % спирті етиловому подані в табл. 3.13.

Таблиця 3. 13

**Спектрофотометричні параметри робочого
зразку АМАБТ в 96 % спирті етиловому при λ_{max} 287 нм**

№	Концентрація АМАБТ, 10^{-3} , %	Оптична густина, А	Питомий коефіцієнт поглинання, ϵ $\epsilon^{1\%}_{1\text{cm}}$
1	0,7500	0,9107	1214,3
2	0,5625	0,6863	1220
3	0,4500	0,5488	1219,6
4	0,3750	0,4573	1219,4
5	0,3214	0,3923	1220,7
6	0,2813	0,3433	1220,6

На основі отриманих результатів оптичної густини (A) розчину АМАБТ в етиловому спирті 96%-му на рис. 3.18 подано калібрувальний графік залежності її від концентрації розчинів АМАБТ, який можна зобразити наступним чином:

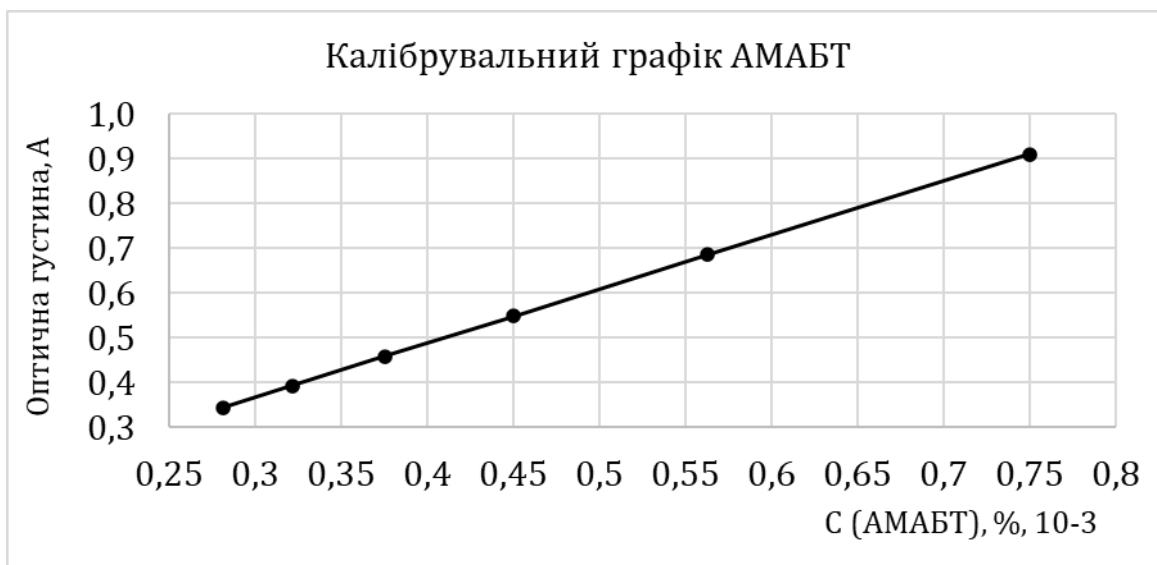


Рис. 3.18. Калібрувальний графік залежності оптичної густини АМАБТ від концентрації розчину

Для даних концентрацій №1-№6 коефіцієнт кореляції Пірсона $r = 0,9999$. Коефіцієнт детермінації відповідно складає: $R = r^2 = 0,9998$.

З отриманих даних розрахунків питомого коефіцієнта поглинання можна зробити висновок, що етанольні розчини АМАБТ у діапазоні інтервалів концентрацій від $0,8 \cdot 10^{-3} \%$ до щонайменше $0,25 \cdot 10^{-3} \%$ відповідають закону Бугера – Ламберта – Бера і придатні для кількісного визначення в синтезованих зразках АМАБТ.

Таблица 3.14

Фізико-хімічні властивості сульфонотіоатів та дані елементного аналізу

[illegible]

3.3. Вивчення біологічної активності і токсичності синтезованих S-алкіл 4-ацетамідобензенсульфонотіатів

3.3.1. Вивчення біологічної активності і токсичності S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіату

Досліджену антимікробну активність синтезованих сірковмісних речовин, S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіату і S-аліл 4-метакриламідобензенсульфонотіату, охарактеризовано за допомогою визначення діаметрів зон затримки росту мікроорганізмів, а також мінімальних інгібуючих концентрацій (МІК) та мінімальних бактерицидних і фунгіцидних концентрацій (МБК/МФК) речовин згідно зі стандартними мікробіологічними методиками, на різних штамах бактерій ESKAPE-списку (табл.3.15 і 3.16), а також на деяких грибкових патогенах (*C.albicans*, *A.niger*, *M.racemosus*).

Таблиця 3.15

Антимікробні властивості 4-AAETS за методом «колодязів», (мм)

Мікроорганізм	Діаметр зон затримки росту, мм	Контроль (ДМСО)
<i>C. albicans</i> ATCC 885-653	42,4±1,3	8
<i>A. niger</i> ВКМ F-1119	22,0±1,2	0
<i>E. coli</i> ATCC 25922	33,6±1,8	0
<i>S. aureus</i> ATCC 6538	42,2±1,8	0
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 9027	22,4±1,4	0

З табл. 3.15 видно, що досліджуваний S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіат має протигрибковий і антибактеріальний ефект.

Наступним етапом досліджень було визначення мінімальної інгібуючої концентрації (МІК) та наявності бактерицидних та фунгіцидних властивостей (МБК та МФК) S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіату за методом серійних розведень (табл. 3.16).

Антимікробні властивості 4-ААЕТS за методом серійних розведень

Мікроорганізм	МІК, мкг/мл	МБК/ МФК, мкг/мл
Музейні штами		
<i>S. aureus</i> ATCC 6538	31,25	62,5
<i>E. coli</i> ATCC 25922	15,6	31,25
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 9027	15,6	31,25
<i>C. albicans</i> ATCC 885-653	15,6	31,25
Клінічні штами		
<i>S. aureus</i> 14/4	62,5	125
<i>E. coli</i> 16/14	31,25	62,5
<i>K. pneumoniae</i> 19/11	31,25	62,5
<i>A. baumannii</i> 13/11	31,25	62,5
<i>P. aeruginosa</i> 11/10	31,25	62,5

Агресивна природа патогенних бактерій обумовлює їх здатність швидко колонізувати тканини організму. Часто основним шляхом проникнення є ушкоджені шкірні покриви (рани), де згодом розвивається гнійне запалення [192].

Оптимізація складу ЛФ препаратів для лікування ран є важливою, адже розуміння рН-залежності дії активної речовини дозволяє підібрати відповідні буферні системи та допоміжні речовини, які підтримуватимуть оптимальні умови в рановій порожнині й не знижуватимуть антимікробну активність АФІ [193, 194]. Окрім того, рівень рН мікрооточення ран може змінюватися залежно від типу рани, наприклад, гострі рани, як повідомляється, мають середній рН 7,44, оскільки оголює підлеглі тканини, які мають фізіологічний рН 7,4, а хронічні рани в діапазоні рН від 7,42 до 8,90 [194, 195]. Тому було проведено додатково дослідження щодо впливу цього фактора на активність S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату щодо ряду штамів бактерій, серед

яких: грампозитивні коки (*Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Enterococcus faecalis* ІМБ В-7497) та грамнегативні палички (*Escherichia coli* ATCC 25922, *Salmonella typhimurium* 144, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*, *Alcaligenes faecalis* ГІСК 242484- LI 415, *Serratia marcescens* 1), результати якого наведені на рис.3.19.

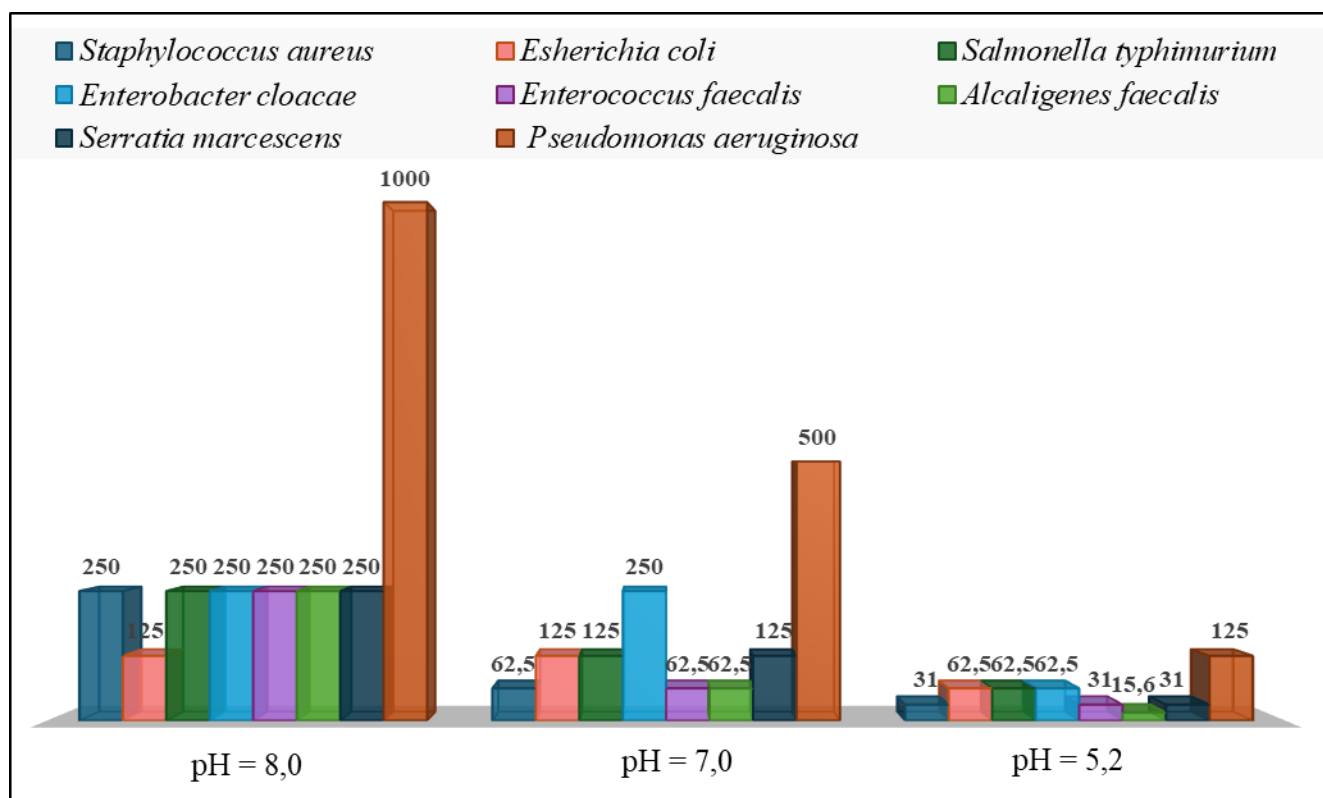


Рис. 3.19. Вплив рН на значення мінімальних інгібуючих концентрації S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату, мкг/мл

Встановлено, що антимікробна сполука 4-AAETS демонструє максимальну активність у слабнокислому середовищі ($\text{pH} \approx 5,2$) порівняно із нейтральним середовищем, тоді як при підвищенні рН до 8,0 спостерігається зниження ефективності.

Окрім того, було досліджено чутливість мікроскопічних дріжджових (*Candida albicans* ATCC 10231 та *Saccharomyces cerevisiae*) і плісеньових (*Aspergillus brasiliensis* YKM F-16693 та *Mucor racemosus*) грибів до S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату за різних значень рН (табл. 3.17) [196].

**Чутливість мікроскопічних грибків до
S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату [196]**

Мікроорганізми	Контроль, рН середовища 5,2/7,0 /8,8	Показник рН середовища/зони затримки росту мікроорганізмів, мм		
		5,2	7,0	8,8
<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	0/0/0	26,3±0,3*	24,3±0,3	21±0,5**
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	0/0/0	24,3±0,6	23,6±0,3	22,3±0,5
<i>Aspergillus brasiliensis</i> YKM F-16693	0/0/0	33,6±0,3**	31,3±0,3	29,6±0,5
<i>Mucor racemosus</i>	0/0/0	30,3±0,3*	28,6±0,3	27,6±0,3

Примітка: 0 - відсутність зон затримки росту мікроорганізмів; * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$ щодо рН середовища 7,0.

На рис. 3.20 проілюстровано значення мінімальних фунгіцидних концентрацій щодо 4 тест-штамів грибів за різних значень рН [196].

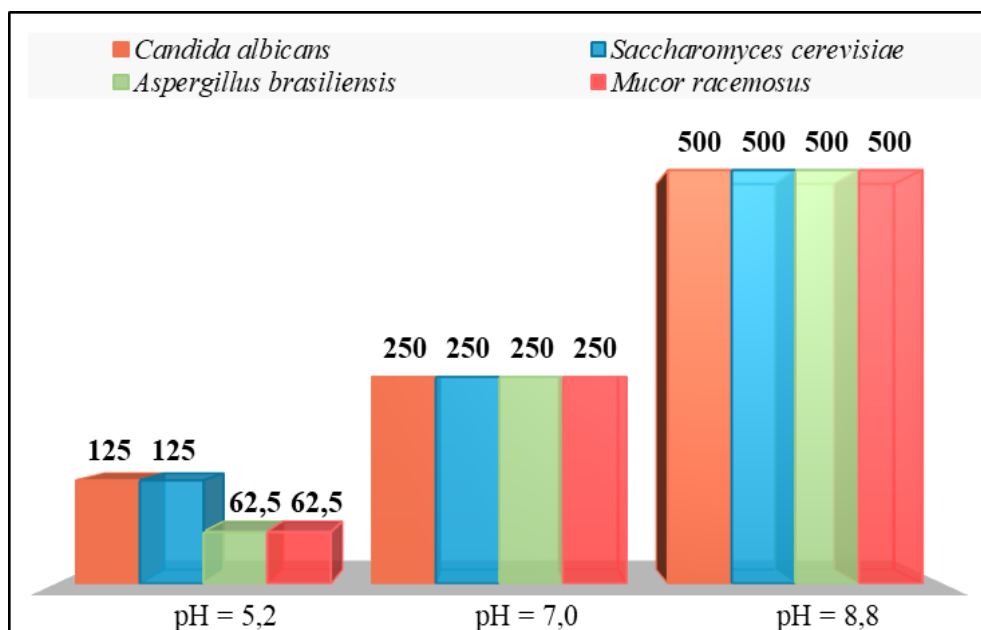


Рис. 3.20. Вплив рН на значення МФК

S-етил 4- ацетамідобензенсульфонотіоату, мкг/мл

При дослідженні протигрибкової дії сполуки встановлена аналогічна залежність: із зміною величини рН середовища у слабокислу сторону до показника 5,2 од, МФК досліджуваної субстанції знижувалася, порівняно з показником рН середовища 7,0 од [196]. Оскільки рН ранової порожнини

змінюється від нейтрального ($\approx 7,4$) у гострих ранах до лужного ($\approx 8,9$) в хронічних, результати вказують на необхідність корекції формуляції засобу. Зокрема, доцільно застосувати буферні системи або рН-чутливі носії для підтримки оптимальних умов дії сполуки в різні фази загоєння та запобігання зниженню її ефективності в лужному середовищі [194].

Відомо, що перспективи проведення клінічних досліджень нової біологічно активної сполуки обмежується не тільки різними параметрами її активності і стабільності, а й токсичністю речовини.

Оцінка токсичного профілю дозволяє встановити безпечні дози та тривалість застосування сполуки, що забезпечує максимальну терапевтичну дію при мінімальному ризику для організму. Це дозволяє адаптувати лікування до індивідуальних потреб пацієнтів та зменшити ймовірність побічних реакцій [197].

Використання веб-сервісу ProTox 3.0 для обчислення прогнозованих токсичних доз є швидким і кращим у контексті етичних міркувань, зменшуючи кількість експериментів із залученням тварин [198].

Попередньо проведена оцінка прогнозованої гострої токсичності S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату *in silico* за допомогою ProTox 3.0 [198] показала очікуване $LD_{50} = 1600$ мг/кг, що відповідає четвертому класу токсичності згідно GHS-класифікації, і є підґрунтям для проведення подальших досліджень гострої токсичності *in vivo*.

При визначенні гострої токсичності на білих щурах за внутрішньошлункового введення S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату отримано дані, наведені у таблиці 3.18. Дослідження проводились спільно із Державним науково-дослідним контрольним інститутом ветеринарних препаратів та кормових добавок.

Таблиця 3.18

Результати дослідження гострої токсичності за внутрішньошлунковим введенням S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату на білих щурах

Розмір групи тварин	Доза препарату, мг/кг	Загиблі щури	
		Кількість	У %
6	3000	6	100
6	2500	4	66,7
6	2000	2	33,3
6	1500	1	16,7
6	1000	0	0

Як видно з даних наведених у таблиці 3.18, внутрішньошлункове введення S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату у дозах 3000, 2500, 2000 та 1500 мг/кг спостерігалася летальність тварин на рівні 100%, 66,7%, 33,3% та 16,7% відповідно. При цьому було встановлено, що застосування S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату у дозі 1000 мг/кг маси тіла призводило до виникнення клінічних ознак захворювання чи їх загибелі.

Проведено визначення середньосмертельної дози (LD_{50}) біологічно активного S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату на білих щурах, результати наведені в таблиці 3.19.

Таблиця 3.19

Визначення середньосмертельної дози досліджуваного тіосульфату 4-AAETS на білих щурах за внутрішньошлункового введення (n=6)

Доза, (мг/кг)	3000	2500	2000	1500	1000
Вижило	0	2	4	5	6
Загинуло	6	4	2	1	0
Z	5	3	1,5	0,5	
d	500	500	500	500	
z·d	2500	1500	750	250	

LD_{50} розраховували за наступною формулою:

$$LD_{50} = LD_{100} - \Sigma (z \cdot d) / m,$$

де: LD_{100} – доза, від якої загинули всі тварини;

z – половина загальної кількості тварин, які загинули від двох наступних доз;

d – різниця двох наступних доз;

m – кількість тварин у групі на кожну дозу.

Таким чином, LD_{50} досліджуваної сполуки (4-AAETS) становить:

$$LD_{50} = 3000 - (5000:6) = 3000 - 833,3 = 2166,66 \text{ мг/кг.}$$

Отже, середньосмертельна доза (LD_{50}) досліджуваного S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату для білих щурів становить 2166,66 мг/кг маси тіла.

Співставлення результатів прогнозованої гострої токсичності *in silico* ($LD_{50} = 1600$ мг/кг) і LD_{50} (2166,66 мг/кг), визначене в досліджах *in vivo*, свідчить про «безпечне» відхилення результату. Таким чином, S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоат є сполукою четвертого класу токсичності згідно GHS-класифікації за обома використаними підходами.

3.3.2. Вивчення біологічної активності і токсичності S-аліл 4-метакриламідобензенсульфонотіоату

Вірусні пандемії є однією з найбільших загроз людству, завдаючи великих економічних і соціальних збитків [199]. Зростання населення та урбанізація сприяють швидшому та легкому поширенню патогенів. Пошук нових ефективних антивірусних субстанцій є ключем до лікування вірусних інфекцій [200].

Противірусна активність S-аліл 4-метакриламідобензенсульфонотіоату вивчалась у контексті ефективності щодо вірусів простого герпесу першого і другого типів (ВПГ-1 і ВПГ-2). Субстанцією-референсом слугував ацикловір, найпопулярніша сполука, першої лінії терапії вищезгаданих альфа-герпесвірусів [201].

Перед проведенням антивірусних тестів дослідження щодо цитотоксичності були важливими для оцінки безпеки сполуки, оскільки високі концентрації можуть виявитися токсичними для клітин [111].

Визначення цитотоксичності на клітинній лінії А-549 допомогло встановити межі безпечних доз, що важливо для корекції інтерпретації результатів антивірусних експериментів.

При вивченні цитотоксичної дії на клітинах А-549, була встановлена відсутність морфологічних змін при концентрації ≤ 100 мкг/мл, що вважається хорошим результатом (рис. 3.21, в). Токсичний ефект на клітину при концентрації ≥ 200 мкг/мл характеризується зміною морфології клітин, наявністю гранул у цитоплазмі та подальшою загибеллю клітин (рис. 3.21, г) [111].

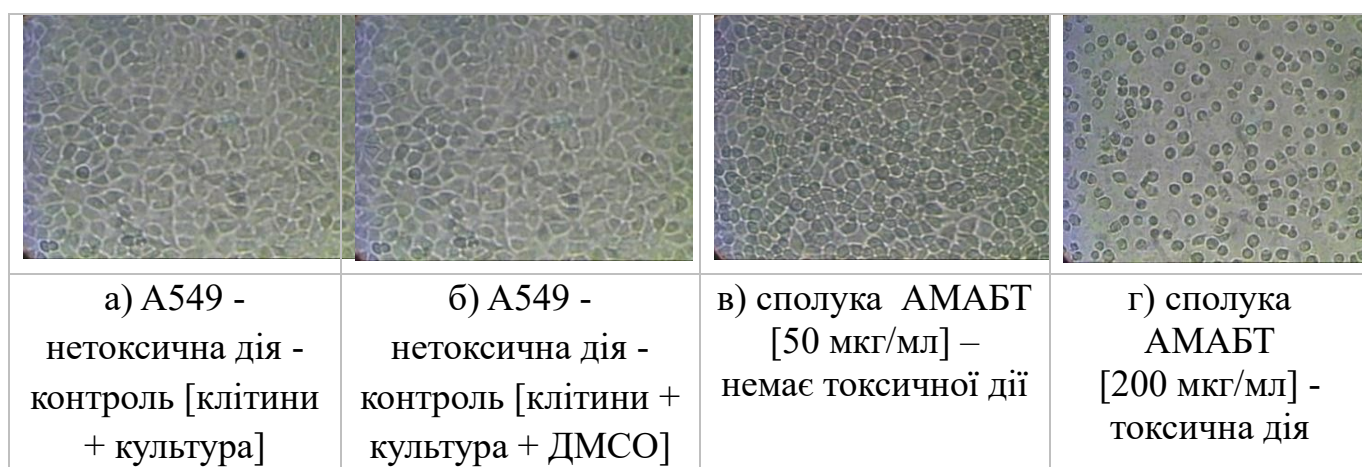


Рис. 3.21. Морфологія клітинних ліній А-549, оброблених та необроблених цитотоксичними дозами S-аліл 4-метакриламідобензенсульфонотіоату [111]

Потенційну здатність інгібувати реплікацію вірусів досліджено на інфікованій моделі клітин А-549, яка використовується зокрема і для вивчення протигерпетичної активності [202, 203]. Обидві сполуки, ацикловір і S-аліл 4-метакриламідобензенсульфонотіоат, проявили себе дозозалежним чином (рис.3.22 - 3.25).

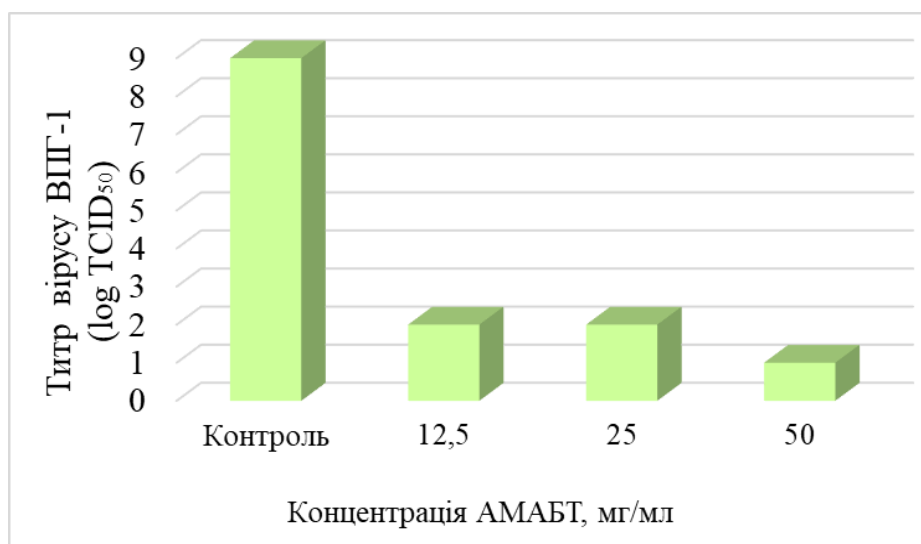


Рис. 3.22. Вплив АМАБТ на реплікацію *in vitro* ВПГ-1 в клітині А-549

Із рис. 3.22 видно зниження титру ВПГ-1 від 9 -log до 2 -log при концентраціях 12,5 і 25 мкг/мл та до 1 - log при 50 мкг/мл.

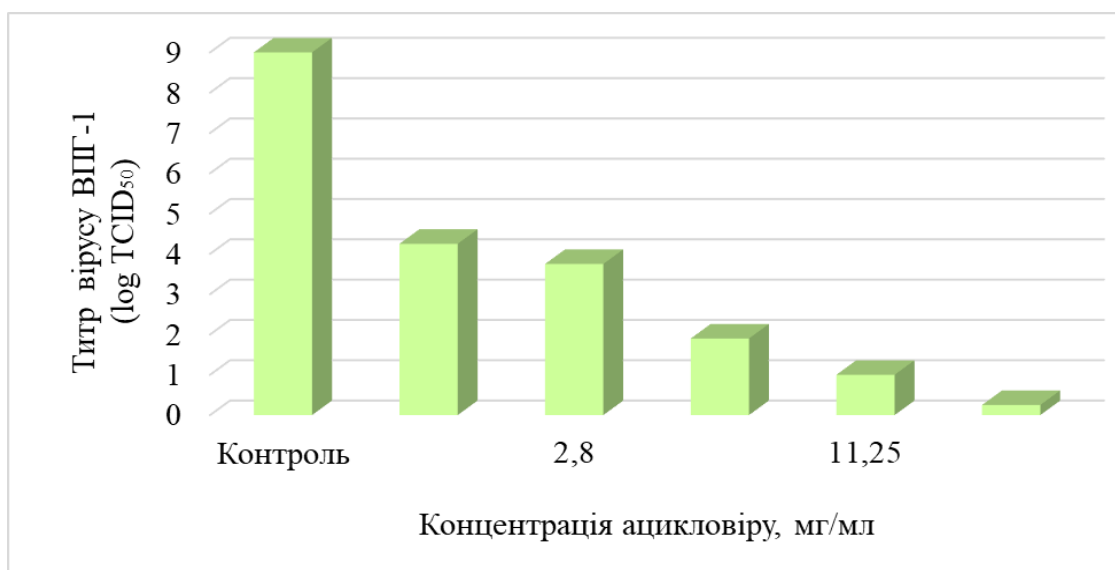


Рис. 3.23. Вплив ацикловіру на реплікацію *in vitro* ВПГ-1 в клітині А-549

Ацикловір знижував концентрацію ВПГ-1 дозозалежно (рис. 3.23) : у концентрації 1,4 мкг/мл зменшив титр до 4 -log, у 2,8 мкг/мл - до 3,75 -log, у 5,6 мкг/мл – до 1,9 -log, у 11,25 мкг/мл - до 1 -log, 22,5 мкг/мл - до 0,25 -log.

Противірусні ефекти речовин також були протестовані по відношенню до вірусу ВПГ- 2. Обидві сполуки дещо гірше інгібували реплікацію вірусу *in vitro*.

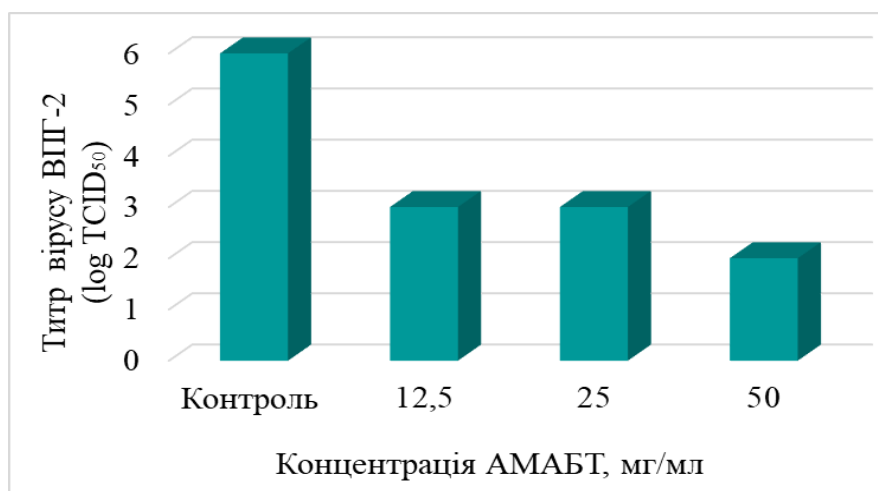


Рис. 3.24. Вплив АМАБТ на реплікацію *in vitro* ВПГ-2 в клітині А-549

Із рис. 3.24 видно зниження титру ВПГ-2 від контрольного 6 -log до 3 -log при концентраціях 12,5 і 25 мкг/мл та до 2 -log при 50 мкг/мл.



Рис. 3.25. Вплив ацикловіру на реплікацію *in vitro* ВПГ-2 в клітині А-549

Ацикловір знижував концентрацію ВПГ-2 наступним чином (рис. 3.25) : у концентрації 2,8 мкг/мл - до 4 -log, у 5,6 мкг/мл і 11,25 мкг/мл – до 2 -log, у 22,5 мкг/мл - до 1 -log. У концентрації 1,4 мкг/мл ацикловір не був ефективним щодо ВПГ-2.

Аналізуючи отримані дані, можна оцінювати S-аліл 4-метакриламідобензенсульфонотіоат, як сполуку із суттєвою противірусною дією із можливістю кратного зменшення титру альфа-герпесвірусів першого і другого типів.

Окрім вивчення противірусної дії, були проведені дослідження S-аліл 4-метакриламідобензенсульфонотіоату на різних штаммах бактерій і грибків. У табл. 3.20 наведено дані мінімальних інгібуючої (МІК), бактерицидної та фунгіцидної концентрацій (МБК та МФК відповідно) S-аліл 4-метакриламідобензенсульфонотіоату, досліджені на базі кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології НУ «Львівська політехніка» та кафедри мікробіології в лабораторії мікробіологічних та паразитологічних досліджень ТНМУ ім. І.Я. Горбачевського щодо 14 музейних і клінічних штамів мікроорганізмів методом серійних розведень.

Таблиця 3.20

Показники МІК та МБК/МФК S-аліл 4-метакриламідобензенсульфонотіоату

№	Штами мікроорганізмів	МІК, мкг/мл	МБК/ МФК, мкг/мл
Музейні штами			
1	<i>S.aureus</i> ATCC 6538	125,0	250,0
2	<i>S.aureus</i> 209P	31,2	62,5
3	<i>E.coli</i> 67	31,2	62,5
4	<i>M.luteum</i> ВКМ В-868	7,8	15,6
5	<i>E.coli</i> ATCC 25922	16,5	31,25
6	<i>P.aeruginosa</i> ATCC 9027	16,5	31,25
7	<i>C.albicans</i> ATCC 885-653	16,5	31,25
8	<i>C.tenuis</i> ВКМ Y-70	31,2	62,5
9	<i>A.niger</i> ВКМ F-1119	62,5	250,0
Клінічні штами			
10	<i>S.aureus</i> 14/4	250,0	500,0
11	<i>E.coli</i> 16/14	62,5	125,0
12	<i>K.pneumoniae</i> 19/11	62,5	125,0
13	<i>A.baumannii</i> 13/11	62,5	125,0
14	<i>P.aeruginosa</i> 11/10	62,5	125,0

Враховуючи отримані дані, можна оцінювати S-аліл 4-метакриламідобензенсульфонотіоат, як речовину з помірною фунгібактерицидною дією. Аліловий естер 4-метакрилоїламінобензентіосульфокислоти продемонстрував вищі МІК на аналогічних штамах мікроорганізмів, аніж S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоат, таким чином відслідковується залежність біологічної активності від структури сполуки.

Прогнозована гостра токсичність *in silico* S-аліл 4-метакриламідобензенсульфонотіоату за програмою ProTox 3.0 становить 5000 мг/кг, що вказує на імовірно низьку токсичність цього сульфонотіоату, і дозволяє за цими результатами віднести сполуку до п'ятого класу токсичності [198].

Висновки до розділу :

1. Дослідження S-алкілювання натрієвої солі 4-ацетиламінобензентіосульфокислоти дозволило встановити, як різні чинники, як якісні, так і кількісні, впливають на перебіг хімічної реакції. На значення конверсії введення етильного фрагменту та ступінь чистоти синтезованих естерів впливають наступні фактори: природа алкілюючого агента і розчинників (полярних або неполярних), що використовуються, дія ультразвуку, час та температура проведення реакції, присутність води у реакційному середовищі.
2. Етанол і ацетон, будучи достатньо летючими розчинниками третього класу токсичності, можуть бути використані у подальшому виробництві фунгібактерицидної діючої речовини 4-AAETS у фармацевтичній промисловості з лікувальною метою.
3. Діетилсульфат показав себе, як найкращий алкілант, при використанні якого отримано високий вихід S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату фактично в умовах наближених до «solvent-free» під дією ультразвуку. Вищезгаданий метод дозволяє одержати етиловий естер 4-

ацетиламінобензентіосульфокислоти простим, економічним, екологічним і технічно простим шляхом з високим виходом та без необхідності додаткової очистки. Таким чином, сонохімічні методи є придатними і привабливими для отримання S-етиліових естерів тіосульфокислот. Окрім того, при проведенні аналізу чотирьох «зелених» характеристик синтезів з метою вибору найкращої реакції серед усіх експериментальних варіантів для кожного з чотирьох алкілантів, застосованих при синтезі S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату, така реакція під дією ультразвуку виявилась найбільш екологічно чистою.

4. Проведено скринінг антимікробної активності 2 тіосульфонатів, S-етил 4-ацетамідо- та S-аліл 4-метакриламідобензенсульфонотіоатів сумарно на 26 патогенних мікроорганізмах, у тому числі на 19 штаммах бактерій і 7 штаммах грибів. Встановлена рН-залежність протигрибкової і антибактеріальної дії S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату. Окремо встановлено протівірусну дію S-аліл 4-метакриламідобензенсульфонотіоату щодо герпесвірусів першого і другого типу.

5. Методом комплексного термічного дослідження було встановлено деякі фізико-хімічні характеристики натрій та S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоатів, S-аліл 4-метакриламідобензенсульфонотіоату, зокрема їх стабільність і термічну деструкцію у різних температурних діапазонах.

6. Встановлено показники гострої токсичності методами *in silico* і *in vivo* (прогнозовану і фактичну) S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату і S-аліл 4-метакрилацетамідобензенсульфонотіоату, згідно з результатами яких сполуки можна віднести до 4-го і 5-го класів токсичності відповідно.

РОЗДІЛ 4

РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ПОРОШКУ НАШКІРНОГО З S-ЕТИЛ 4-АЦЕТАМІДОБЕНЗЕНСУЛЬФОНОТІОАТОМ

4.1 Обґрунтування вибору лікарської форми і загальної концепції дослідження

Тверді лікарські форми є одними із ефективних і зручних засобів для лікування і профілактики хвороб. Порошки є давньою лікарською формою, із високим ступенем подрібнення, які використовуються для лікування проблем шкіри та раневих поверхонь, а також з гігієнічною метою при підвищеному пото- і саловиділенні, зрідка з метою кращої фіксації на поверхні шкіри різних паст і мазей [204-207].

Порошки для нашкірного застосування характеризуються високим ступенем подрібнення, оскільки їх терапевтична ефективність значною мірою залежить від розміру частинок. Як правило, ці порошки мають бути подрібнені до частинок не більших за 0,1 мм, що забезпечує їх м'яке нанесення та рівномірне покриття шкіри [208, 209].

Суттєвою перевагою порошків, як лікарської форми, є можливість введення до їх складу речовин, різних за фізико-хімічними властивостями: пахучих, важкоподрібнюваних, барвних, рідких, що легко розпорошуються тощо [210, 211]. При необхідності до складу порошків нашкірних можуть входити речовини, яким властива певна фармакологічна дія: антибактеріальна, протигрибкова, протизапальна [212, 213]. У косметичні присипки (пудри) можуть бути включені також спеціальні барвники, запашні речовини, ефірні олії [55, 204, 207, 209].

Місцеве застосування ліків у вигляді порошків нашкірних дозволяє швидко створити високу концентрацію лікарського засобу саме в місці призначення, а також регулювати його дозування, забезпечуючи індивідуальний підхід до лікування. У порівнянні із використанням м'яких лікарських форм, нанесення порошків на місце ураження не супроводжується додатковим травмуванням рани і зменшує ризик

забруднення шкіри і одягу основами, особливо із жирною складовою. Лікарська форма порошків залишається простою у приготуванні, зручною у контексті зберігання і транспортування. Ще однією перевагою порошків є краща стабільність АФІ, нестійких у рідких ЛФ [55, 209, 211, 214].

Слід зазначити, що серед лікарських засобів номенклатура порошків на шкірних на фармацевтичному ринку України не відзначається великим різноманіттям [55, 215, 216]. Аналіз фармацевтичного ринку України щодо асортименту лікарських препаратів у формі порошків для шкірного застосування свідчить, що їх номенклатура насправді обмежена і налічує не більше від десятка позицій [18]. Серед них є монокомпонентні (“Присипка дитяча” (ПАТ “Вітаміни” і ПАТ “Лубнифарм”), “Ксероформ” (ТОВ “Исток-Плюс”)) та комбіновані лікарські засоби (“Гентасепт” (ПАТ “НВЦ “Борщагівський ХФЗ”) та “Гентаксан” (ТОВ “Фармацевтична компанія “ФарКос”)). Також є на ринку кілька закордонних препаратів (“Банеоцин” (Компанія “Sandoz”, Австрія), “Тирозур” (“Engelhard Arzneimittel GmbH & Co. KG”, Німеччина), “Кандід” (“Glenmark Pharmaceuticals Ltd”, Індія). Значно ширший асортимент порошків для шкірного застосування серед косметичних засобів [55, 215, 216]. Деякі присипки виготовляють в умовах виробничих аптек [55, 215, 216]. Деякої поширеності дана лікарська форма набула у ветеринарній фармації [217].

Протягом останніх років розробка делікатних і комфортних для нанесення на пошкоджені ділянки шкіри лікарських засобів з метою терапії ран, спричинених гноєтворними бактеріями, набуває особливого значення у воєнно-польовій медицині [218].

Порошок шкірний, який застосовується на раневих поверхнях, повинен відповідати додатковим вимогам: мати помірні адсорбуючі властивості і достатню адгезивність, затримуватись на поверхні ран, сприяти скороченню терміну загоєння, знижувати відчуття болю, запобігати мікробній інвазії ран. Такі порошки необхідно готувати в асептичних умовах і піддавати стерилізації нетермолабільні компоненти [207].

Допоміжні речовини порошків мають: забезпечувати необхідну сипкість, не порушуючи нормальне функціонування тканин шкіри, забезпечувати високу біодоступність БАР, бути індиферентними до них і не взаємодіяти між собою і у пакуванні, бути економічно доступними і стабільними, не виявляти токсичної та алергізуючої дії [220].

4.2. Розробка складу порошка нашкірного з S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоатом

4.2.1 Обґрунтування концентрації S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату в складі порошка нашкірного

Після отримання і вивчення біологічних властивостей синтезованої речовини було проведено експериментальне вивчення протимікробної дії S-етил 4-ацетамідобензентіосульфону у складі порошку для нашкірного застосування [55]. З цією метою було виготовлено порошки з класичними діючими речовинами, характерними для цієї лікарської форми, і вивчено їх протимікробну активність у порівнянні з порошком з 4-AAETS (табл.4.4 і 4.5). Масова частка ДР в усіх зразках була однаковою (2.5%). Для надання ЛФ кращого ароматичного профілю у склад усіх зразків була включена ефірна олія м'яти перцевої (0,13 %) [221].

Таблиця 4.4

Склад досліджуваних присипок

Код порошку	Назва БАР	Кількість БАР, %	Кількість цинку оксиду, %	Кількість допоміжних речовин, %	
				тальк	крохмаль карт.
A	Ксероформ	2,5	5	46,185	46,185
B	Стрептоцид	2,5	5	46,185	46,185
C	Йодоформ	2,5	5	46,185	46,185
D	Відсутня	0	5	47,435	47,435
E	4-AAETS	2,5	5	46,185	46,185

Таблиця 4.5

Дослідження протимікробної активності присипок методом «колодязів»

№ порошка	Діаметр зон пригнічення росту мікроорганізмів, мм			
	<i>E.coli</i> 67	<i>S.aureus</i> 209P	<i>C.tenuis</i> ВКМ В-868	<i>A.niger</i> ВКМ F-1119
А	> 50	> 50	17	18
В	30	20	17	17
С	> 50	> 50	12	16
Д	0	0	13	11
Е	29	30	49	32

Результати показали, що зразок порошку «Е» має відчутно кращу протигрибкову дію порівняно з відомими екстемпоральними (А, В, С, Д) присипками, які містять стрептоцид, ксероформ, йодоформ у ролі діючих речовин. Введення до неї нового біологічно активного компонента дозволило досягти поліфармакологічного ефекту, що свідчить про перспективність такого підходу [55].

На наступному етапі дослідження з метою встановлення оптимальної кількості діючої БАР тіосульфатної структури було проведено роботу із аргументованого вибору вмісту 4-AAETS і наповнювачів порошку. Вибір оптимальної концентрації є важливим аспектом, оскільки дозволяє досягнути найкращого співвідношення «користь/ризик», максимізувати очікуваний терапевтичний ефект для пацієнта при низьких ризиках розвитку побічних ефектів і токсичних впливів [55].

Первинно, твердим дисперсійним середовищем фармацевтичної системи порошків № 1-5 були використані класичні компоненти - тальк і крохмаль картопляний у співвідношенні 1:1, оскільки у присипках такі інгредієнти і співвідношення вважаються традиційними, до досягнення певної маси зразків порошку (табл. 4.6 і 4.7). Перші п'ять зразків відрізнялися між собою тільки вмістом головної потенційної БАР – 4-AAETS із виявленою фунгібактерицидною дією [55].

Таблиця 4.6

Склад порошків із S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоатом

№ порошка	Вміст 4-ААЕТS, %	Вміст оксиду цинку, %	Тальк, %	Крохмаль, %
			1 : 1	
1	0,5	5	47,185	47,185
2a	1	5	46,935	46,935
3	1,5	5	46,685	46,685
4	2	5	46,435	46,435
5	2,5	5	46,185	46,185

Таблиця 4.7

Антимікробна активність порошків із різним вмістом S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоатом методом «колодязів»

№ порошка	К-я 4-ААЕТS, %	Вміст оксиду цинку, %	Діаметр зон пригнічення росту мікроорганізмів, мм			
			<i>E.coli</i> 67	<i>S.aureus</i> 209P	<i>C.tenuis</i> ВКМ В-868	<i>A.niger</i> ВКМ F-1119
1	0,5	5	22	25	40	30
2a	1	5	26	30	40,5	31
3	1,5	5	27	27,5	46,0	33
4	2	5	32	28	43,5	30,5
5	2,5	5	29	30	49	32

Аналізуючи табл. 4.7, результати дослідів продемонстрували поступове збільшення антимікробної активності порошків від 0,5% до 2,5% відповідно. Збільшення концентрації цього естеру до 1,5-2,5% вагомо підсилило протикандидозну дію, дещо підсилило антибактеріальну дію, мало вплинуло на протигрибкову дію щодо *A.niger* [55].

4.2.2 Вибір допоміжних речовин у складі порошка наскірного з S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоатом

Абсолютна більшість лікарських форм містить допоміжні речовини, які мають суттєве значення, змінюючи фармако-технологічні і біофармацевтичні параметри ліків [219]. Це пов'язане з тим, що допоміжні речовини у

лікарських засобах займають переважаючу масову частку, виконуючи роль своєрідного «носія», який контактує з активним фармацевтичним інгредієнтом [220].

Зазвичай порошки містять значну кількість допоміжних речовин, серед яких переважають хімічно індиферентні мінеральні, зрідка рослинні порошкоподібні речовини: тальк, бентоніт, біла глина, лікоподій, крохмаль. Фізико - хімічні властивості присипок зумовлені характеристиками діючих і допоміжних речовин, тому зміною їх співвідношення і кількості можна коригувати вплив на місце застосування ЛФ [204, 207]. З точки зору біофармації порошки забезпечують настання швидкого місцевого лікувального ефекту завдяки значній сумарній поверхні твердої фази цієї лікарської форми.

Вибір наповнювачів-формотворів, як основи порошку для нашкірного використання, ґрунтується на їх властивостях і призначенні препарату. За необхідності абсорбції вологи присипки готують на основі бентоніту або крохмалю. Для зменшення жировиділення у склад присипки включають титану діоксид або цинку оксид, при необхідності зниження жир- і потовиділення використовують білу глину [207].

Зважаючи на присутність на ринку присипок із більшим вмістом цинку оксиду [216], було досліджено вплив зміни вмісту цієї речовини, а також вплив наповнювача на антимікробну дію створеного порошку (табл. 4.8 і 4.9) [55].

Літературні дані свідчать про те, що ця неорганічна сполука має помірні в'яжучі властивості та використовується для заспокоєння та захисту шкіри при таких дерматологічних проблемах, як екзема та легке лущення [55, 222]. Цинку оксид, взаємодіючи з білками шкіри, утворює альбумінати із протизапальною дією, що проявляється у зменшенні болю, звуженні судин і ущільненні клітинних мембран. Також він зменшує локальне запалення і подразнення шкіри [55, 222].

Таблиця 4.8

Склад порошків із S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоатом

№ порошка	Вміст 4- AAETS, %	Вміст оксиду цинку, %	Тальк, %	Крохмаль карт., %	Крохмаль кук., %	Біла глина, %
2б	1	10	44,435	44,435	0	0
2в	1	10	88,87	0	0	0
2г	1	10	0	0	44,435	44,435
2д	1	10	44,435	0	0	44,435
2е	1	10	0	44,435	0	44,435
2є	1	10	44,5	0	44,5	0

Таблиця 4.9

Антимікробна активність порошків із S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату методом «колодязів»

№ порошка	Діаметр зон пригнічення росту мікроорганізмів, мм				
	<i>E.coli</i> 67	<i>S.aureus</i> 209Р	<i>M.luteum</i> ВКМ В-868	<i>C.tenuis</i> ВКМ Y-70	<i>A.niger</i> ВКМ F-1119
2б	25,5	32,5	40	48	33
2в	24,5	26,5	-	39	32
2г	29	27,5	-	42	34,5
2д	26	26,5	-	37	33
2е	26	27	-	37	35
2є	21	24	30	32	27

Примітка: «-» дослідження не проводились

Найкращий результат серед досліджених зразків (табл. 4.8) показав складний порошок № 2б із 1%-вою концентрацією 4-AAETS. Спостерігається виражений синергізм антимікробної дії між оксидом цинку та 4-AAETS: подвійне збільшення кількості першого у порошок № 2б призвело до значного зростання активності щодо *Candida tenuis* аж до результатів присипки № 5, у якій вміст 4-AAETS є у 2.5 раз вищим [55].

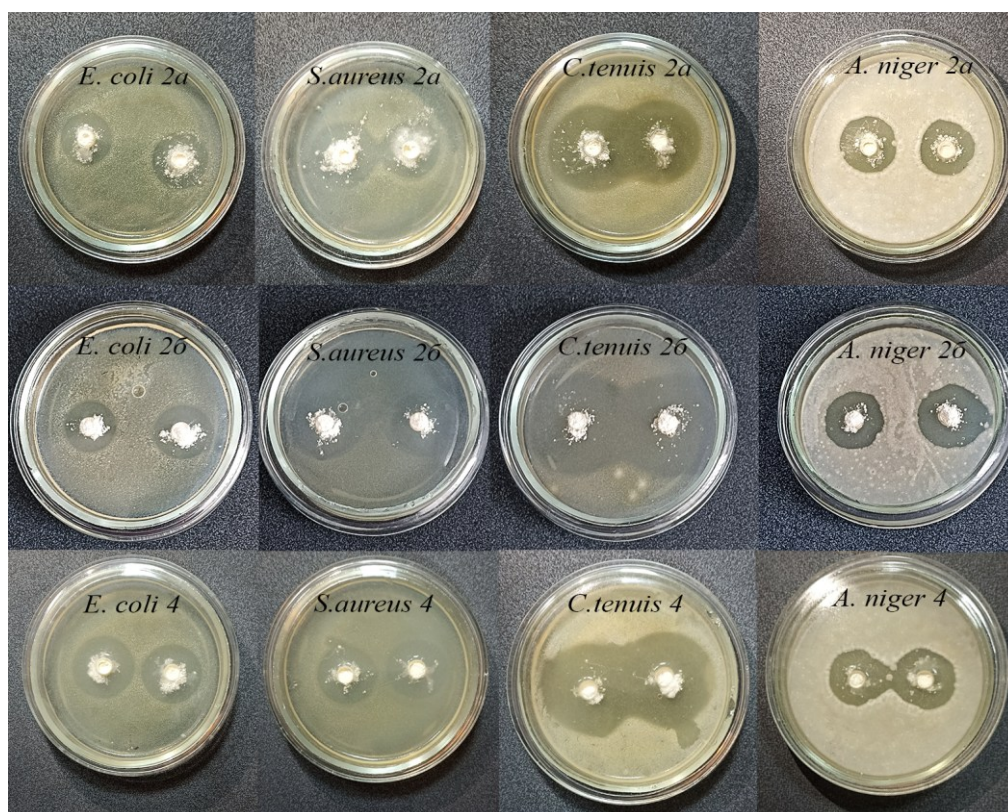


Рис. 4.1. Фото результату дії порошків № 2а, 2б, 4 на музейних штаммах

Подальшим кроком дослідження антимікробної активності присипок був вибір основних наповнювачів. У присипках №2в-2є були використані різні комбінації білої глини, крохмалю картопляного і кукурудзяного, тальку як формотворних допоміжних речовин, вибір яких обумовлювався тим, що вони повинні мати ряд необхідних для порошка фізико-хімічних та технологічних властивостей. Загальні відомості щодо наповнювачів присипок відомі давно, дослідження опиралися на класичні теоретичні дані [55]. Крохмаль і тальк використовуються як ковзкі речовини для покращення сипкості, цинку оксид – як наповнювач, що виявляє в'язучу і підсушуючу дію при нашкірному нанесенні шляхом поглинання надлишку ексудату, біла глина також має гідрофільні властивості [55]. Окрім того, крохмаль, тальк і білу глину можна вважати хімічно індиферентними сполуками [55]. Таким чином, вищезгадані формотвори мають сприяти прискоренню процесу загоєння ран та попереджувати повторне інфікування [55].

Оскільки крохмаль, як поживне середовище для мікроорганізмів [223], може сприяти скороченню терміну придатності лікарських засобів, його

використання як єдиної допоміжної речовини, не розглядалося в цьому дослідженні [55]. Антимікробна дія порошків №2в - 2с не перевершила значення антибактеріальної і протигрибкової активності зразка № 2б. Це вказує на необхідність проведення додаткових досліджень порошка №2б (рис. 4.1), як найкращої дослідженої комбінації, зокрема, на ширшому спектрі клінічних штамів мікроорганізмів [55].

Порошки, призначені для нанесення на ранову поверхню, підлягають обов'язковому контролю мікробіологічної чистоти. Результати такого контролю для зразків порошка (виготовленого безпосередньо перед дослідженням та після 6 місяців зберігання) наведено в табл. 4.10 і 4.11.

Таблиця 4.10

Встановлення числа колоній мікроорганізмів, що вирости в різних розведеннях досліджуваних зразків, (n=3)

Зразок	Розведення	Середнє число колоній бактерій на чашці з МПА	Середнє число колоній грибів на чашці з СА
Порошок №2б, виготовлений перед дослідженням	1:10	0	0
	1:100	0	0
	1:1000	0	0
Порошок №2б після 6 місяців зберігання	1:10	0	0
	1:100	0	0
	1:1000	0	0

Таблиця 4.11

Результати визначення мікробіологічної чистоти дослідних зразків (показники загального числа життєздатних аеробних мікроорганізмів)

Зразок	Розведення	Число КУО бактерій/г зразка	Число КУО грибів/г зразка
Порошок №2б, виготовлений перед дослідженням	1:10	0	0
Порошок №2б після 6 місяців зберігання	1:10	0	0

У жодному з розведень (1:10, 1:100, 1:1000) не зафіксовано росту аеробних бактерій чи грибів. Кількість колонієутворюючих одиниць становила 0 КУО/г, що відповідає вимогам ДФУ для наскірних препаратів.

4.2.3. Дослідження фізико-хімічних і фармако-технологічних показників порошку наскірного

Властивості порошкоподібних матеріалів можна умовно поділити на фізико-хімічні і фармако-технологічні. Вони впливають на ефективність і технологічні параметри виробництва лікарських форм [220]. Під цими параметрами мають на увазі в першу чергу розмір і форму частинок, розподіл частинок за розмірами, однорідність змішування.

Вивчення кристалів S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату і готових порошків проводили за допомогою поляризаційного мікроскопа при 200 і 400 - кратному збільшенні (20*10 і 40*10 відповідно) у мінеральному маслі згідно статті ДФУ 2.9.37 «Оптична мікроскопія». З метою калібрування системи аналізу зображень і демонстрації вимірів в реальних одиницях було використано об'єкт-мікромір з поділкою шкали 0,01 мм і діапазоном вимірювання на шкалі 1,0 мм.

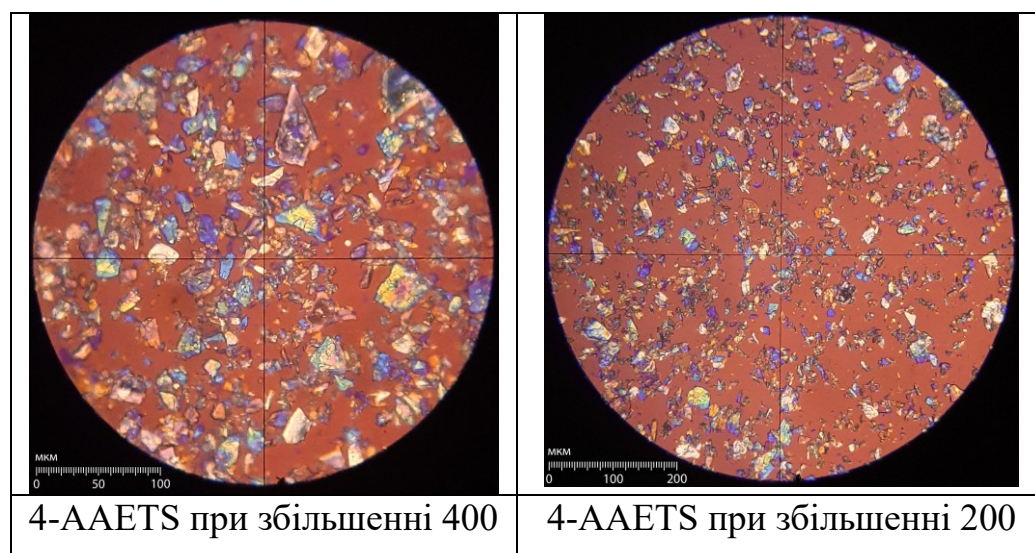


Рис. 4.2. S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоат при збільшеннях 400 і 200

Згідно класифікації, викладеної в ДФУ 2.0 (2.9.35. Здрібненість порошків, с.476) досліджуваний зразок S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату однозначно відноситься до дуже дрібного

порошку ($x_{50} \leq 125$ мкм). Абсолютна більшість частинок не перевищувала $x_{95} \leq 25$ мкм. Порошок з 4-ААЕТС є полідисперсним із частинками анізодіаметричної форми.

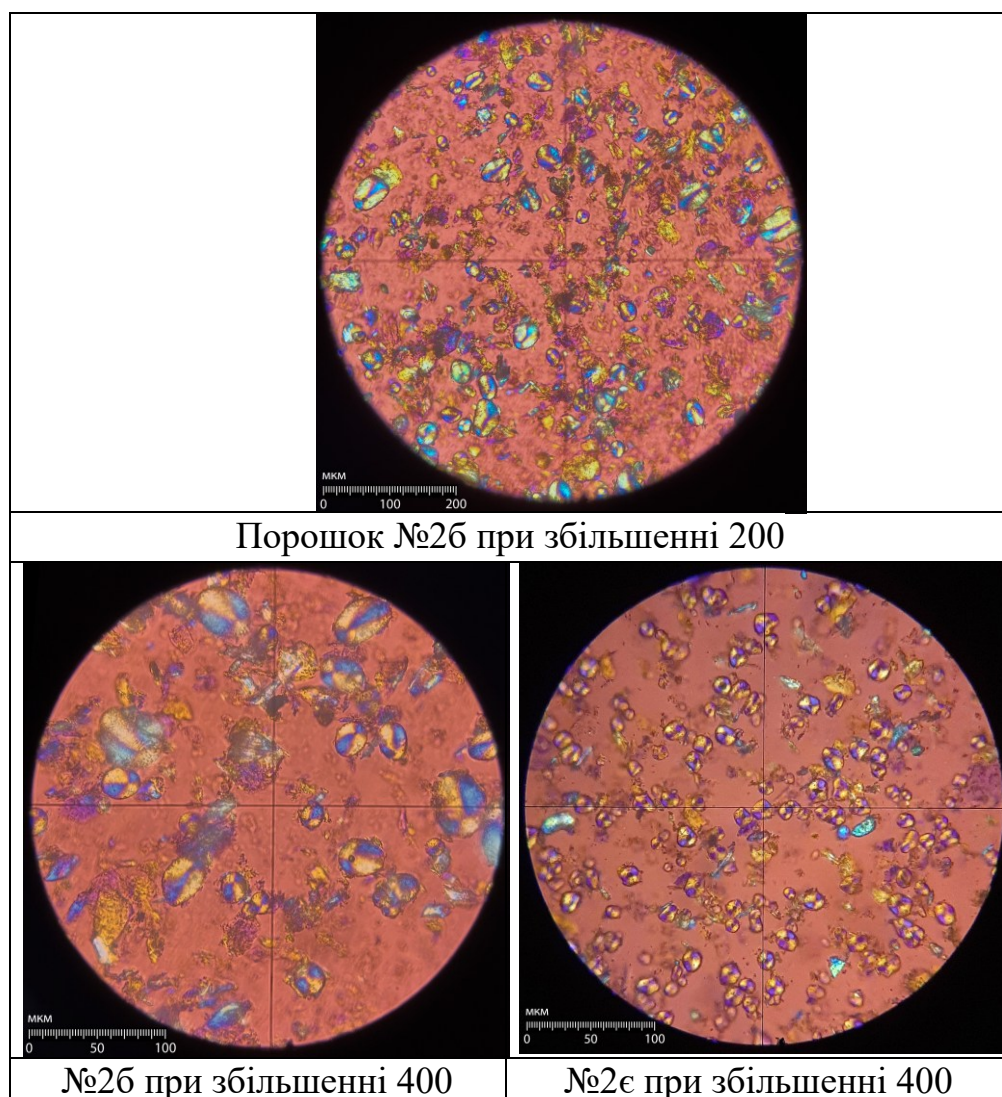


Рис.4.3. Порошки № 26 при збільшеннях 200 і 400 і
№ 2e при збільшенні 400

За зовнішнім виглядом, оціненим органолептично, готовий складний порошок № 26 є однорідним дрібним порошком, без видимих включень і грудочок, біло-кремового кольору із легким запахом м'яти.

Фармако-технологічні показники порошку з S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоатом можуть бути використані для підбору технологічного обладнання, а також тари при транспортуванні і зберіганні (табл. 4.12).

Таблиця 4.12

**Дослідження деяких фізико-хімічних і технологічних характеристик
порошка нашкірного № 2б**

Зовнішній вигляд і текстура	Дрібний порошок, однорідний по всій масі, без видимих включень, домішок, без грудочок, зерниста текстура
Колір	Кремовий
Запах	Легкий запах м'яти
Насипний об'єм до усадки (V_0), мл	202
Насипний об'єм після усадки (V_{10}), мл	192
Насипний об'єм після усадки (V_{50}), мл	171
Насипний об'єм після усадки (V_{100}), мл	154
Насипний об'єм після усадки (V_{200}), мл	127
Насипний об'єм після усадки (V_{500}), мл	127
Насипний об'єм після усадки (V_{1250}), мл	127
Здатність до усадки ($V_{10} - V_{500}$), мл	65
Насипна густина до усадки, ρ_0 , г/мл	0,495
Насипна густина після усадки, ρ_{500} , г/мл	0,787
За класифікацією залежно від щільності	Легкий
Показник стисливості (індекс Карра), $100 \cdot (V_0 - V_f) / V_0$, %	37,1
Коефіцієнт Гауснера (ρ_0 / ρ_f)	1,5899
Кут укосу, °	42
Відхилення у масі готового порошку, %	0,4
Гранулометричний склад БАР оптичним методом поляризаційним мікроскопом	$x_{95} \leq 25$ мкм

Насипний об'єм порошку з S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоатом до (V_0) і після усадки (V_f) 100 г готової ЛФ становлять 202 і 127 мл відповідно (табл. 4.10). Різницю між початковим об'ємом і об'ємом після усадки сипкого матеріалу порошка із з S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоатом, яка характеризує його здатність до усадки,

становить 65 мл. Насипні густини до (ρ_0) і після усадки (ρ_f) становила 0,495 і 0,787 г/мл відповідно. Згідно густини після усадки ($495,0495 \text{ кг/м}^3 < 600 \text{ кг/м}^3$) порошок можна віднести до легких [220].

Співставляючи отримані дані з табличними значеннями ДФУ щодо текучості порошків, можна передбачити, що порошок може дещо зависати, що може потребувати додаткових технічних рішень.

4.3 Розробка технології порошку нашкірного з S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоатом

Присипка з S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоатом із антимікробною дією може виготовлятися, як в промислових умовах, так і в умовах виробничих аптек, як порошки для лікування раневих поверхонь.

На фармацевтичному ринку України присутні допоміжних речовин, необхідні для присипки, тому немає перешкод для її екстемпорального чи промислового виготовлення. Присипка може виготовлятися, як внутрішньоаптечна заготовка.

4.3.1. Розробка технології на виготовлення порошку нашкірного в аптечних умовах

Технологія для виготовлення присипки в умовах аптек розроблена відповідно до вимог сучасних нормативних документів, які регулюють екстемпоральне виготовлення ліків, зокрема настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015 «Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптеки» і апробована у навчально-виробничій аптеці Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького (додаток М). Присипки виготовляють за правилами виготовлення складних порошків.

Підготовка робочого місця фармацевта здійснюється відповідно до наказу № 275 від 15.05.2006 р. «Про затвердження інструкції із санітарно-протиепідемічному режиму аптечних закладів».

Виготовлення присипки як внутрішньоаптечної заготовки відображається у журналі лабораторно-фасувальних робіт.

Технологія виготовлення присипки

Rp.: 4-AAETS 1,0

Zinci oxydi 10,0

Talci 44,44

Amyli 44,44

Olei Menthae piperitae 0, 13

Misce, ut fiant pulvis. Da. Signa. Наносити на уражені ділянки шкіри.

Дана лікарська форма (№2б) для зовнішнього застосування являє собою складний недозований порошок, до складу якого входить 5 компонентів. Цинку оксид, тальк, крохмаль належать до дрібних порошоків, які змішують з порошковою масою без додаткового подрібнення. Тальк, як природний компонент, може містити мікроорганізми, тому його доцільно простерилізувати при 160 °С не менше 60 хв у сухожаровій шафі чи автоклаві 20 хвилин при надлишковому тиску 0,11 МПа і температурі 120 °С перед використанням у складі присипки [207]. Крохмаль картопляний є добрим середовищем для розвитку мікроорганізмів [223], тому його теж стерилізують в автоклаві. 4-AAETS являє собою дрібно кристалічний порошок світло-жовтого кольору зі слабким запахом часнику.

Розрахунки для виготовлення 1000 грам присипки:

$$4\text{-AAETS } 1,0 \times 10 = 10,0 \text{ г}$$

$$\text{Цинку оксиду } 10,0 \times 10 = 100,0 \text{ г}$$

$$\text{Тальку } 44,44 \times 10 = 444,4 \text{ г}$$

$$\text{Крохмалю } 44,44 \times 10 = 444,4 \text{ г}$$

$$\text{Олія м'яти перцевої} = 1,3 \text{ г}$$

$$m_{\text{заг.}} = 10,0 + 100 + 444,4 + 444,4 = 1000,0$$

Технологія. У ступку вносять частину тальку і ретельно затираються пори ступки. Тальк відсипають на капсулу, залишаючи у ступці таку його кількість, яка відповідає кількості 4-AAETS ($\approx 10,0$ г), додають S-етил 4-

ацетамідобензенсульфонотіоат, ретельно перемішують. До порошкової суміші у ступку вносять цинку оксид, перемішують, додають решту тальку, знову ретельно перемішують. Вносять у ступку визначену кількість крохмалю, перемішують до однорідності.

Присипку фасують по 100,0 у контейнери пластикові прозорі з сифтером, оформляють до відпуску етикетками "Зовнішнє", «Зберігати в захищеному від світла місці».

За органолептичними показниками виготовлена лікарська форма - однорідний порошок легко-кремового кольору.

4.3.2. Розробка технології промислового виробництва присипки

Виробництво лікарських засобів у формі присипок реалізується шляхом проходження ряду технологічних етапів, які включають: підготовку приміщень, обладнання, персоналу та сировини, подрібнення компонентів, їх фракційне розділення через просіювання, змішування до однорідності, контроль якості, фасування, маркування та пакування.

Технологічна блок-схема виробництва присипки наведена на рис. 4.1.

Стадія подрібнення передбачає вибір відповідного обладнання на основі властивостей речовин, що обробляються, та вимог до кінцевої дисперсності. Досягнення необхідного ступеня подрібнення сприяє реалізації фармакологічного ефекту препарату. Для забезпечення рівномірного розподілу по шкірній поверхні та запобігання механічному подразненню, розмір частинок у присипці повинен бути дрібним, зазвичай до 100 мкм [222].

У промислових умовах для ефективного фракціонування порошкових речовин відповідно до заданих розмірів широко застосовуються автоматизовані просіювальні машини різних типів, зокрема вібраційні та роторні. Вибір конкретного обладнання залежить від властивостей матеріалу, необхідного діапазону фракцій та вимог до продуктивності, а сучасні системи автоматизації забезпечують точне керування процесом.

Фасування лікарських препаратів у формі порошків здійснюється за допомогою об'ємних дозувальних систем, серед яких найчастіше застосовують шнекові механізми та вакуумні пристрої, здатні забезпечити стабільність дозування і відповідність технологічним вимогам.

Оскільки складові присипки являють собою дрібнодисперсні порошки, що не потребують додаткового подрібнення, технологічна схема її отримання базується на стандартних принципах виготовлення порошкових лікарських форм. Компоненти присипки доцільно змішувати у наступному порядку: 4-AAETS, цинку оксид, тальк, крохмаль, ефірна олія м'яти перцевої.

Присипки фасують у контейнери, виготовлені переважно з полімерних матеріалів, які оснащують додатковою внутрішньою вставкою (сифтером) з малими отворами для зручного дозування. Упаковка повинна відповідати вимогам хімічної інертності, герметичності, забезпечувати зручність при застосуванні та транспортуванні, а також відповідати сучасним споживчим стандартам якості.

Рис. 4.4. ілюструє принципову блок-схему виробництва порошка нашкірного із S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоатом.

Розроблений порошок з S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоатом має приємний кремовий колір з характерним запахом.

Порошок нашкірний з 4-AAETS буде сприяти доброму очищенню та підсушенню шкіри, буде чинити антисептичну дію, зменшувати вираженість ексудативних процесів при ушкодженнях шкірних покривів [55].

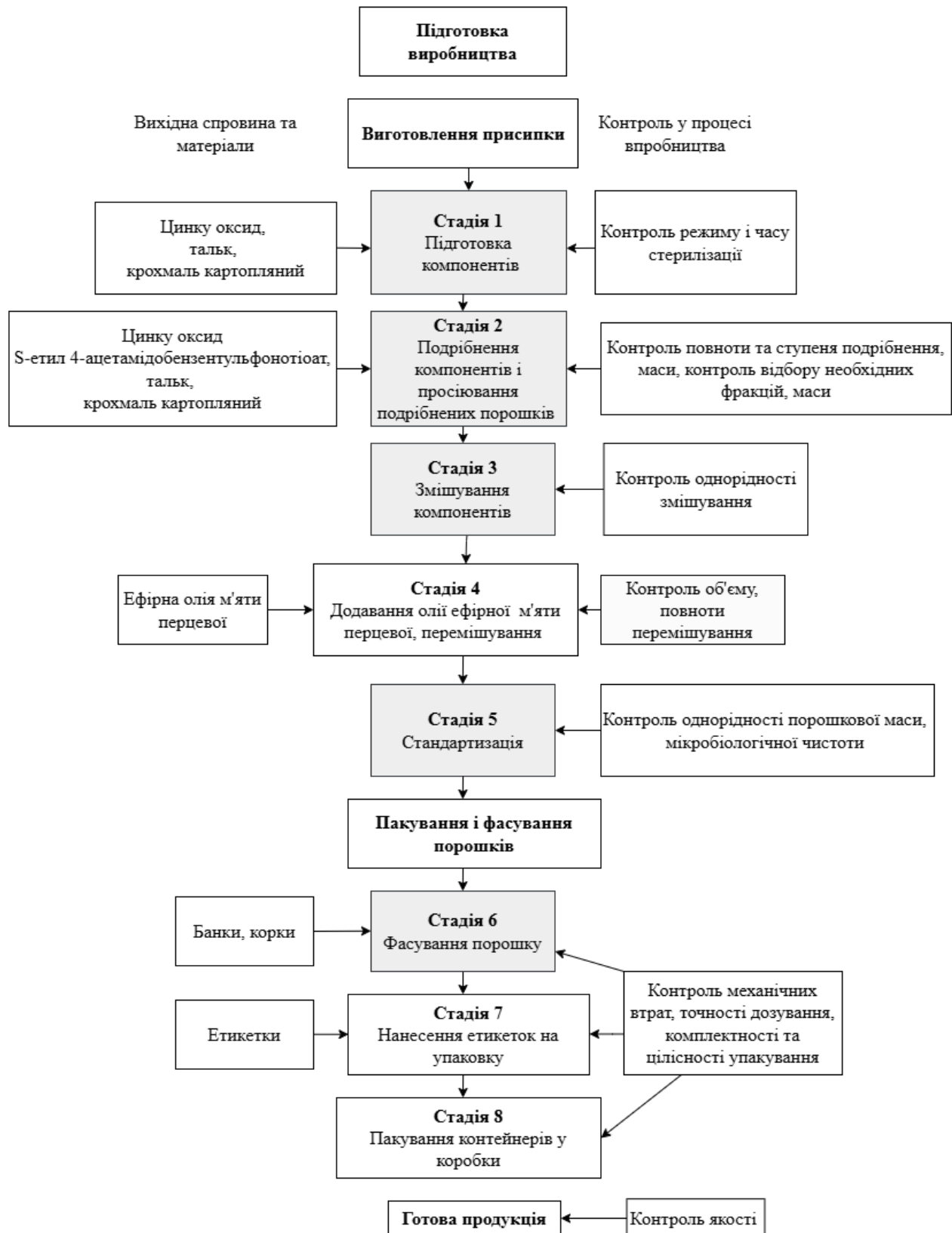


Рис. 4.4. Принципова блок - схема виробництва порошка нашкірного
Примітки: сірим кольором позначені критичні стадії та критичні контролю в процесі виробництва.

4.4. Ідентифікація S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіату у порошку нашкірному

4.4.1. Ідентифікація S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіату у порошку нашкірному ІЧ-спектроскопією

На рисунку 4.5 представлено інфрачервоні спектри поглинання двох зразків порошків: контрольного зразка (№1), що не містить основного діючого компонента, S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіату, та зразка з оптимальним складом, визначеним за результатами мікробіологічних досліджень, що містить зазначений діючий компонент.

Аналізуючи дані двох спектрів, можна спостерегти основні смуги поглинання з високою інтенсивністю, які відповідають валентним коливанням силікатів Si-O в тальку: широка смуга при 992 см^{-1} і смуга при 668 см^{-1} . Смуга з піком при 3675 см^{-1} є характеристичною для обертону в ZnO, який міститься у складі присипки у досить великій кількості (10%).

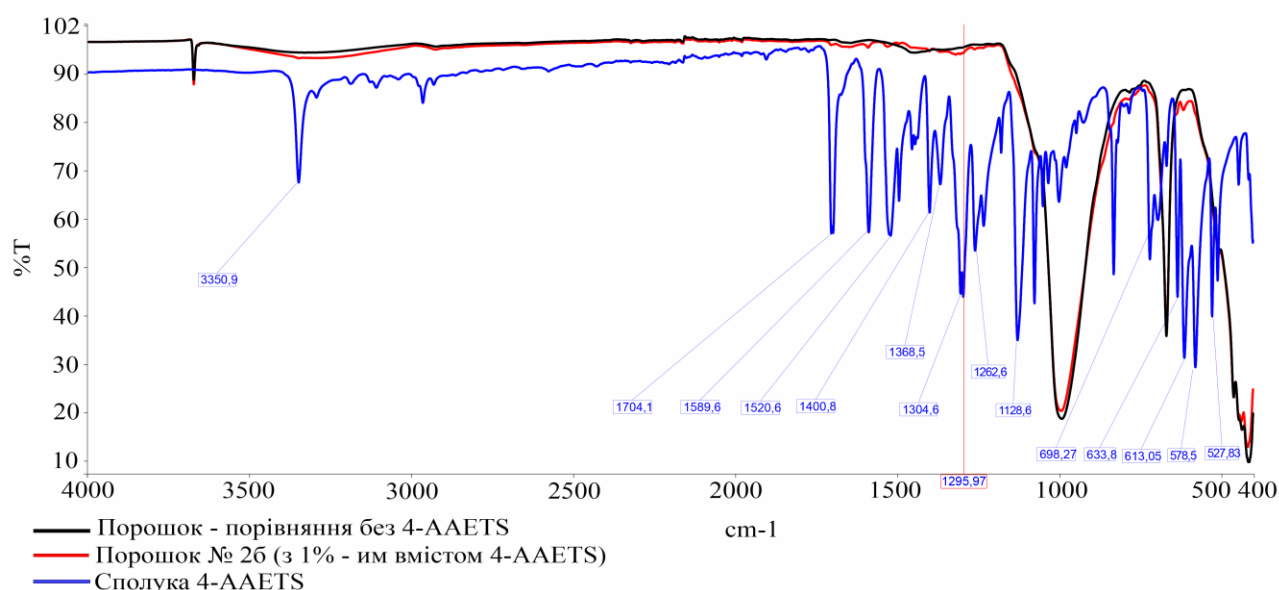


Рис. 4.5. ІЧ-спектри порошків (загальний вигляд)

На фоні цих поглинань є незначні смуги коливань, що відповідають спектру S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіату. Так, зокрема на ІЧ-спектрі готової присипки видно сигнали, які належать до валентних коливань карбонільної групи $\text{C}=\text{O}$ діючого компонента при 1705 см^{-1} ; групи $\text{C}-\underline{\text{NH}}-\text{C}=\text{O}$ із максимумом при 1530 см^{-1} ; сигналу при 1590 см^{-1} , яка відповідає коливанням $\text{C}=\text{C}$ ароматичного кільця 4-ААЕТС.

У спектрах 4-AAETS та присипки на його основі (зразок №2) відзначається збіг смуг поглинання алкільних груп. Зокрема, спостерігається ідентичність смуг поглинання деформаційних коливань CH_3 -групи (1401 cm^{-1}) та CH_2 -групи (1367 cm^{-1}).

Цікаво, що асиметричні і симетричні коливання сульфогрупи $\text{C-SO}_2\text{-S-C}$, притаманні для 4-AAETS, які не проявилися на спектрі у мазі на поліетиленгліколевій основі (навед. у розділі 5), проявилися у готовому порошку з 4-AAETS при 1319 cm^{-1} повною мірою.

Характеристичний сигнал з максимум при 1127 cm^{-1} , що також відповідає коливанням $\text{SO}_2\text{-S}$ групи, на жаль, перекрився великою смугою поглинання, яка відповідає валентним коливанням силікатів тальку (з максимумом при 992 cm^{-1}).

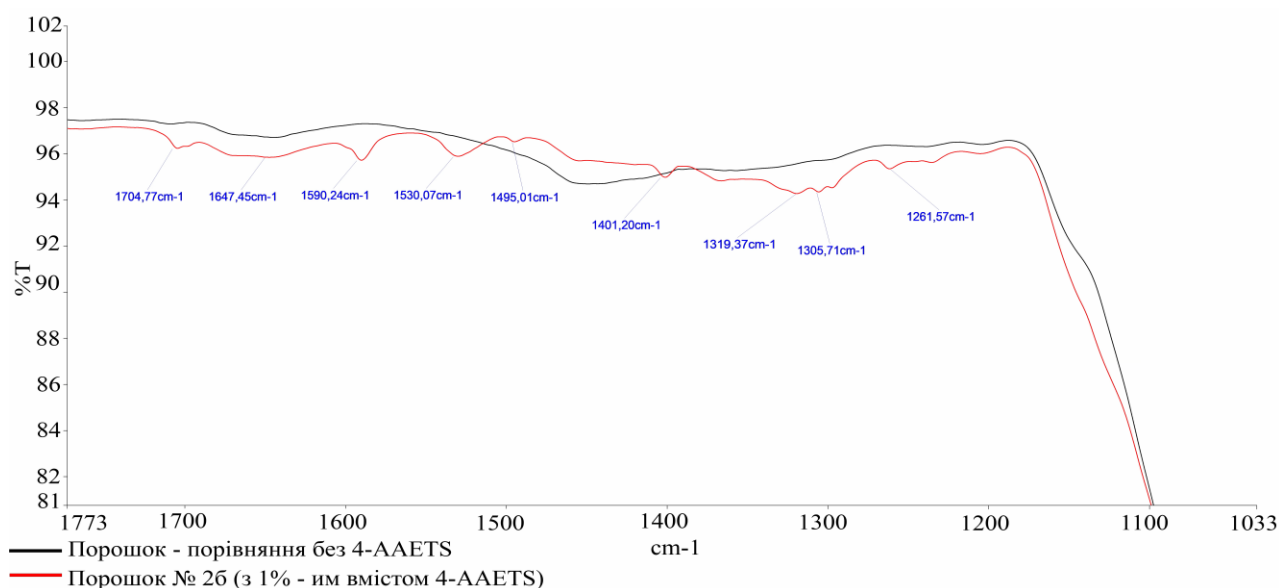


Рис. 4.6. ІЧ-спектри порошків у діапазоні $1773\text{-}1033 \text{ cm}^{-1}$

Окрім того, спектральні дані ділянки «відбитків пальців» (рис. 4.7), діапазоні чітко індивідуальному для кожної конкретної органічної речовини, свідчать про співпадіння сигналів, які відповідають за деформаційні коливання ароматичних та алкільних C-H груп, з максимумами поглинання при 633 і $615,63 \text{ cm}^{-1}$, із коливаннями S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату.

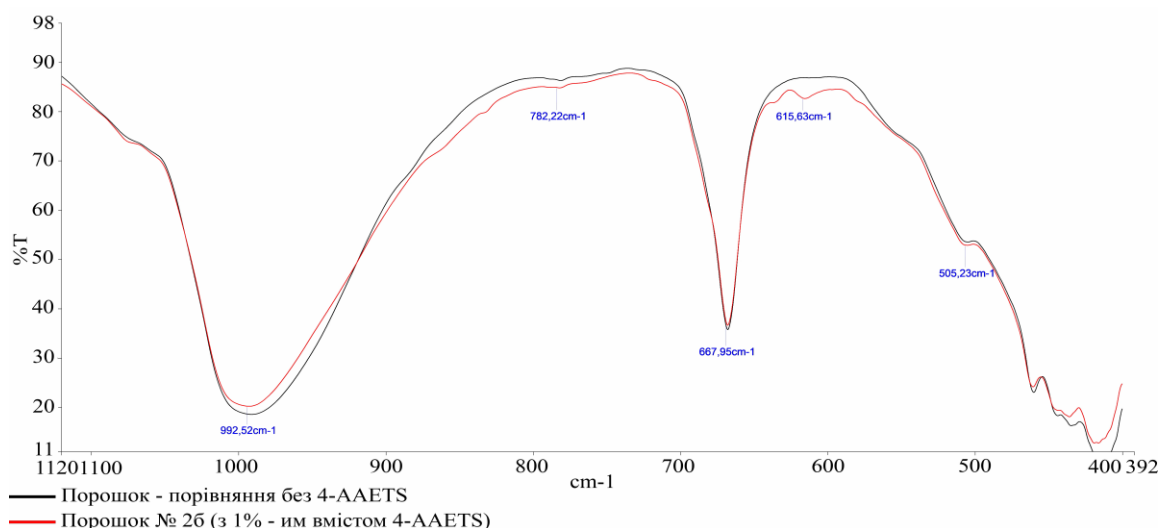


Рис. 4.7. ІЧ-спектри порошків у діапазоні 1120-400 cm^{-1}

4.4.2. Ідентифікація S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату у порошку рентгенофазним аналізом

Відомо, що кожна кристалічна речовина має унікальну дифракційну картину (дифрактограму), яка залежить від її атомної структури та розташування атомів у кристалічній ґратці і є своєрідним "відбитком пальця" сполуки. Можна порівняти дифрактограму невідомої речовини з базами даних дифрактограм відомих сполук і точно ідентифікувати її. Окрім того, за аналізом дифрактограм виявляють наявність кристалічних домішок у зразку.

Рентгенографія є потужним методом для визначення фазового складу багатокомпонентних сумішей. Кожна кристалічна фаза у суміші дає свою характерну дифракційну картину, що дозволяє ідентифікувати присутні у ній фази та навіть кількісно оцінити їх вміст.

Зважаючи на це, проведено рентгенофазний аналіз S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату (рис. 4.8), як індивідуальної сполуки, так і у складі порошків з різним її вмістом при однакових умовах, а також у порівнянні їх з порошком без діючого компонента.

Відомо, що піки кристалів органічних сполук, у порівнянні з неорганічними, мають нижчу інтенсивність на дифрактограмах. У даному випадку піки S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату будуть перекриватися більш інтенсивними смугами неорганічних кристалів тальку і цинку оксиду,

тому було проведено рентгенофазовий аналіз всіх індивідуальних речовин, що входять до складу порошку нашкірного. Результати досліджень наведені на рис. 4.8.

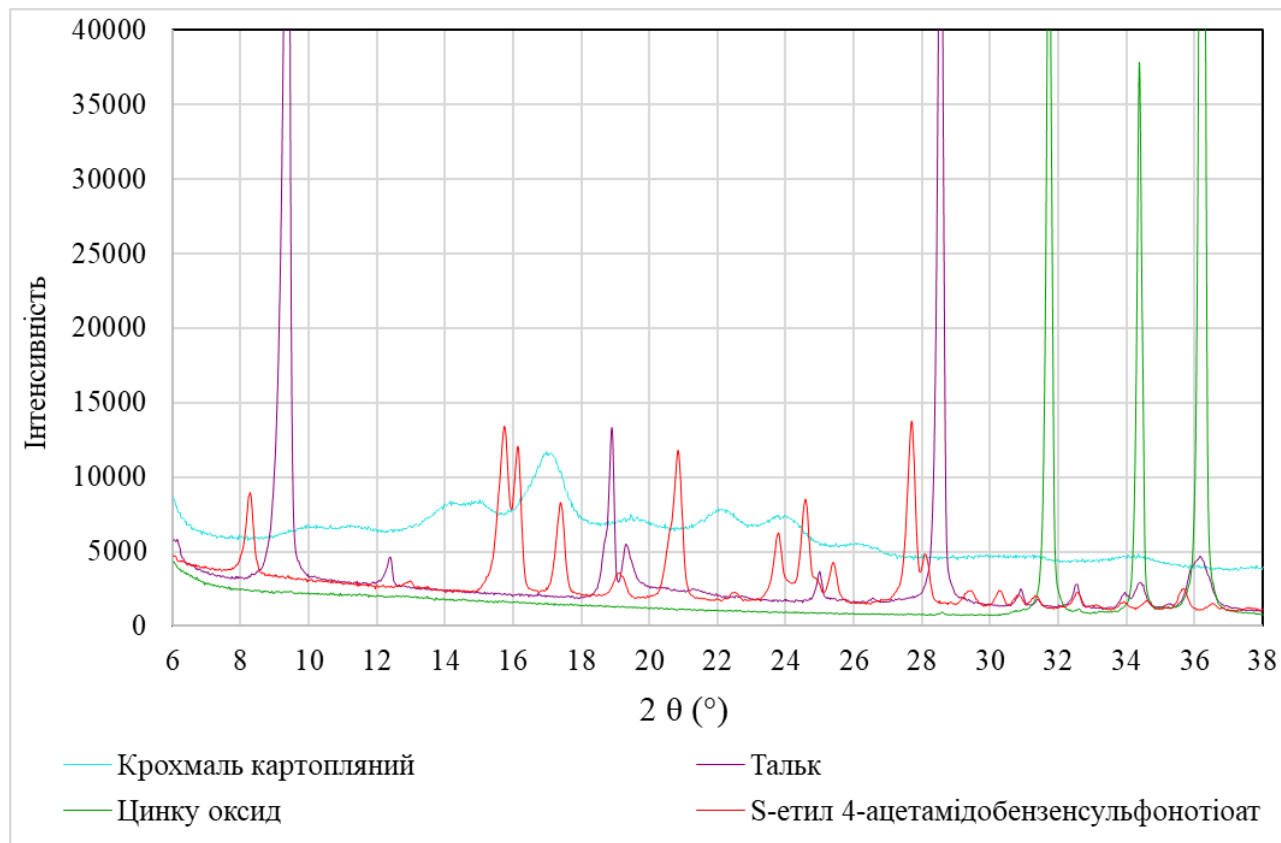


Рис. 4.8. Результати рентгенофазового аналізу індивідуальних речовин, що входять до складу порошку нашкірного

На дифрактограмі S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату спостерігається 11 характеристичних піків кристалічної сполуки, яка проявляє фунгібактерицидну дію при: $7,76^\circ$; $15,74^\circ$; $16,14^\circ$; $17,4^\circ$; $19,16^\circ$; $20,84^\circ$; $23,78^\circ$; $24,58^\circ$; $25,4^\circ$; $27,7^\circ$; $28,08^\circ$.

З метою перевірки можливості проведення якісного визначення 4-AAETS у складі лікарської форми порошка нашкірного було виготовлено 3 присипки з різним масовим вмістом (1%, 5%, 10%) S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату, а також референтного порошку без нього. Результати подано у вигляді 4 дифрактограм на рис. 4.9.

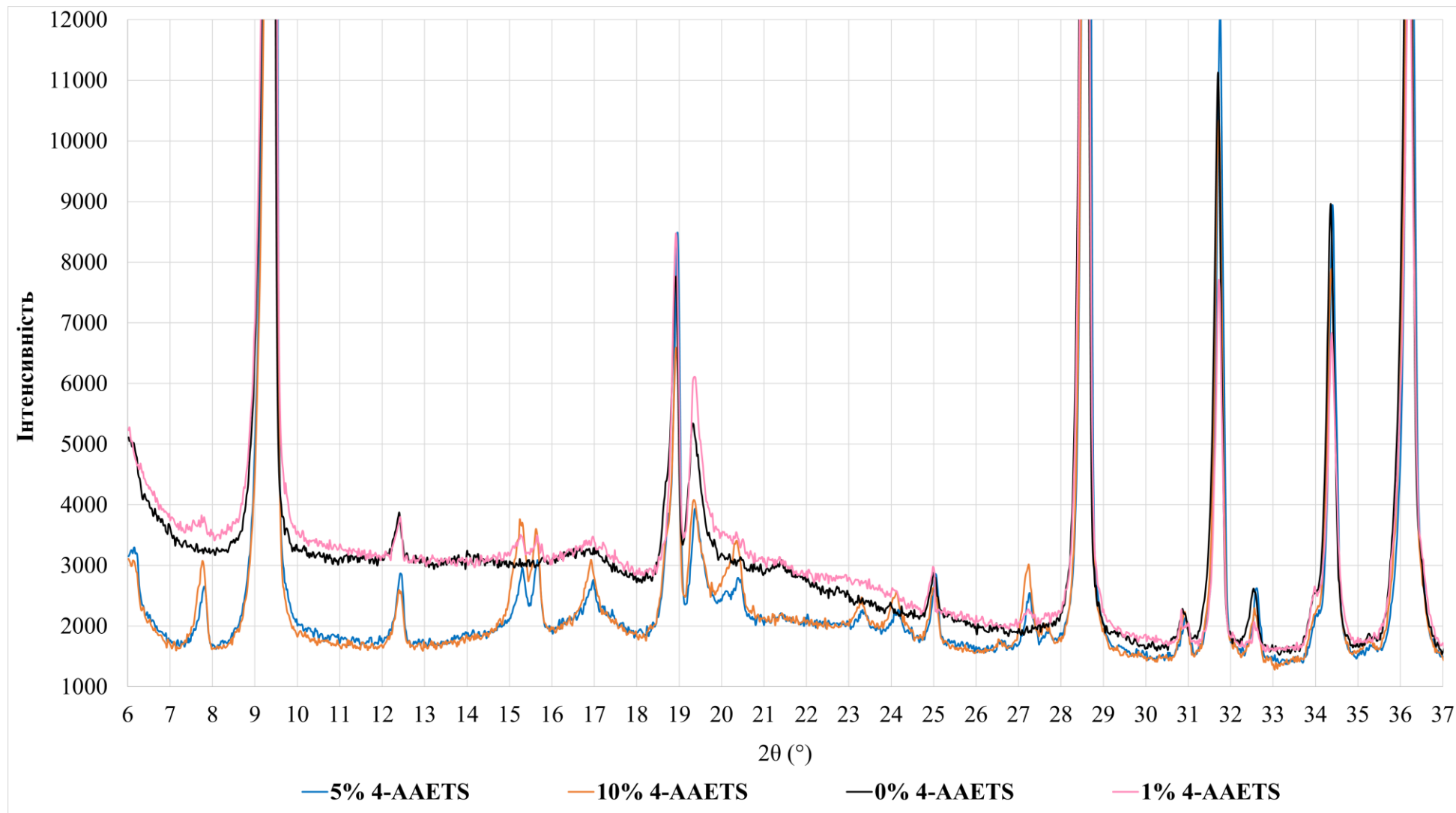


Рис. 4.9. Дифрактограми порошків з різною концентрацією S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіату

З дифрактограми видно, що порошки, які містять у складі 4-ААЕТС (1%, 5%, 10%) однозначно відрізняються характеристичними піками 4-ААЕТС від порошка-порівняння без діючого компонента. Щоправда з деякими нюансами: у готових формах не прослідковується пік при $25,4^\circ$, що пояснюється низькою його інтенсивністю навіть на дифрактограмі індивідуальної сірковмісної сполуки.

У присипці зі значним 10% вмістом 4-ААЕТС ідентифікуються усі десять характеристичних дифракційних рефлексів даної сполуки. Однак, інтенсивність рефлексу при значенні $2\theta = 19,76^\circ$ є низькою, наближаючись до рівня фонового сигналу, у зразках з нижчою концентрацією 4-ААЕТС рефлекс є нерозрізняваним.

У присипці з 1%-ою концентрацією сполуки зареєстровані 8 характеристичних піків S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату при: $7,76^\circ$; $15,3^\circ$; $15,62^\circ$; $16,92^\circ$; $20,36^\circ$; $24,12^\circ$; $27,24^\circ$ і $27,72^\circ$. Незважаючи на низьку інтенсивність зареєстрованих дифракційних піків, їхнє положення корелює з рефлексами, характерними для цільової сполуки. Отримані результати рентгенофазового аналізу підтверджують придатність методу, як вторинного інструменту щодо інфрачервоної спектроскопії для ідентифікації S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату у складі порошку нашкірного.

Висновки до розділу 3:

1) Доведено перспективність застосування S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату, як біологічно активного інгредієнта у складі присипки у концентрації 1%. Обґрунтовано склад порошка з S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоатом, до складу якого обрано мінеральні речовини - цинку оксид і тальк, які забезпечують добре адсорбування жирів, та органічну речовину – крохмаль для адсорбування води. Мікробіологічна чистота порошка обраного складу як у день виготовлення, так і після 6-місячного зберігання залишається на прийнятному рівні та повністю відповідає вимогам ДФУ.

2) Розроблено технологію на виготовлення порошка нашкірного з S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоатом в умовах виробничих аптек відповідно до вимог сучасних нормативних документів.

3) Опрацьовано технологічну блок-схему виробництва порошка нашкірного з S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоатом в промислових умовах.

4) Запропоновано проведення ідентифікації S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату у складі порошку методом ІЧ-спектроскопії і рентгенофазним аналізом.

РОЗДІЛ 5

ОБГРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ МАЗІ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГНІЙНИХ РАН

5.1. Обґрунтування складу мазі з S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоатом

5.1.1. Обґрунтування вибору лікарської форми і загальної концепції дослідження

Одним із пріоритетних напрямів сучасної фармації є створення нових та вдосконалення існуючих лікарських засобів для відновлення пошкоджених тканин, порушених внаслідок травматичних ушкоджень чи запальних процесів, які супроводжуються комплексом системних і місцевих біохімічних змін організму, відомих як раневий процес [224-227]. Раневий процес може мати гострий (хірургічний, травматичний, опіковий) [228-230] і хронічний характер (виразки діабетичної стопи, трофічні виразки і травми тиску (пролежні)) [231-234].

Пришвидщення загоєння ран є важливими питаннями у хірургії, комбустіології, дерматології, а їх локальне лікування спрямоване на обмеження поширення гнійно-запального процесу, послаблення вірулентності патогенної мікрофлори, стимулювання росту грануляційної тканини, а також прискорення епітелізації рани [224, 225, 235]. Присутність в рані пошкоджених тканин, сторонніх тіл, гематом може продовжити процес загоєння рани [236].

Станом на сьогодні у терапії ранового процесу широко використовуються такі лікарські форми, як: аерозолі, розчини, настойки, олії, піни, мазі, гелі, креми, пасти [216]. Незважаючи на широкий асортимент топічних антимікробних препаратів на фармацевтичному ринку України, потреба у розробці нових ефективних засобів для лікування гнійно-запальних захворювань залишається актуальною, зокрема через виникнення антибіотикорезистентності [236-239].

«Мікробний пейзаж» гнійної рани змінюється кожне десятиліття з початку ери застосування антибіотиків [240]. Видовий склад збудників раневої інфекції включає в себе бактерії - представники списку «ESKAPE» (*S. aureus*, *K.*

pneumoniae, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*), виділених ВООЗ із врахуванням рівня стійкості до антибіотиків і їх летальності [241-243].

Шкіра людини не є стерильним органом: на її поверхні проживає коменсальна мікробіота, яка допомагає підтримувати функцію інтактного шкірного бар'єру в гомеостазі [244]. На поверхні шкіри також знаходяться умовно-патогенні бактерії, які здатні викликати опортуністичні захворювання [245]. З іншого боку, колонізація шкіри коменсалами може сприяти швидшому загоєнню ран через їх конкурентні відносини з агресивнішими патогенами [244, 246, 247]. Видовий склад мікроорганізмів у рані підлягає своєрідному біологічному відбору, внаслідок чого виживають тільки ті, які можуть рости і розвиватися у рановому дендриті [244, 245].

Наявність у рані грибкової інфекції призводить до вищої імовірності ускладнень і продовження тривалості терапії [244, 248-251]. Встановлено, що присутність інвазивних грибків (представників різних порядків мікроскопічних грибів, зокрема *Mucorales*, *Eurotiales* (*Aspergillus*) та *Hypocreales* (*Fusarium*)) значно сповільнює закриття рани в порівнянні з ранами без грибкової інфекції з подібною картиною ушкодження [248-251]. Таким чином, при супутній грибковій інфекції для ефективного лікування призначається додаткове лікування протигрибковими препаратами [248].

Як зазначено вище, для лікування ран використовують велике різноманіття ЛФ, але чільне місце серед них посідають м'які лікарські засоби (МЛЗ) у формі мазей, кремів, гелів, паст [224].

Мазі є гомо- чи гетерогенними дисперсними системами для зовнішнього застосування, дієвість і безпечність яких зумовлюється властивостями і складом основи-носія, розміром частинок, обґрунтованістю підбору допоміжних речовин, технологією виробництва, ефективністю використаних консервантів для зберігання ЛФ [252].

З точки зору технології ліків мазь можна розглядати як фармацевтичну систему, у якій мазева основа є дисперсійним середовищем із рівномірно розподіленою дисперсною фазою АФІ; при необхідності додають поверхнево-

активні речовини (ПАР), консерванти, стабілізатори та інші допоміжні речовини (ДР) [235]. Взаємозв'язок і взаємообумовленість між АФІ та основою визначають не лише тип дисперсної системи (гомо- чи гетеро-), а й реологічні властивості і стабільність МЛФ, повноту і швидкість вивільнення, всмоктування АФІ [235, 253, 254].

Перевагами мазей є простота і безпечність використання, прямий контакт з ураженою шкірою, можливість поєднання активних компонентів, різних за агрегатним станом і спрямованості дії, стабільність ЛФ та тривала дія на ураженій ділянці. Дія мазей є тривалішою і вони виконують роль своєрідної захисної плівки від мікробів ззовні [255]. Залежно від складу мазі дана ЛФ може виконувати різні терапевтичні функції: антимікробну, захисну, осмотичну, репаративну, знеболюючу [235, 256]. Ефективне лікування ран вимагає раціонального індивідуального підходу, що враховує стан раневої поверхні, динаміку ранового процесу, а отже його фази [257 - 259].

Згідно класифікації фаз ранового процесу (РП) за Даценком В.Б. виділяють 3 послідовні етапи РП, кожен з яких вимагає від ЛФ відповідних властивостей із виконанням різних функцій [260].

Перша фаза, фаза гнійно-некротичного запалення, характеризується присутністю гнійного ексудату і некротичними тканинами у рані, набряклими інфільтрованими краями рани, найбільшим мікробним навантаженням у рані і навколораневих ділянках, запальними явищами [235, 260, 261]. У зв'язку з цим, у першій фазі РП мазь повинна забезпечувати сильну дегідратуючу дію, проявляти місцевоанестезуючу дію, одночасно пригнічуючи ріст і розвиток мікробних патогенів, сприяти видаленню мертвих тканин. Також препарат повинен місцево інгібувати розвиток запалення в рані та прилеглих тканинах [235].

Друга фаза загоєння рани, фаза грануляції, супроводжується очищенням ранового ложа від некротичних мас та подальшим формуванням грануляційної тканини [260, 261]. З метою запобігання зневодненню грануляційної тканини слід використовувати ЛФ із помірною осмотичною активністю. Препарат повинен мати протимікробну дію для попередження вторинного нагноєння [235, 262].

У третій фазі епітелізації відбувається епітелізація раневої поверхні і реорганізація рубця [260]. Лікування ран у третій фазі ранового процесу здійснюється за принципами, які багато в чому збігаються з принципами лікування у другій фазі РП, але вимагає низької осмотичної активності ЛФ [235]. У другій та третій фазах ранового процесу доцільним є використання м'яких лікарських засобів, здатних стимулювати репаративні механізми та створювати оптимальні умови для відновлення ушкоджених тканин [235, 261].

Таким чином, усі описані фази РП потребують наявності антимікробного компонента, введеного у різні основи [262].

5.1.2. Обґрунтування вибору концентрації S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату у мазі

З метою перевірки чутливості ряду мікроорганізмів до S-етил 4-ацетамідобензентіосульфотіоату і вибору орієнтовної концентрації мазі для лікування ран були проведені попередні дослідження антимікробної дії поліетиленгліколевих розчинів даної сполуки різної концентрації. Результати дослідження бактерицидної і фунгіцидної дії потенційної БАР, цікавої для фармації, естеру тіосульфокислоти, 4-AAETS, представлена у табл. 5.1- 5.3.

Таблиця 5.1

Фунгібактерицидна дія S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату

№	К-я 4- AAETS, %	Діаметр зон пригнічення росту мікроорганізмів, мм				
		<i>E.coli</i> 67	<i>S.aureus</i> 209P	<i>M.luteum</i> ВКМ В-868	<i>C.tenuis</i> ВКМ Y-70	<i>A.niger</i> ВКМ F-1119
1	0,025	0	0	0	0	0
2	0,05	0	0	< 10	12,0	< 10
3	0,1	< 10	≤ 10	≤ 10	12,0	≤ 10
4	0,15	< 10	≤ 10	≤ 10	12,5	≤ 10
5	0,2	< 10	≤ 10	12,0	18,33	≤ 10
6	0,25	11,0	≤ 10	15,5	22,5	13,0
7	0,5	14,5	12,5	19,0	25,0	15,0
8	0,75	15,0	12,66	17,0	25,0	15,0
9	1,0	16,33	16,66	22,0	28,0	18,0
10	1,25	16,33	22,66	22,0	29,0	18,33
11	1,5	16,66	22,66	22,0	30,0	18,33
12	2,0	17,0	22,66	22,33	28,33	18,33
13	2,5	17,0	22,66	22,0	28,0	19,0
14	ПЕГ- 400	0	0	0	0	0

При підвищенні концентрації потенційної діючої речовини встановлено послідовне однозначне збільшення фунгіцидної і бактерицидної дій поліетиленгліколевого розчину (ПЕГ – 400) тіосульфату 4-ААЕТS від 0,05% до 2,5% (табл. 5.1). Результати свідчать про відсутність дії 0,025%-го розчину на жоден із зазначених мікроорганізмів. Розчини 0,05% – 0,2% демонструють здебільшого слабкі антимікробні властивості. Таким чином, можна виключити ці концентрації з подальших досліджень. У концентрації від 0,5% до 2,0% відбувається значне покрокове збільшення активності. Підвищення концентрації від 2,0% до 2,5% показало незначне покращення активності.

Таблиця 5.2

Показники МІК і МБК S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату методом серійних розведень

№ п/п	Назва сполуки	Культури бактерій					
		<i>Escherichia coli</i> 67		<i>Staphylococcus aureus</i> 209P		<i>Mycobacterium luteum</i> ВКМ В-868	
		МІК, мкг/мл	МБК, мкг/мл	МІК, мкг/мл	МБК, мкг/мл	МІК, мкг/мл	МБК, мкг/мл
1.	4-ААЕТS (1%)	125,0	250,0	7,8	15,6	3,9	7,8
2.	Розчинник-контроль (ПЕГ-400)	+	+	+	+	+	+

Примітка: + — колонізація тест-культурою

Таблиця 5.3

Показники МІК і МФК S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату методом серійних розведень

№ п/п	Назва сполуки	Культури грибів			
		<i>Candida tenuis</i> ВКМ Y-70		<i>Aspergillus niger</i> ВКМ F-1119	
		МІК, мкг/мл	МФК, мкг/мл	МІК, мкг/мл	МФК, мкг/мл
1.	4-ААЕТS (1%)	7,8	15,6	62,5	125,0
2.	Розчинник-контроль (ПЕГ-400)	+	+	+	+

Примітка: + — колонізація тест-культурою

S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоат проявив антимікробну активність щодо п'яти досліджуваних патогенів, зокрема аеробної *Mycobacterium luteum*, а також інших мікроорганізмів.

Оскільки етиловий естер 4-ацетиламінобензентіосульфокислоти добре розчиняється у ПЕГ-400 (1:15 у масовому співвідношенні) і обмежено розчиняється у воді, було прийнято рішення ввести речовину до складу мазі у вигляді макроголового розчину. Роль мазевої основи у всіх зразках виконували макроголи 400 і 1500 у співвідношенні 8:2 (табл. 5.4).

Таблиця 5.4

**Результати досліджень антимікробної активності мазей
із різним вмістом 4-AAETS**

№	К-ія 4-AAETS, %	Діаметр зони затримки росту мікроорганізму, мм				
		<i>E.coli</i> 67	<i>S.aureus</i> 209P	<i>M.luteum</i> ВКМ В-868	<i>C.tenuis</i> ВКМ Y-70	<i>A.niger</i> ВКМ F-1119
1	0,25	14,0	14,0	23,4	23,4	19,0
2	0,5	16,0	20,7	17,7	27,0	22,7
3	1,0	23,4	20,4	31,0	34,7	24,0
4	1,5	25,7	23,7	34,7	38,7	25,0
5	2,0	30,0	33,4	≥ 45,0	42,0	25,0
6	0	0	0	0	0	0

Згідно табл. 5.4 видно, що найкращі результати показав зразок № 5 із вмістом БАР 2 %, що доводить доцільність подальших досліджень з такою концентрацією біологічно активної речовини. Обраною умовною назвою мазі складу № 5 для подальших досліджень є «Часнофор».

З метою окреслення перспективності подальших досліджень по створенню мазі із S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоатом були проведені додаткові дослідження із порівняльного вивчення активності антибактеріальної і протигрибкової активності МЛЗ, призначених для лікування гнійних ран в першій фазі РП, методом дифузії в агар («колодязів»), результати яких наведені у табл. 5.5. Як мазі-порівняння були використані популярні МЛФ на макроголових основах: «Інфларакс» (ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я»), «Левомеколь» (ПрАТ Фармацевтична фабрика «Віола»),

«Офлокаїн» (ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»), «Фастин» (АТ «Лубнифарм»), «Метролавін» (ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка»).

Таблиця 5.5

Результати порівняльного дослідження антимікробної активності мазей

№	Торгова назва мазі	Антимікробний компонент, %	Діаметр зони затримки росту мікроорганізму, мм				
			<i>E.coli</i> 67	<i>S.aureus</i> 209P	<i>M.luteum</i> ВКМ В-868	<i>C.tenuis</i> ВКМ Y-70	<i>A.niger</i> ВКМ F-1119
1	Метролавін	Метронідазол 2,0 Левоміцетин 1,0	≥ 45	36	45	0	11
2	Інфларакс	Амікацин 0,5	26	26	40	35	17
3	Левомеколь	Левоміцетин 0,75 Метилурацил 4,0	≥ 45	38	45	0	≤ 10
4	Офлокаїн	Офлоксацин 0,1	42	42	40	0	12
5	Фастин	Фурацилін 2,0 Синтоміцин 1,6	≥ 45	≥ 45	38	32	21
6	Мірамістин	Мірамістин 0,5	20	15	22	22	17
7	Часнофор	4-ААЕТS 2,0	30	33	≥ 45	42	25

Згідно отриманих даних референтна мазь «Інфларакс» показала найнижчу антимікробну активність щодо усіх досліджених мікроорганізмів. Мазь «Левомеколь», «Метролавін» і мазь «Офлокаїн», незважаючи на високу антибактеріальну активність, продемонстрували відсутній (*C.tenuis*) чи низький (*A.niger*) вплив на грибкові патогени. Мазь-порівняння «Фастин» продемонструвала найкращу дію на бактеріальні штами з-поміж усіх зразків і відносно виражену дію на грибкові мікроорганізми, дещо нижчу за створену мазь із 4-ААЕТS.

До того ж слід зауважити, що мазі «Левомеколь», «Метролавін» і «Фастин» є комбінованими препаратами і містять по 2 діючі антимікробні речовини у своєму складі з більшою сумарною масовою концентрацією АФІ (4,75%, 3% і 3,6% відповідно), аніж мазь «Часнофор». Мазь із офлоксацином, незважаючи на потужну бактерицидну дію, є термолабільною, тому вимагає

особливих умов зберігання ($\leq 15^{\circ}\text{C}$). Мазь «Метролавін» має зберігатися при температурі від 2 до 8 $^{\circ}\text{C}$.

5.1.3. Вибір типу та складу маzewої основи із S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоатом

Наступним логічним кроком розробки мазі є підбір основи-формотвору. Раціональний вибір основи є критичним фактором при розробці м'яких лікарських форм, оскільки саме основа визначає фізико-хімічні, реологічні властивості препарату та його терапевтичну ефективність [235, 263-266]. В усіх досліджуваних зразках (табл.5.6) вміст діючого компонента становив 2 %.

Гідрофобні основи не є оптимальними для розробки мазей для загоєння ран на різних стадіях ранового процесу, тому не використовувалися у дослідженнях. Ці основи не мають достатньої осмотичної активності, отже перешкоджають поглинанню ранового ексудату маззю і схильні до створення оклюзійного середовища в місці нанесення, яке часто називають «парниковим ефектом», погано змиваються водою. Жирна плівка гідрофобної основи покриває рану і не забезпечує належного вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів.

Як уже підкреслювалося раніше, у першій фазі РП мазь має забезпечити активний дренаж рани завдяки своїм осмотичним властивостям.

Давтян Л.Л. запропонувала умовний поділ осмотичної активності МЛЗ на три категорії: мала — до 83 %, середня — до 193 %, та виражена — понад 240 % [256, 235].

Мазі на поліетиленгліколевих основах беззаперечно підходять для терапії ран у першій фазі РП через виражену осмотичну активність ($> 250\%$). Окрім того, вони не є середовищем для розвитку мікроорганізмів. Для уникнення пересушування рани і «м'якшої» дії можна коригувати осмотичну активність мазі шляхом додавання гідрофільних неводних розчинників з меншою осмотичною активністю, таких як пропіленгліколь, допоміжної речовини, яка може проникати крізь біологічні мембрани і зв'язувати внутрішньоклітинну воду [267, 235].

В аптечній практиці часто для виготовлення мазей з антибіотиками використовують вазелін-ланолінові основи, тому було вирішено перевірити емпірично активність зразків на дифільній основі (№ VIII, IX, X, XI, XII).

Додавання рослинних олій, гідрофобних компонентів, зокрема рицинової, до складу мазей на макроглових основах дозволяє не лише регулювати їх гіперосмотичність, але й в невеликій мірі сприяє репаративним процесам та зменшенню запалення [235]. Згідно із результатами досліджень іноземних авторів рицинова олія має також деякі антимікробні властивості [268, 269, 270].

Аналізуючи табл. 5.7, зразки з додаванням рицинової (1,5% - XIII, XIV), (3%-XV), (5 % - V, VI) і обліпихової олій (5% -VII) показали схожу антимікробну активність, як і безолійна (I) основа макроглов. Додавання 10 % (II), 20 % (III) і 30% (IV) пропіленгліколю також не викликало зниження активності зразків.

Проведені мікробіологічні дослідження зразків мазей показують однозначно вищу протимікробну дію гідрофільних мазей на ПЕГ-ових основах, аніж на дифільних вазелін-ланолінових. З-поміж останніх зразки із співвідношенням вазеліну і ланоліну 8:2 (VIII) незначно поступаються співвідношенню 6:4 (IX) при розтиранні діючої речовини з вазеліновою олією. Крім того, мазі у яких естер розтирався із полімером-розчинником (XI і XII) мають значно вищу протигрибкову активність щодо *C.tenuis* і *A.niger* і дещо вищу антибактеріальну активність порівняно із зразками з класичною вазеліновою олією (VIII і IX). Особливий вплив основи відзначився на протигрибкову дію щодо *A.niger*.

Вазелін має негативний вплив на здоров'я шкіри шляхом закупорювання пор, порушуючи нормальну функцію потових і сальних залоз [271]. Ланолін же відомий своєю алергізуючою дією і комедогенним характером [272, 273]. Таким чином, вазелін-ланолінові основи були визнані непридатними для подальшого дослідження і були виключені через низьку протимікробну дію і ряд зазначених недоліків.

Таблиця 5.6

Склад досліджуваних мазевих основ із 4-AAETS

№	Компоненти мазевих основ	Масова частка (с-ня)	Тип маzewої основи
I(Ч)	ПЕГ-400	78,4%, 19,6% (ПЕГ-400:ПЕГ-1500, як 8:2)	Гідрофільна
	ПЕГ-1500		
II	ПЕГ-400	68,6 %, 19,6%, 9,8% (ПЕГ-400:ПЕГ-1500, ПГ, як 7:2:1)	Гідрофільна
	ПЕГ-1500		
III	Пропіленгліколь	58,8%, 19,6%, 19,6% (ПЕГ-400:ПЕГ-1500, ПГ, як 6:2:2)	Гідрофільна
	ПЕГ-400		
	ПЕГ-1500		
IV	Пропіленгліколь	49%, 19,6%, 29,4% (ПЕГ-400:ПЕГ-1500, ПГ, як 5:2:3)	Гідрофільна
	ПЕГ-400		
	ПЕГ-1500		
V	ПЕГ-400	73,6%, 18,4%, 5%, 1% (ПЕГ-400:ПЕГ-1500, як 8:2)	Дифільна
	ПЕГ-1500		
	Рицинова олія”		
	Твін-80		
VI	ПЕГ-400	73,6%, 18,4%, 5%, 1% (ПЕГ-400:ПЕГ-1500, як 8:2)	Дифільна
	ПЕГ-1500		
	Рицинова олія’		
	Твін-80		
VII	ПЕГ-400	73,6%, 18,4%, 5%, 5%, 1% (ПЕГ-400 : ПЕГ-1500, як 8:2)	Дифільна
	Обліпихова олія’		
	Твін-80		
VIII	Вазелін	77,04%, 19,26%, 1,7% (ПЕГ-400 : ПЕГ-1500, як 8:2)	Дифільна
	Ланолін		
	Вазелінова олія		
IX	Вазелін	57,78%, 38,52%, 1,7% (Вазелін : ланолін, як 6:4)	Дифільна
	Ланолін		
	Вазелінова олія		
X	Вазелін	77,4 %, 19,3 %, 1,3% (Вазелін : ланолін, як 8:2)	Дифільна
	Ланолін		
	Гліцерин		
XI	Вазелін	77,69%, 19,41%, 0,9% (Вазелін : ланолін, як 8:2)	Дифільна
	Ланолін		
	ПЕГ-400		
XII	Вазелін	58,3%, 38,8%, 0,9% ((Вазелін : ланолін, як 6:4)	Дифільна
	Ланолін		
	ПЕГ-400		
XIII	ПЕГ-400	77,2%, 19,3%, 1,5% (ПЕГ-400 : ПЕГ-1500, як 8:2)	Дифільна
	ПЕГ-1500		
	Рицинова олія’		
XIV	ПЕГ-400	77,2%, 19,3%, 1,5% (ПЕГ-400 : ПЕГ-1500, як 8:2)	Дифільна
	ПЕГ-1500		
	Рицинова олія”		
XV	ПЕГ-400	77,12%, 19,28%, 3 %, 0,6% (ПЕГ-400 : ПЕГ-1500, як 8:2)	Дифільна
	ПЕГ-1500		
	Рицинова олія”		
	Твін-80		

Примітки: Ч – мазь під умовною назвою «Часнофор»; ’ – олія додана вкінці приготування мазі; ” – олія розтерта із діючим компонентом (4-AAETS)

Таблиця 5.7

Результати антимікробної дії мазей з 4-AAETS на різних основах

№	Концентрація 4-AAETS, %	Діаметр зон пригнічення росту мікроорганізмів, мм				
		<i>E.coli</i> 67	<i>S.aureus</i> 209P	<i>M.luteum</i> BKM B-868	<i>C.tenuis</i> BKM Y-70	<i>A.niger</i> BKM F-1119
I(Ч)	2	30	33	≥ 45	> 40	25
II	2	30	32	≥ 45	45	25
III	2	35	35	45	45	22
IV	2	30	29	≥ 45	42	25
V	2	32	32	≥ 45	42	22
VI	2	32	35	≥ 45	45	25
VII	2	33	33	≥ 45	45	25
VIII	2	12	12	14	0	0
IX	2	12	13	15	14	0
X	2	15	13	16	0	0
XI	2	18	17	19	30	8
XII	2	16	12	18	16	0
XIII	2	30	30	≥ 45	> 40	30
XIV	2	30	30	≥ 45	> 40	27
XV	2	30	30	≥ 45	> 40	27
K	0	0	0	0	0	0

Примітки: Ч – мазь під умовною назвою «Часнофор»

Дослідження на 5 музейних мікроорганізмах дозволили виключити мазі VIII, IX, X, XI, XII із подальших експериментів.

З метою встановлення термічної і колоїдної стабільності дифільних зразків мазей із високою активністю було виконано експерименти, результати яких наведені у таблиці 5.8 (згідно ДСТУ 4765:2007 «Креми косметичні»).

**Результати випробувань стабільності і органолептичної оцінки
зразків мазей**

№	ТС	КС	Органолептична характеристика
V	+	+	Однорідна мазь білого кольору, помірно жирна при намазуванні, з легким запахом часнику
VI	+	-	Однорідна мазь білого кольору, помірно жирна при намазуванні, з легким запахом часнику
VII	-	-	Однорідна мазь жовто-кремового кольору, помірно жирна при намазуванні, з легким запахом часнику
XIII	+	-	Однорідна мазь білого кольору, дещо жирна, з легким запахом часнику
XIV	+	+	Однорідна мазь білого кольору, дещо жирна, з легким запахом часнику
XV	+	+	Однорідна мазь білого кольору, дещо жирна, з легким запахом часнику

Примітки:

1. ТС — термостабільність; 2.КС - колоїдна стабільність; ** - запах повною мірою усувається додаванням ефірної олії м'яти перцевої.

Оскільки зразки VI, VII і XIII виявилися нестабільними і розшарувалися в ході випробувань, їх теж було виключено з подальших дослідів.

Керуючись хорошими результатами антимікробної активності мазей I, II, III, IV, V, XV із 4-AAETS, проведеними на музейних штамах, було вирішено провести додаткові дослідження на 21 клінічних штамах, виділених із рідин пацієнтів (табл. 5.9 і 5.10) з різних медичних установ України і Польщі. Як зразки для порівняння були використані мазь на макроголовій основі № К без діючих компонентів (зі співвідношення ПЕГ-400: ПЕГ 1500 8:2, відповідно), мазі «Інфларакс» та «Левомеколь».

Проаналізувавши дані таблиці 5.9, встановлено, що усі приготовлені мазі мали високу бактерицидну дію щодо резистентних штамів золотистого стафілококу, синьогнійної палички, клебсієл. Окрім того, мазі подіяли на клінічний штам *Serratia odorifera*. Хоча дана бактерія не є поширеним патогеном людини, були зареєстровані випадки сепсису у немовлят і людей старшого віку, асоційованих з нею [274]. Мазі з 2%-ним масовим вмістом S-етил-4-ацетамідобензентіосульфонату також проявили активність щодо *Raoultella ornithinolytica*, потенційно дедалі вірулентнішого патогену, який вражає пацієнтів із коморбідними захворюваннями груп ризику [275]. Окрім того, була встановлена дія зразків щодо бактерій кишківника людини: *Enterococcus spp.*, *Enterobacter hormaechei* та *Lactobacillus fermentum*.

Спостерігається тенденція до незначного зниження активності при заміні макроголової основи на 5% масову частку олії рицинової (мазь № V). Зразок № I продемонстрував дещо вищу ефективність порівняно з іншими досліджуваними зразками.

Таблиця 5.9

Результати антибактеріальної дії зразків мазей із 4-ААЕТS

№	Штами	Зразки мазей								
		I(Ч)	II	III	IV	V	XV	Ін	Л	К
		Діаметр зон пригнічення росту мікроорганізмів, мм								
Бактерії										
1	<i>P. aeruginosa</i> (MDR) ¹	41,5	41,6	41,1	41,6	39,2	нр	36,9	нр	0
2	<i>K. pneumoniae</i> (XDR, carbapenemase-positive) ¹	27,3	26,9	27,3	26,1	25,2	26,8	28,7	нр	(19)
3	<i>K. pneumoniae</i> (XDR, carbapenemase-positive) ²	30,3	31,2	31,0	30,2	27,5	нр	23,0	нр	0
4	<i>K. pneumoniae</i> (XDR) ³	18,5	18,2	18,5	15,7	17,1	17,1	нр	нр	0
5	<i>S. odorifera</i> (MDR)	26,9	27,0	26,8	нр	25,4	25,4	нр	18,6 (25,8)	0
6	<i>P. aeruginosa</i> (MDR) ²	13,3	14,2	16,7	нр	12,5	14,4	нр	21,7	0
7	<i>Enterococcus spp.</i> (non-MDR)	30,7	30,1	30,6	нр	29,1	30,6	нр	39,2	0
8	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 10145 ³	13,2	10*	10*	нр	10*	10*	нр	20,1 (29,7)	0
9	<i>K. pneumoniae</i> (XDR, carbapenemase-positive) ⁴	34,0	33,9	32,0	нр	30,6	30,5	нр	33,3	0
12	<i>R. ornithinolytica</i> (VIM-positive)	27,3	28,3	26,6	28,6	27,1	27,2	26,5	нр	9
13	<i>E. hormaechei</i> (VIM-positive)	27,9	25,8	27,9	26,6	24,2	25,1	27,3	нр	(9)
14	<i>S. aureus</i> , clinical biofilm-forming strain #b5 ¹	40,0	41,1	42,8	41,1	39,1	нр	32,6	нр	0
15	<i>S. aureus</i> , clinical biofilm-forming strain #b2 ²	34,3	31,7	32,8	32,8	31,7	30,0	25,2	нр	0
16	<i>L. fermentum</i> (prob)	43	43	41	нр	41	43	30,5	нр	0

Примітки: 1. Ін – мазь «Інфларакс»; 2. Л – мазь «Левомеколь»; 3. К – контроль (мазева основа);

4. нр – дослідження мазі не проводилися; 5. числа в дужках позначають статичну дію.

Таблиця 5.10

Результати антигрибкової дії зразків мазей із 4-AAETS

№	Штами	Зразки мазей						
		I (Ч)	II	III	V	XV	Ін	К
		Діаметр зон пригнічення росту мікроорганізмів, мм						
17	<i>C. albicans</i> , reference strain ATCC 885-653	35	37	35	37	38	30,7	0
18	<i>C. albicans</i> , clinical strain #85	40	39	38	37	39	31,8	0
19	<i>C. krusei</i> , clinical strain	43	43	43	40	43	31	0
20	<i>C. guilliermondii</i> , clinical strain	47	49	45	46	46	31,5	0
21	<i>A. niger</i> (гл.)	57	55	58	59	54	29,8	0
	<i>A. niger</i> (Сабуно)	41	нр	нр	нр	нр	нр	0

Примітки: 1. Ч – мазь «Часнофор»; 2. Ін – мазь «Інфларакс»; 3. Л – мазь «Левомеколь»; 4. К – контроль (мазева основа); 5. нр — дослідження не проводилися.

Згідно табл. 5.10 мазі з 4-AAETS показують високу протикандидозну активність щодо широко розповсюдженого патогена клінічного і музейного штама *C. albicans*, а також *C. krusei* і *C. guilliermondii*, які зустрічаються в Індії [276] і Європі [277], відповідно.

Мазі, призначені для нанесення на ранову поверхню, підлягають обов'язковому контролю мікробіологічної чистоти. Результати такого контролю для зразків мазі «Часнофор» (виготовленої безпосередньо перед дослідженням та після 6 місяців зберігання) наведено в табл. 5.11 і 5.12.

Таблиця 5.11

Встановлення числа колоній мікроорганізмів, що вирости в різних розведеннях досліджуваних зразків (n=3)

Зразок	Розведення	Середнє число колоній бактерій на чашці з МПА	Середнє число колоній грибів на чашці з СА
Мазь «Часнофор», виготовлена перед дослідженням	1:10	0,7	0,7
	1:100	0	0
	1:1000	0	0
Мазь «Часнофор» після 6 місяців зберігання	1:10	1,4	0,7
	1:100	0	0
	1:1000	0	0

Таблиця 5.12

**Результати визначення мікробіологічної чистоти дослідних зразків
(показники загального числа життєздатних аеробних мікроорганізмів)**

Зразок	Розведення	Число КУО бактерій / г зразка	Число КУО грибів / г зразка
Мазь «Часнофор», виготовлена перед дослідженням	1:10	35	35
Мазь «Часнофор» після 6 місяців зберігання	1:10	70	35

Мікробіологічна чистота гідрофільної мазі «Часнофор» обраного складу, як у день виготовлення, так і після 6 місяців зберігання, залишається на прийнятному рівні та повністю відповідає вимогам ДФУ.

5.1.4. Мікробіологічні дослідження мазей на основі S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату з рамноліпідами

Поверхнево-активні речовини є сполуками, які користуються великим попитом у нафтовій, сільськогосподарській, у секторі медицини і косметики, як миючі засоби [278-282]. Окрім того, численні джерела вказують на пришвидшення компостування харчових відходів під їх дією [283].

На сьогодні існує тенденція використання сурфактантів (ПАР) біологічного походження через низку переваг: низька токсичність, специфічність дії, структурна різноманітність та ефективність у суворих умовах навколишнього середовища. Більше того, використання біорозкладних мікробних поверхнево-активних речовин замість синтетичних поверхнево-активних речовин може покращити економічні показники та зменшити екологічні проблеми [284, 285, 286].

Біосурфактанти є фізіологічно важливими молекулами продукування мікроорганізмів, які допомагають клітинам захоплювати субстрати в несприятливих умовах. ПАР мікробного походження - це амфіфільні поверхнево-активні речовини, які допомагають зменшити поверхневий та

міжфазний натяг, накопичуючись між двома рідкими фазами [287]. Біосинтетичний шлях виробництва біосурфактантів в мікроорганізмах залежить від субстратів і умов культивування, що робить їх різноманітними за хімічним складом [288, 289].

Рамноліпіди - група низькомолекулярних біосурфактантів гліколіпідної структури, є продуктами метаболізму переважно бактерій родини *Pseudomonadaceae* і інших родин (*Burkholderiaceae*, *Moraxellaceae*, *Enterobacteriaceae*) [287, 290-292]. Згідно літературних даних багатьох досліджень рамноліпіди можуть проявляти антимікробну дію щодо деяких патогенів людей і рослин як самотійно [287, 290-294], так і синергійно в поєднанні з іншими БАР [295, 296], вагомо підвищуючи чутливість мікроорганізмів до комбінованих зразків шляхом зміни гідрофобності клітинної поверхні бактерій, зміні проникності мембран із подальшим лізисом [297, 298]. Також РЛ, будучи ПАР, здатні солібілізувати низькорозчинні у воді речовини [299, 300].

Зважаючи на можливість впливу РЛ на мембранні характеристики бактерій [301], було вирішено виготовити експериментальні композиційні зразки макроголовий мазей з 4-ААЕТС і РЛ (табл. 5.13). Використані зразки рамноліпідних біосурфактантів (рис. 5.1) були отримані в Інституті фізико-органічної хімії і вуглехімії імені Л. М. Литвиненка НАН України в ході біосинтезу штамом *Pseudomonas* sp. PS-17. Роль мазевої основи виконував сплав ПЕГ- 400 і ПЕГ-1500 у співвідношенні 8:2.

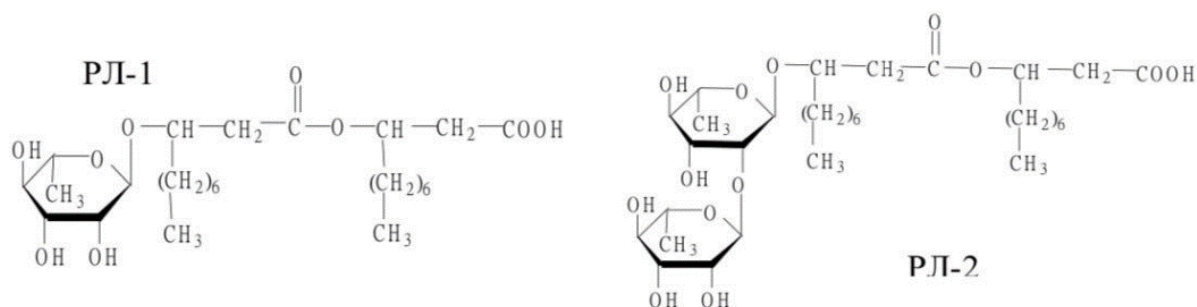


Рис. 5.1. Рамноліпіди *Pseudomonas* sp. PS-17

Результати антимікробної дії зразків мазей з різним вмістом

4-AAETS і РЛ

№	К-ія 4-AAETS, %	К-ія РЛ, %	Діаметр зони затримки росту мікроорганізму, мм				
			<i>E.coli</i> 67	<i>S.aureus</i> 209P	<i>M.luteum</i> ВКМ В-868	<i>C.tenuis</i> ВКМ Y-70	<i>A.niger</i> ВКМ F-1119
1	0,25	0	14,0	14,0	23,4	23,4	19,0
1'	0,25	0,01	17	22	23	33	19,0
2	0,5	0	16,0	20,7	17,7	27,0	22,7
2'	0,5	0,01	22	23	29,5	35	23,0
3	1,0	0	23,4	20,4	31,0	34,7	24,0
3'	1,0	0,01	26	30	≥ 45	40	19,0
3''	1,0	0,2	29	26	37	40	17,0
3*	1,0	1,0	26	27	40	45	20,0
4	1,5	0	25,7	23,7	34,7	38,7	25,0
4'	1,5	0,01	32	30	≥ 45	45	25,0
5	2,0	0	30	33,0	≥ 45,0	42,0	25,0
5'	2,0	0,01	27	34	≥ 45	45	25,0
6	0	0	0	0	0	0	0
7	2,5	0	35	31	≥ 45	42	22
7'	2,5	0,01	36	33	≥ 45	42	25

Із табл. 5.13 видно, що додавання ПАР рамноліпідної структури однозначно підвищує ефективність досліджуваних мазей. Була встановлена можливість суттєвого зниження концентрації БАР, S-етил 4-ацетамідосульфотіоату: додавання 0,01 % рамноліпідів *Pseudomonas* sp. PS-17 до складу 1%- ої мазі на макроголовій основі (зразок № 3') дозволило зберегти антибактеріальну і протигрибкову дію композиції на рівні мазі із вдвічі вищою концентрацією 4-AAETS на рівні мазі «Часнофору» (зразку № 5).

Слід зазначити, що збільшення концентрації рамноліпідів до 0,2 % і 1,0 % (зразки № 3' і 3'' відповідно) не покращило активність відповідних зразків порівняно з 0,01 %-ним включенням у склад РЛ (зразок №3). Така модифікація складу мазі відкриває перспективи оптимізації виробництва і значного зниження собівартості ЛФ. Більше того, таке поєднання вагомо знизить токсичні прояви лікарської форми.

Для кращого розуміння антимікробної активності мазей із 4-AAETS і рамноліпідами були проведені додаткові дослідження (табл. 5.14 - 5.16) на ряді клінічних і музейних штамів бактерій, часто присутніх у ранах (*S. aureus*, *Ps.aeruginosa*, *K. pneumoniae*), а також грибів роду *Candida*; інших умовно-патогенних мікроорганізмів (*Serratia odorifera*, *Enterococcus spp.*, *Raoultella ornithinolytica*, *Enterobacter hormaechei*); «корисної» бактерії *Lactobacillus fermentum*.

Табл. 5.14

Склад досліджуваних мазей на поліетиленгліколевій основі

Назва мазі	К-ія 4-AAETS, %	К-ія РЛ, %
3'	1,0	0,01
Часнофор	2,0	0
1,15'	1,15	0,01
РЛ	0	2

Табл. 5.15

Результати антибактеріальної дії зразків з рамноліпідами

№	Штами	Зразки мазей						
		3'	Ч	1,15'	РЛ	Ін	Л	К
		Діаметр зон пригнічення росту мікроорганізмів, мм						
Бактерії								
1	<i>P. aeruginosa</i> (MDR) ¹	40,3	41,5	40,3	0	36,9	нр	0
2	<i>K. pneumoniae</i> (XDR, carbapenemase-positive) ¹	23,1	27,3	нр	(13)	28,7	нр	(19)
3	<i>K. pneumoniae</i> (XDR, carbapenemase-positive) ²	27,5	30,3	27,5	11,4	23,0	нр	0
4	<i>K. pneumoniae</i> (XDR) ³	19,9	22,0	нр	10,0	нр	нр	0
5	<i>S. odorifera</i> (MDR)	25,1	26,9	нр	0	нр	18,6 (35,9)	0
6	<i>P. aeruginosa</i> (MDR) ²	11,5	13,3	нр	0	нр	21,7	0
7	<i>Enterococcus spp.</i> (non-MDR)	28,1	30,7	нр	18,9	нр	39,2	0
8	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 10145 ³	(10)	13,2	нр	0	нр	20,1 (29,7)	0
9	<i>K. pneumoniae</i> (XDR, carbapenemase-positive) ⁴	28,6	34,0	нр	0	нр	33,3	0
12	<i>R. ornithinolytica</i> (VIM-positive)	24,2	27,3	нр	0	26,5	нр	9
13	<i>E. hormaechei</i> (VIM-positive)	24,1	27,9	нр	10,9	27,3	нр	(9)
14	<i>S. aureus</i> , clinical biofilm-forming strain #b5 ¹	36,5	40,0	36,5	(14,5)	32,6	нр	0
15	<i>S. aureus</i> , clinical biofilm-forming strain #b2 ²	27,5	34,3	нр	13,3	25,2	нр	0
16	<i>L. fermentum</i> (prob)	30,0	43	нр	13,7	30,5	нр	0

Примітки: 1. Ч – мазь «Часнофор»; 2. Ін – мазь «Інфларакс»; 3. Л – мазь «Левомеколь»; 4. К – контрольна мазь на макрогалах; 5. числа в дужках позначають статичну дію.

Отриманий ефект майже співрозмірної дії мазей 3' і «Часнофору» можна пояснити властивістю рамноліпідів підвищувати проникність

мембрани, здатністю РЛ покращувати розчинність у воді 4-ААЕТS. Обидві мазі краще пригнічували ріст мікроорганізмів порівняно із маззю-порівняння «Інфлараксом», але діяли слабше порівняно з «Левомеколем».

Мазь із 2%-ним вмістом біосурфактантів виявила слабку бактеріостатичну дію на 2 штаммах, слабку бактерицидну на 6 штаммах, у тому числі на плівкоутворюючих ізолятах. Нечутливими до такого складу мазі виявились 6 штамів. При вивченні протигрибкової дії цей зразок провів високу здатність до інгібування спороутворення *A.niger*, хоча фунгіцидної активності щодо збудників кандидозів не спостерігалось.

Як видно із табл. 5.15, збільшення масової частки S-етил 4-ацетамідосульфотіоату з 1,0 % до 1,15% при однаковому вмісту рамноліпідів не вплинуло на пригнічення росту мікроорганізмів. Таким чином, мазева композиція такого складу більше не вивчалася.

Табл. 5.16

Результати протигрибкової дії зразків з рамноліпідами

№	Штами	Зразки мазей				
		З`	Ч	РЛ	Ін	К
		Діаметр зон пригнічення росту мікроорганізмів, мм				
Гриби						
17	<i>C. albicans</i> , reference strain ATCC 885-653	35,0	35,1	0	30,7	0
18	<i>C. albicans</i> , clinical strain #85	34,6	40,2	0	31,8	0
19	<i>C. krusei</i> , clinical strain	40,4	43	0	31	0
20	<i>C. guilliermondii</i> , clinical strain	32,7	40,5	0	31,5	0
21	<i>A. niger</i> (ГЛ.)	58,5	57,3	23 (зсп.)	29,8	0
	<i>A. niger</i> (Сабуно)	нр	40,8	нр	нр	0

Примітки: 1. Ч – мазь «Часнофор»; 2. Ін – мазь «Інфларакс»; 3. Л – мазь «Левомеколь»; 4. К – контроль (мазева основа); 5. нр — дослідження не проводилися; 6. зсп – затримка споруляції грибка; 7. гл.- глюкозне середовище.

Аналізуючи табл. 5.16, встановлено, що мазь із S-етил 4-ацетамідосульфотіоатом під умовною назвою «Часнофор» має високу

фунгіцидну дію до усіх штамів грибів. Мазь-порівняння «Інфларакс» показала гіршу протигрибкову дію порівняно з «Часнофором» і маззю із біосурфактантами (№ 3`).

5.1.5. Реологічні дослідження мазей

Мазі як лікарська форма характеризуються складною дисперсною структурою, де взаємодія між різними компонентами основи і діючими речовинами визначає їх кінцеві фізико-хімічні та терапевтичні характеристики [303, 304].

Особливо важливим аспектом і обов'язковим етапом дослідження м'яких ЛФ є визначення впливу компонентів на її реологічні (структурно-механічні) властивості, оскільки саме вони характеризують мазь у контексті споживчих параметрів (легкості намазування і відчуття на шкірі, екструзії з туби), а також впливають на деякі технологічні параметри процесу виробництва ЛФ (поведінка при перемішуванні, диспергуванні, дегазації) [302, 303, 305, 306]. Оптимальний підбір компонентів для м'яких ЛФ є запорукою створення якісного, безпечного та ефективного продукту, який буде приносити користь пацієнтам.

З огляду на це, наступним етапом було проведення досліджень реологічних властивостей мазевих композицій зі складом, наведеним у табл. 5.17.

Таблиця 5.17

Склад дослідних зразків мазей

№	Діючі речовини		Мазева основа	
	4-AAETS	РЛ	Компоненти	С-ня компонентів
0	0	0	ПЕГ 400 : ПЕГ 1500	8:2
1	2	0	ПЕГ 400 : ПЕГ 1500	8:2
2	2	0	ПЕГ 400 : ПЕГ 1500 : ПГ	7:2:1
3	2	0	ПЕГ 400 : ПЕГ 1500 : ПГ	6:2:2
4	2	0	ПЕГ 400 : ПЕГ 1500 : ПГ	5:2:3
5	2	0	ПЕГ 400 : ПЕГ 1500 + РО + твін 80	8:2 + 3% + 0,6%
6	2	0	ПЕГ 400 : ПЕГ 1500+РО+твін 80	8:2 + 5% + 1%
7	1	0,01	ПЕГ 400 : ПЕГ 1500	8:2

Примітка: 1. РЛ – рамноліпіди; 2. ПГ – пропіленгліколь; 3. РО – рицинова олія.

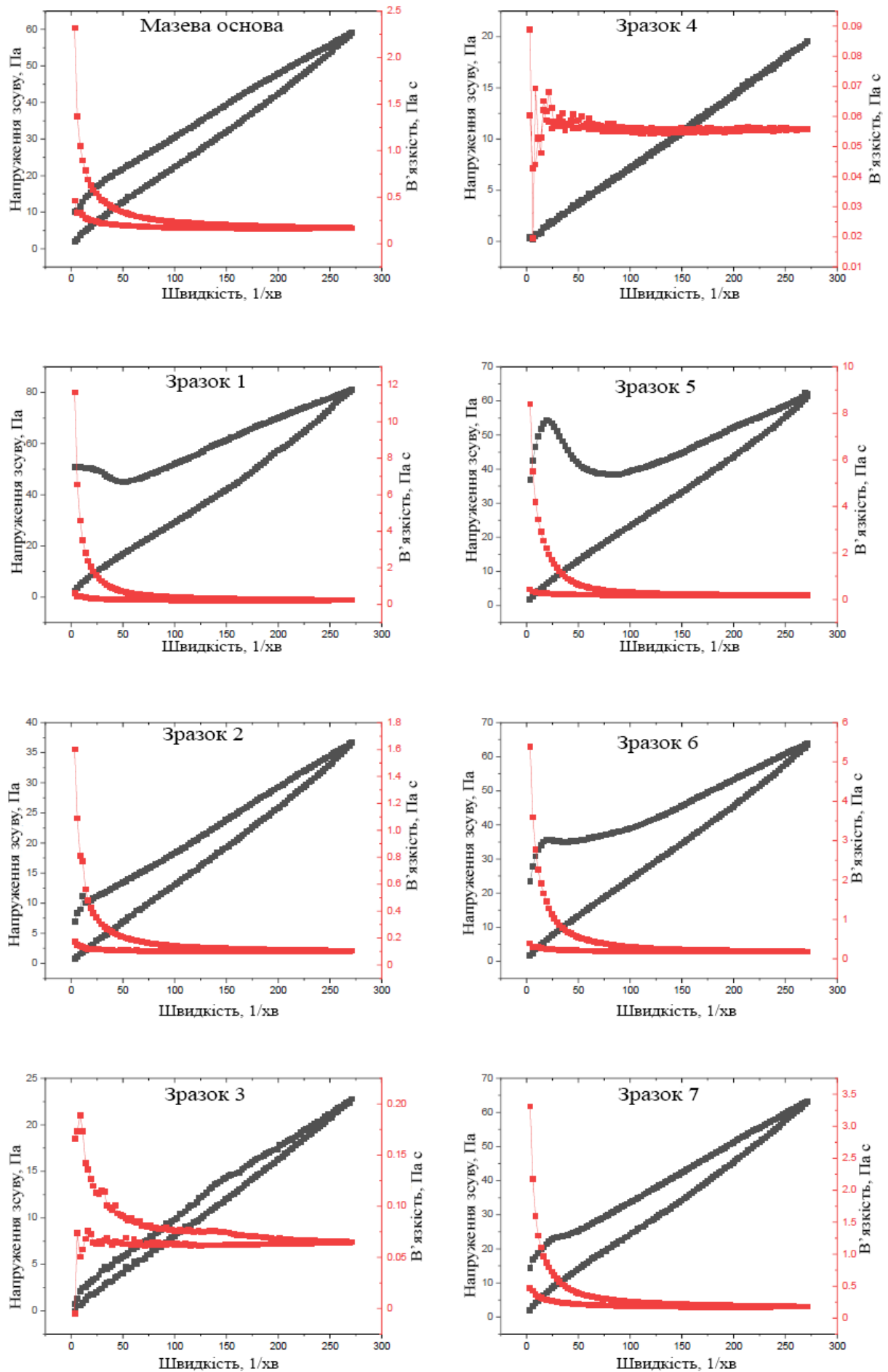


Рис. 5.2. Профіль структурно-механічних характеристик мазевих композицій

Вивчення реологічних параметрів експериментальних зразків мазей (рис. 5.2 і 5.3) на різних основах, здійснювали за допомогою реовіскозиметра Rheolab QC (Австрія), обладнаного системою коаксіальних циліндрів С-СС27 / SS на базі кафедри промислової технології ліків та косметичних засобів Національного фармацевтичного університету. Реометр оснащений програмним забезпеченням RheoPlus 32 V3.62. Для моделювання умов нанесення лікарського засобу, експеримент проводився при температурі, близькій до температури людського тіла: $36 \pm 0,5$ °С.

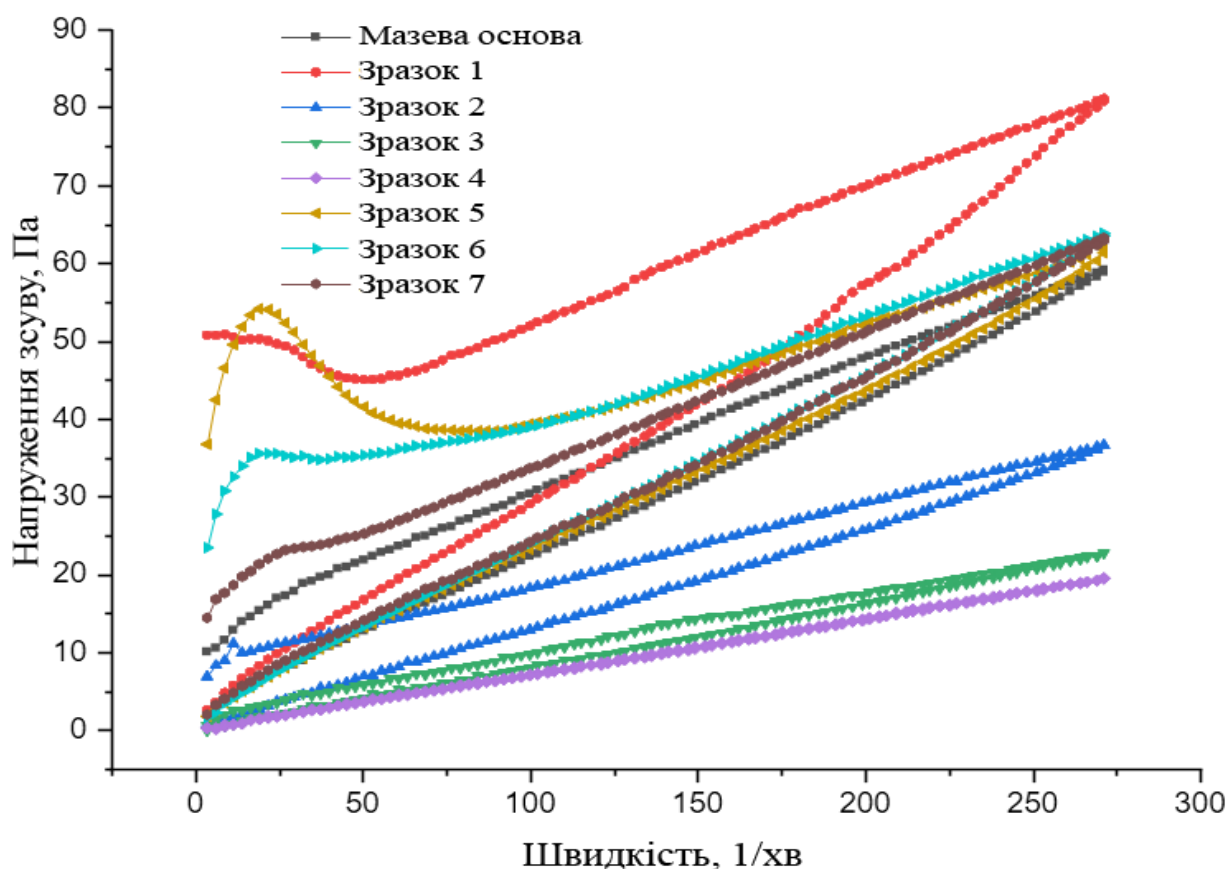


Рис. 5.3. Реограми плинину досліджуваних мазевих композицій

Реологічні дослідження були проведені для зразків мазей, виготовлених на макрогелевій основі, суміші макрогол 400 та макрогол 1500 із деякими варіаціями у складі. Усі досліджувані зразки мали сталу кількість макроголу 1500. До зразків № 1-6 було додано діючу речовину 4-AAETS у кількості 2%, зразок №7 містив 1% 4-AAETS та 0,01 % рамноліпиду.

Реограма мазевої основи (суміш макрогол 400 та макрогол 1500, як 8:2) має псевдопластичний тип плинину, напруга зсуву достатня для початку плинину

системи становить 10,1 [Па]. Структурна в'язкість основи при швидкості зсуву 3,4 [1/хв] складає 2,32 [Па·с]. Введення до основи мазі діючої речовини 4-ААЕТS збільшує структурно-механічні показники мазі, в'язкість становить 11,6 [Па·с] при швидкості зсуву 3,4 [1/хв], а плин системи починається при напрузі зсуву 50,8 [Па]. Тиксотропні властивості зразку збільшуються, про що свідчить зростання площі петлі гістерезису у порівнянні із мазевою основою. Зразки № 2, 3 та 4 відрізнялись від зразку №1 наявністю пропіленгліколю, кількістю якого заміщували макрогол 400. Як видно із реограм плину зразків №2, 3, 4 при частковому заміщенні макроголу на пропіленгліколь у невеликих діапазонах значно впливає на структурно-механічні властивості мазі. Як можна простежити із реограм плину, структурна в'язкість зменшується та становить для зразку 2 – 1,60 [Па·с], для зразку 3 – 0,16 [Па·с] та для зразку 4 – 0,08 [Па·с] при швидкості зсуву 3,4 [1/хв].

Часткова заміна полімерної речовини макрогол 400 на двохатомний спирт пропіленгліколь призводить до втрати маззю консистентних властивостей, а плин дисперсних систем наближається до ньютонівського типу.

Зразки мазей №5 та №6 відрізнялись від зразку №1 наявністю у складі рицинової олії та твіну-80 у різних кількостях. Загальний профіль реограм зразків №5 та №6 подібний до зразку мазі 1, проте мають деякі відмінності. Плин цих зразків починається при 36,8 [Па] та 23,5 [Па] відповідно для зразків №5 та 6, з характерним проміжком зростання напруги зсуву на проміжку швидкості зсуву 3,4 – 21,6 [1/хв]. Відновлюваність таких зразків запізнюється у часі, що може свідчити про високу розподільну здатність на поверхні шкіри (намазуваність).

Зразок мазі №7 відрізнявся від зразку №1, введенням поверхнево-активних рамноліпідів у кількості 0,01%. Як можна спостерігати із реограм плину зразку 7, рамноліпід має значний вплив на загальні структурно-механічні властивості мазі, зменшуючи їх у декілька разів. Так структурна

в'язкість мазі складає 3,31 [Па·с] при швидкості зсуву 3,4 [1/хв], а плин системи починається при напрузі зсуву 14,5 [Па].

Аналізуючи дані реологічних характеристик мазевих композицій № 3 і 4, було вирішено виключити із подальших досліджень мазі такого складу.

Проведені реологічні дослідження мазі демонструють залежність структурно-механічних показників мазі як від компонентів маzewої основи, так і від введених до них діючих компонентів. Детальний аналіз реологічних властивостей мазей на етапі розробки складу має важливе значення, оскільки дозволяє кількісно оцінити консистентні властивості та встановити закономірності впливу на структурну в'язкість багатьох факторів.

5.1.6. Термічні дослідження мазі «Часнофор» з S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоатом

Одна з головних проблем при створенні мазевих лікарських форм, зокрема гідрофільних, полягає у забезпеченні термічної стабільності як активних, так і допоміжних речовин на всіх етапах технологічного процесу, який передбачає тривалу термічну обробку при приготуванні основи-носія, а також введення діючих компонентів з наступною гомогенізацією [265].

З огляду на важливість встановлення температурного інтервалу стабільності мазей із 4-AAETS і теплових ефектів, які супроводжують процес нагрівання компонентів, було використано комплексний термогравіметричний метод аналізу готової мазі під умовною назвою «Часнофор». Результати термічних досліджень подані на рис. 5.4.

Із термограми видно, що на кривій ДТА в області температур 25-60 °С спостерігається поява чіткого ендотермічного ефекту з максимумом при 37 °С, який супроводжується дуже незначною втратою маси зразка (0,5 %). У цьому інтервалі температур відбувається видалення летких залишків компонентів та розм'якшення поліетиленгліколевої маzewої основи.

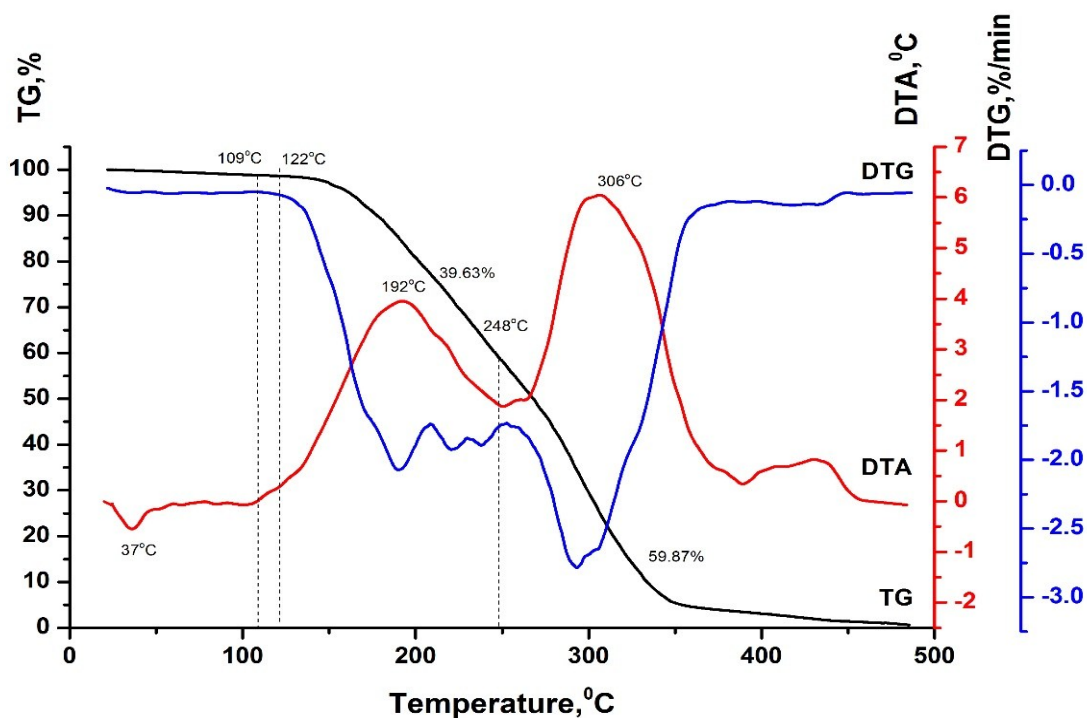


Рис. 5.4. Термограма мазі «Часнофор»

Починаючи з температури 109 °С відбуваються термоокисні процеси компонентів мазевої основи. Цей процес супроводжується відхиленням каналу ДТА в область екзотермічних ефектів.

Стрімка втрата маси зразка мазі під умовною назвою «Часнофор» починається з температури 122 °С. У температурному інтервалі 122-248 °С відбувається глибока термоокисна деструкція компонентів мазі, яка супроводжується стрімкою втратою маси (39,63 %) та стрімким екзотермічним ефектом з максимумом при температурі 192 °С.

У температурному інтервалі 248-500 °С відбувається згорання залишків деструкції (59,87 %). На кривій ДТА у зазначеному діапазоні температур з'являється стрімкий екзотермічний ефект з максимумом за температури 306 °С.

Як видно з результатів комплексного термічного аналізу, в області температур 25-109 °С досліджувана композиція мазі «Часнофор» є термічно стійкою. У цих температурних межах не відбувається розкладу і термічного окиснення компонентів мазі.

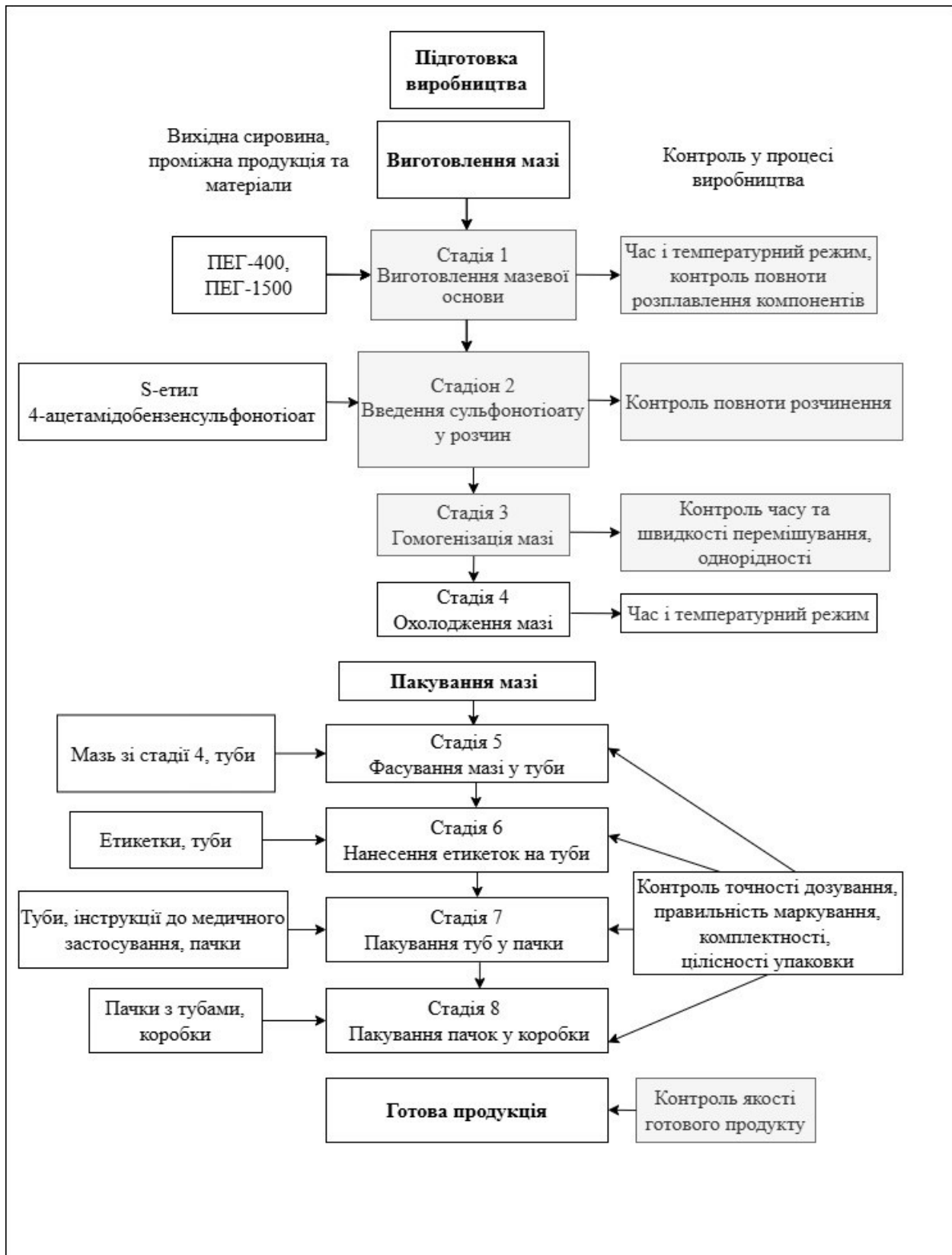


Рис. 5.5. Принципова блок - схема виробництва мазі під умовною назвою «Часнофор»

5.2. Ідентифікація S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату в мазі

5.2.1. Ідентифікація S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату в мазі УФ-спектроскопією

Визначення питомого коефіцієнта поглинання 4-AAETS у зразку мазі «Часнофор». Наважку 0,25 г 2 %-ої готової мазі під умовною назвою «Часнофор», що містить 0,05 г S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату розчиняють в 5 г (6,33 мл) 96%-го спирту етилового (розчин А). 0,1 мл розчину А розводять 2 мл 96%-го спирту етилового (розчин Б). Знімають УФ-спектр отриманого розчину. Оскільки значення оптичної густини > 1 , для забезпечення достовірності спектрофотометричних вимірювань здійснюють подальше поетапне розведення зразка із S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоатом. До розчину Б додають 3 мл розчину спирту етилового 96% (розчин В з концентрацією $1,578 \cdot 10^{-3} \%$). Оптична густина отриманого розчину В наближена до 1, тому він є вихідним для подальших розведень (на рис. 5.6 ця концентрація відповідає УФ - спектру № 1). Аналогічно роблять подальші концентрації розчинів №2 - №4 шляхом додавання до кожного наступного розчину по 2 мл 96% спирту етилового.

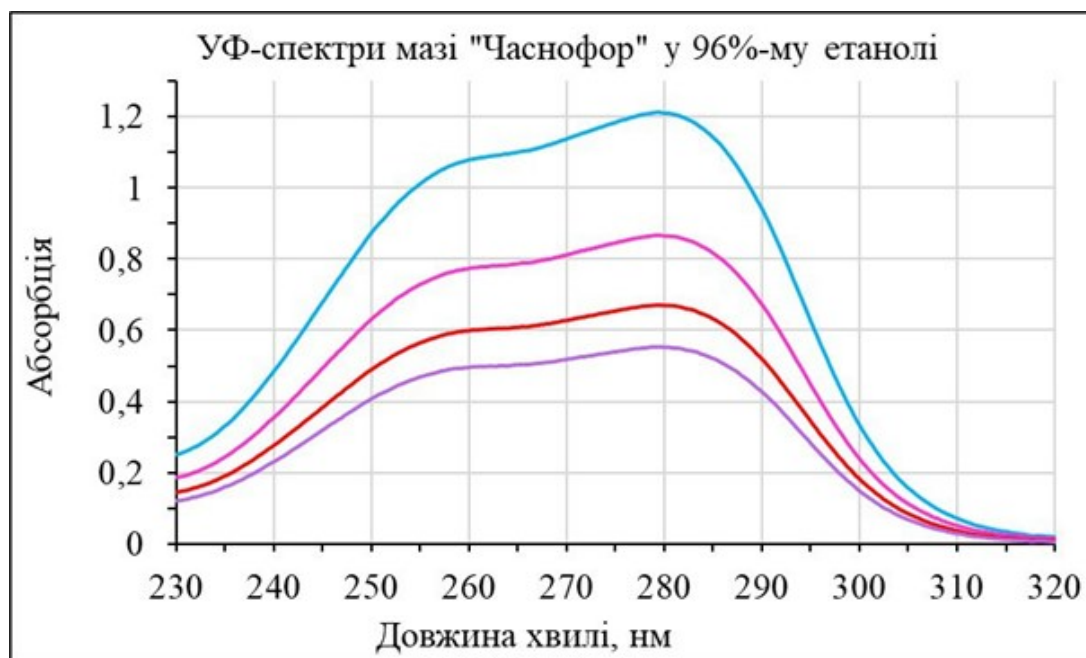


Рис. 5.6. УФ-спектр залежності абсорбції від концентрації 4-AAETS у мазі в 96% етанолі

Співпадіння спектральних максимумів мазей різної концентрації у 96% етанолі при довжині хвилі 280 нм, спостережене на рисунках 3.9 і 5.6, підтверджує присутність 4-ААЕТС у досліджуваній мазевій композиції.

Результати розрахунків питомого коефіцієнта поглинання робочого зразку 4-ААЕТС в 96 % спирті етиловому подані в табл. 5.18.

Таблиця 5.18

Спектрофотометричні параметри мазі «Часнофор» із 4-ААЕТС в 96 %-му спирті етиловому при $\lambda_{\max}$ 280 нм

№	Концентрація 4-ААЕТС, %	Оптична густина, А	Питомий коефіцієнт поглинання, $\epsilon^{1\%}_{1\text{см}}$
1	$1,578 \cdot 10^{-3}$	1,2113	767,6
2	$1,1271 \cdot 10^{-3}$	0,8668	769,05
3	$0,8767 \cdot 10^{-3}$	0,672	766,5
4	$0,7173 \cdot 10^{-3}$	0,5497	766,35

На основі отриманих результатів оптичної густини (А) розчину мазі з 4-ААЕТС в етиловому спирті 96%-му на рис. 5.7 подано калібрувальний графік залежності її від концентрації, який можна зобразити наступним чином:

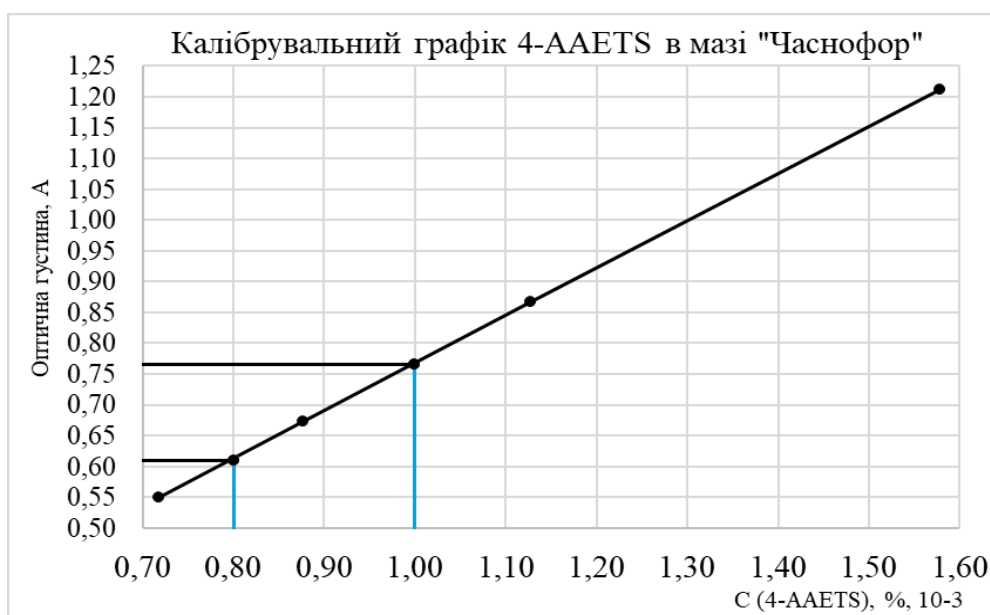


Рис. 5.7. Калібрувальний графік залежності оптичної густини мазі "Часнофор" залежно від концентрації розчину

Коефіцієнт кореляції Пірсона (r) = 0,99999, коефіцієнт детермінації (R) = 0,99999.

На основі інтерполяційного аналізу встановлено відповідність між експериментальними значеннями оптичної густини та концентраціями сполуки у вихідному розчині й у складі мазі, визначеними за калібрувальними кривими з незначною похибкою. Це свідчить про придатність УФ-спектроскопії, як методу кількісного визначення 4-AAETS, як у робочих зразках, так і в готовій ЛФ на поліетиленгліколевій основі «Часнофор».

5.2.2. Ідентифікація і кількісне визначення S-етил 4-ацетамідобензенсульфотіоату в мазі ІЧ-спектроскопією

Порівняння ІЧ-спектрів мазі без діючого компонента (№1) і мазі під умовною назвою «Часнофор» (№2) з тіосульфонатом 4-AAETS (№3) (рис.5.8) показало повне співпадіння основних смуг поглинання зразків № 1 і 2. Ці смуги відносяться до коливань функціональних груп поліетиленгліколю. Крім того, у спектрі «Часнофору» наявні декілька нових смуг поглинання малої інтенсивності, які можна віднести до характеристичних смуг поглинання речовини 4-AAETS.

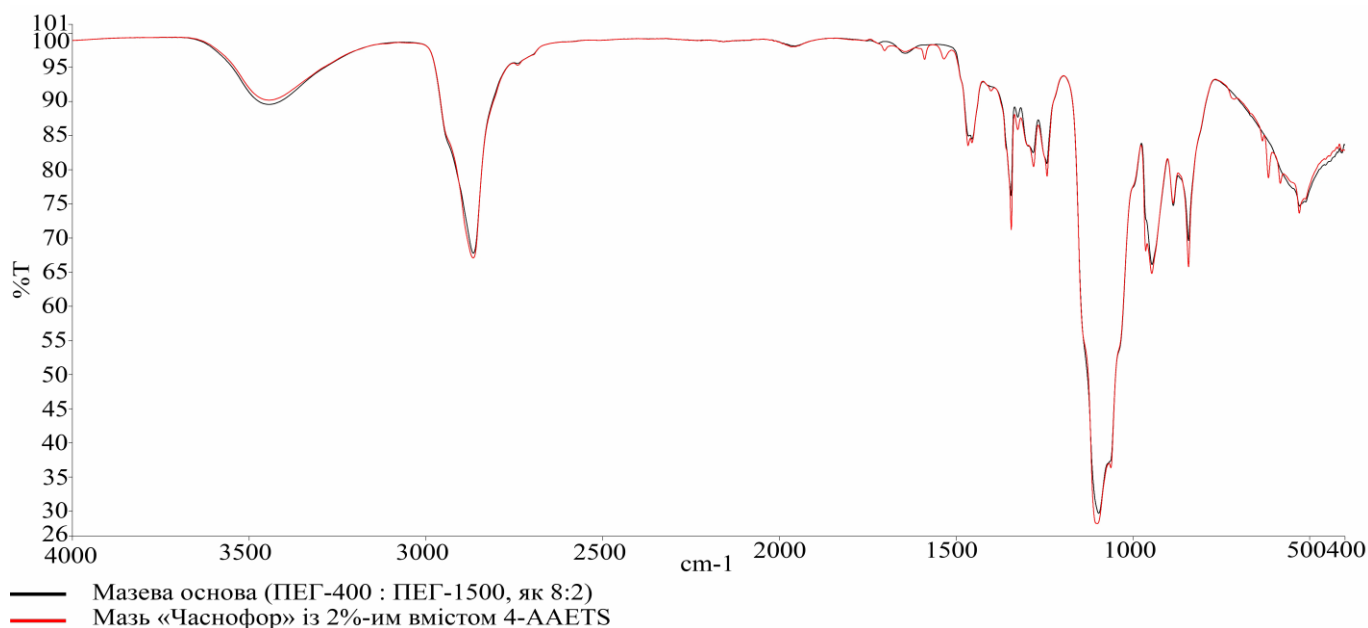


Рис. 5.8. ІЧ-спектри мазевої основи і мазі «Часнофор» у діапазоні 400-4000 cm^{-1}

Зокрема у спектрі «Часнофору» три смуги поглинання повністю співпадають з характеристичними смугами поглинання цільової сполуки 4-AAETS. Так, наприклад, співпадають смуги поглинання: при 1702 см^{-1} , що відноситься до валентних коливань карбонільної групи $\text{C}=\text{O}$ у 4-AAETS; при 1588 см^{-1} , яка відноситься до коливань $\text{C}=\text{C}$ ароматичного кільця і, аналогічно, смуги поглинань групи $\text{C}-\underline{\text{NH}}-\text{C}=\text{O}$ із максимумом при 1534 см^{-1} .

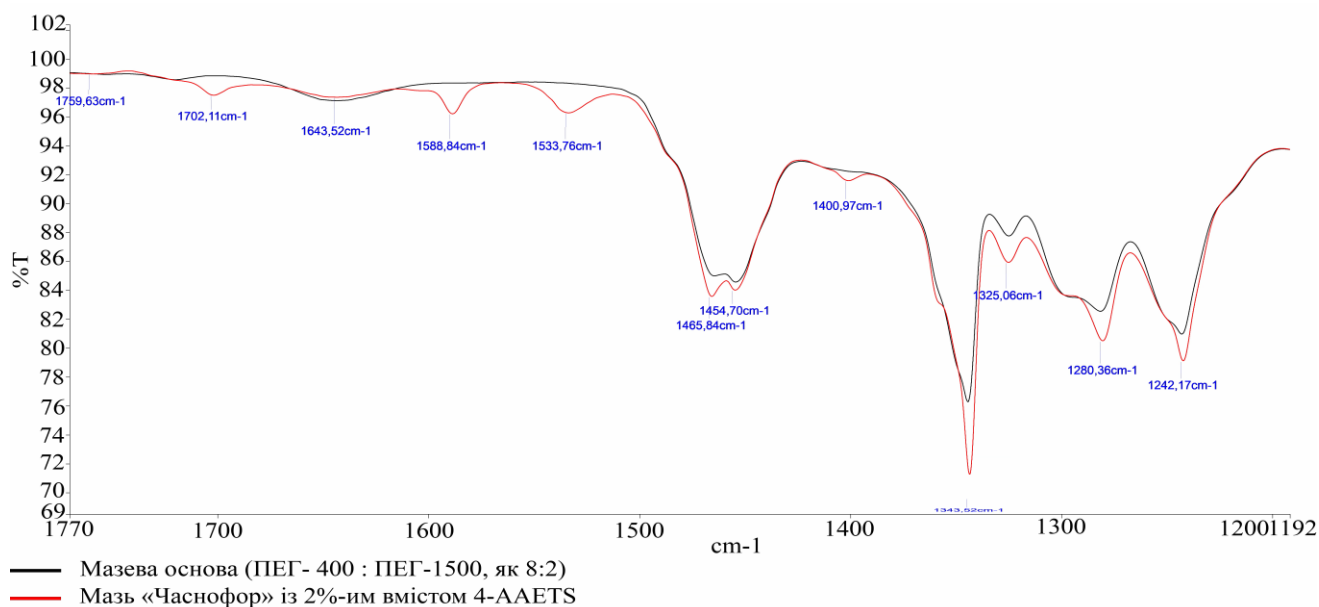


Рис. 5.8. ІЧ-спектри мазевої основи і мазі «Часнофор» у діапазоні $1700\text{--}1200\text{ см}^{-1}$

Смуги поглинання алкільних груп також співпадають у спектрах самого 4-AAETS (№3) і мазі на його основі (№2). Спостерігається ідентичність смуг поглинання деформаційних коливань CH_3 -групи при 1400 см^{-1} і CH_2 -групи при 1367 см^{-1} відповідно.

Смуги поглинань 4-AAETS, що проявляються з максимумами при 1295 см^{-1} і 1127 см^{-1} , відповідають асиметричним і симетричним коливанням сульфогрупи $\text{C}-\underline{\text{SO}}_2-\text{S}$, не проявляються у готовій мазі «Часнофору». Це можна пояснити перерозподілом електронної густини тіосульфогрупи в мазі внаслідок утворення комплексу між нею і гідрокси-групами в поліетиленгліколі, що дотично, поруч із батохромним зміщенням сигналів на УФ-спектрах при високій концентрації етанольних розчинів мазі «Часнофор»,

є доказом на користь можливого утворення комплексної сполуки поліетиленгліколь-сульфонотіоатної структури.

В ділянці «відбитків пальців» також спостерігається повне накладання смуг поглинання інфрачервоних спектрів № 2 і №3 (рис. 5.9).

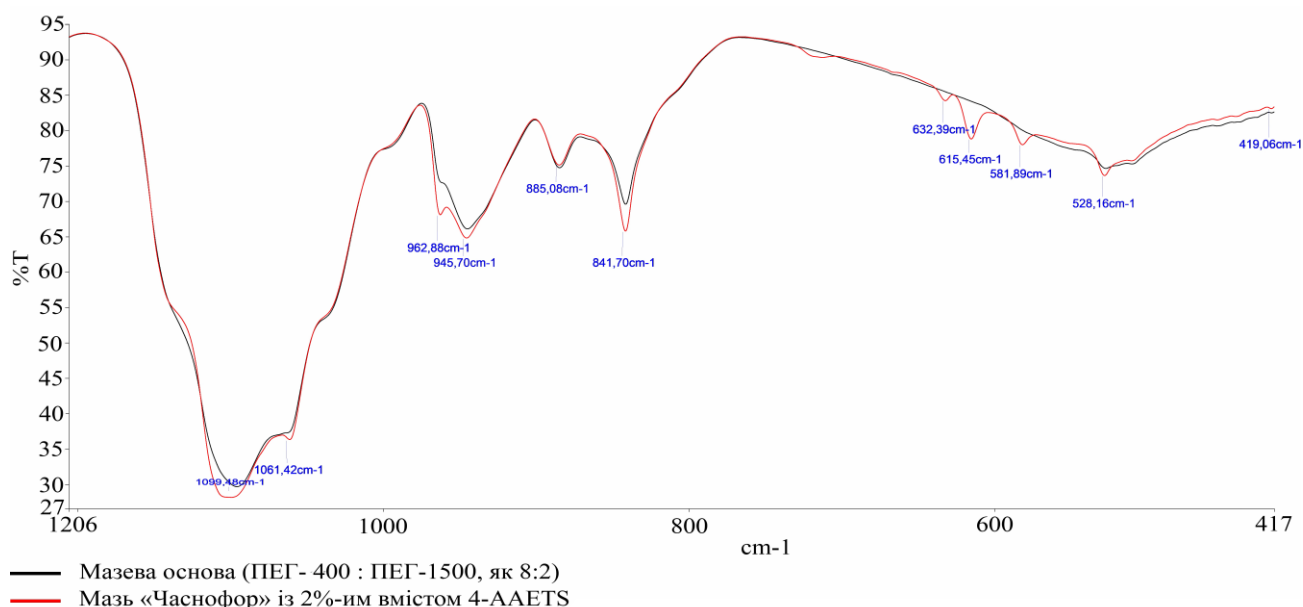


Рис. 5.9. ІЧ-спектри маzewої основи і мазі «Часнофор» у діапазоні 1200-400 cm^{-1}

Так, зокрема в ділянці, що відповідає за коливання ароматичних та алкільних С-Н груп, спостерігається абсолютне співпадіння максимумів поглинання : 694, 633, 611, 578, 526 cm^{-1} зразків діючого компонента мазі, 4-AAETS, і уже готової лікарської форми на поліетиленгліколевій основі.

Висновки до розділу 5:

- 1) Обґрунтовано загальну концепцію дослідження, вибір лікарської форми для зовнішнього застосування з S-етил-4-ацетамідобензенсульфонотіоатом;
- 2) проведено оцінку *in vitro* антимікробної активності мазей щодо 25 мікроорганізмів, серед яких 19 бактерій (4 музейних і 15 клінічних ізолятів), 6 грибів (3 клінічних і 3 музейних ізолятів);
- 3) обґрунтовано найкращі склади мазей з етиловим естером 4-ацетиламінобензентіосульфокислоти як діючого компонента на осмотично активній поліетиленгліколевій основі з 2 %-ою концентрацією біологічно

активної речовини згідно результатів їх активності, стабільності, реологічних характеристик;

4) обґрунтовано оптимальний склад мазі у комбінації з поверхнево-активними речовинами - продуктами біотехнологічного синтезу бактерій *Pseudomonas* sp.17, рамноліпідами, який включає 1% масову концентрацію S-етил-4-ацетамідобензенсульфонотіоату і 0,01 % рамноліпідів, відповідно;

5) методами термічних досліджень обґрунтовано відсутність взаємодії S-етил-4-ацетамідобензенсульфонотіоату, рамноліпідів, ПЕГ-400 і ПЕГ-1500 і стабільність мазі «Часнофору» діапазоні температур, необхідних для проведення технологічного процесу виготовлення мазей. Мікробіологічна чистота цієї мазі «Часнофор» до і після 6-місячного зберігання відповідає вимогам ДФУ.

Розділ 6

РОЗРОБКА СКЛАДУ ПРОТИГЕРПЕТИЧНИХ ТАБЛЕТОК, ЩО ДИСПЕРГУЮТЬСЯ В РОТОВІЙ ПОРОЖНИНІ

6.1. Обґрунтування загальної концепції дослідження і вибору лікарської форми

Інфекції, спричинені вірусом простого герпесу, вважаються серйозною проблемою охорони здоров'я в усьому світі. Вищезгадані ДНК-вмісні віруси є адаптованими до господаря нейротропними агентами, які інфікуюють відносно велику частину людської популяції з показниками серопозитивності щонайменше для ВПГ-1 $\geq 65\%$ і ВПГ-2 $\geq 13\%$ відповідно [307-310]. ВПГ входить до списку TORCH-інфекцій, асоційованих з високими ризиками аномалій розвитку ембріону і плоду, і є небезпечними для імунокомпроментованих пацієнтів [309, 311].

Опісля первинного інфікування вірус може залишатися в організмі у латентному стані в гангліях; реактивація вірусу відбувається при ослабленні імунної системи, під впливом ультрафіолетового випромінювання і стресу, механічних травм тощо [312, 313]. Реактивація ВПГ може викликати симптоми, які варіюються від болючих, але локальних інфекцій (наприклад, герпетичного кератиту) до генералізованих форм герпетичної інфекції (герпетичний менінгіт, енцефаліт, пневмонія) [314, 315]. ВПГ-1 зазвичай пов'язаний з герпесом губ і гінгівостоматитом, тоді як ВПГ-2 переважно викликає генітальний герпес [315].

Незважаючи на те, що численні кандидати у вакцини були досліджені в ході клінічних випробувань, наразі не існує ліцензованої вакцини для профілактики інфекцій ВПГ [315, 316]. Найбільш широко використовуваними противірусними засобами проти ВПГ є препарати групи нуклеозидних аналогів: ацикловір, валацикловір, фамцикловір (рис.6.1); здебільшого у формі таблеток, мазей і кремів [215, 309, 315-317].

Ганцикловір, будучи засобом другої лінії терапії альфа-герпесвірусних інфекцій, має гірший профіль безпечності порівняно з ацикловіром [309].

Інші засоби мають теж ряд недоліків: відарабін вимагає інфузійної терапії у великих об'ємах і швидко метаболізує до гіпоксантину арабінозиду з низькою противірусною активністю; фоскарнет вимагає внутрішньовенного введення через погану біодоступність і переносимість перорального застосування; цидофовір має нефротоксичні властивості [318]. На сьогодні існує тенденція до зростання резистентності до вищезгаданих препаратів, особливо до ацикловіру [316]. Слід зазначити, що ацикловір-резистентні штами є резистентними і щодо валацикловіру, оскільки в ході метаболізму він перетворюється на ацикловір, та зазвичай стійкі до фамцикловіру, який метаболізує до пенцикловіру [317, 318].

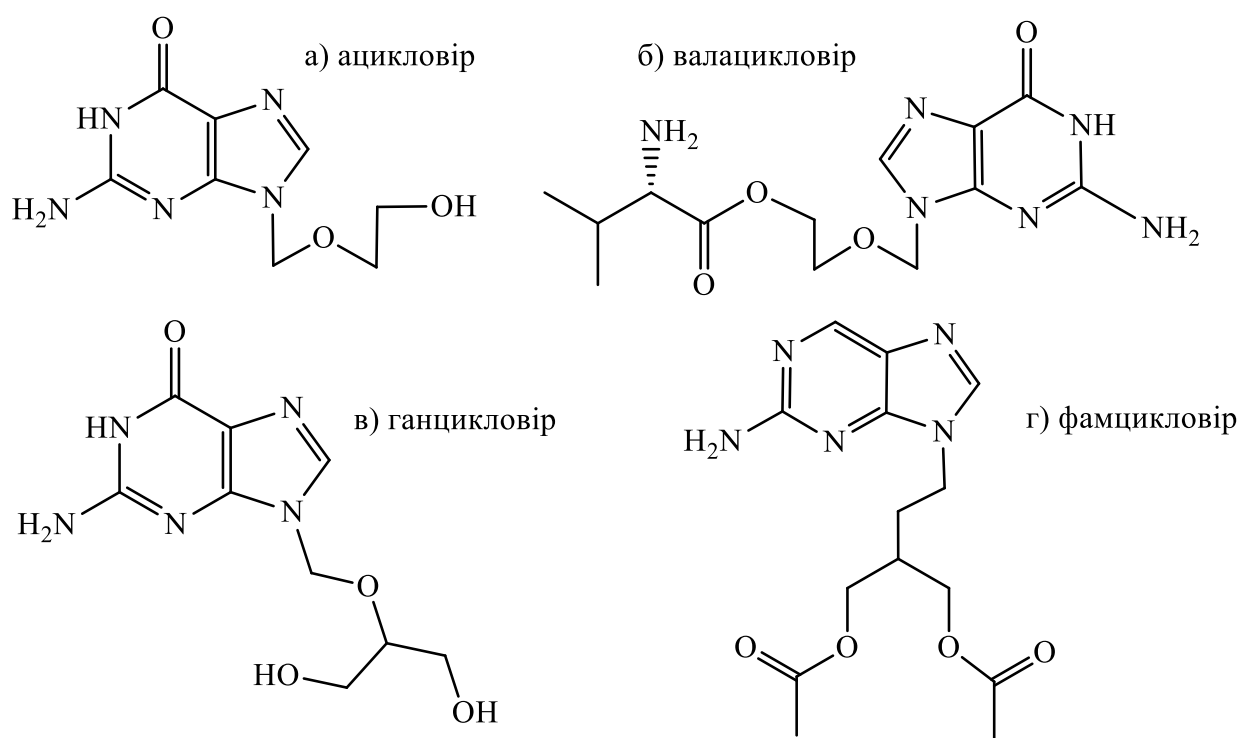


Рис. 6.1. Протигерпетичні діючі речовини

Дослідження ряду тіосульфонатів похідних 4-ацетиламінобензентіосульфокислоти і 4-метакрилоїламінобензентіосульфокислоти на антибактеріальну і противірусну дію показало, що серед них S-аліл 4-метакриламідобензенсульфонотіоат (АМАБТ), структура і вигляд якого зображено на рис.6.2, проявив деяку антибактеріальну дію по відношенню до

Escherichia coli та *Staphylococcus aureus* і виявився найбільш ефективним щодо вірусів (наведен. у розділі 3), здатним пригнічувати реплікацію *in vitro* простого герпесу першого і другого типів (ВПГ-1 та ВПГ-2) [111].

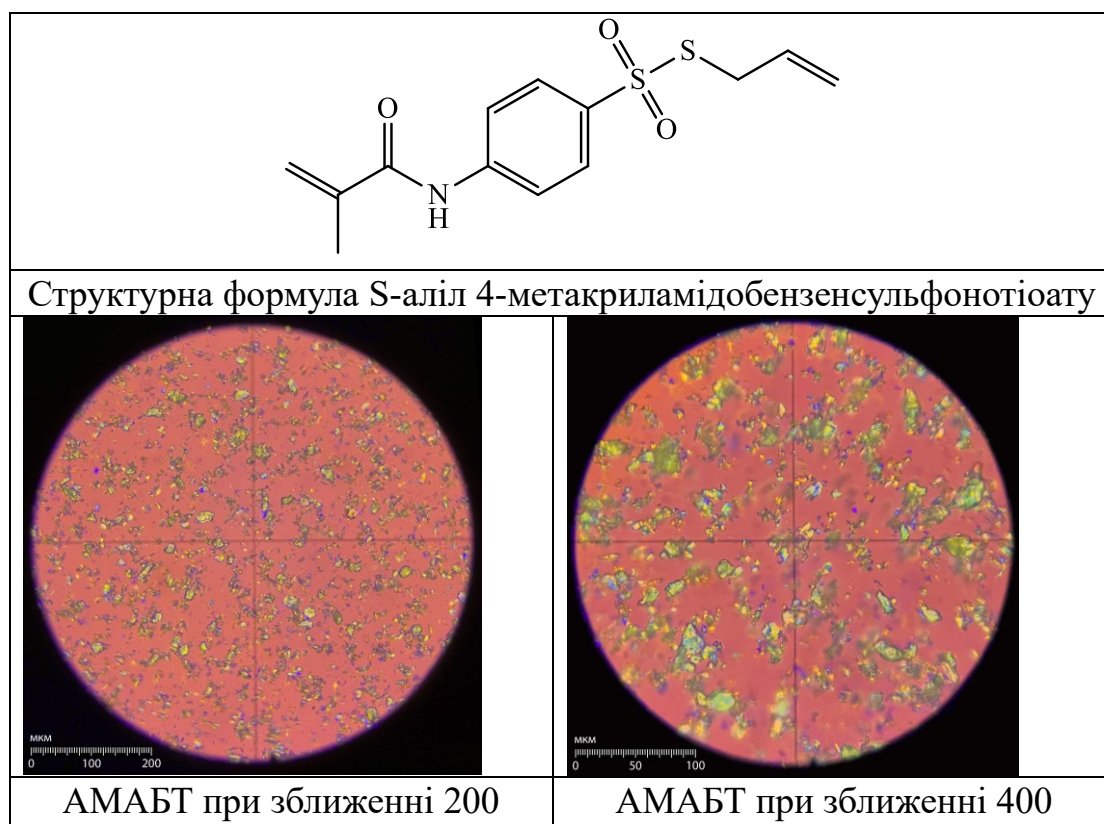


Рис. 6.2. Структурна формула і вигляд S-аліл 4-метакриламідобензенсульфонотіоату при зблеженнях 200 і 400

Таблетки традиційно посідають чільне місце з-поміж поширених лікарських форм і лідирують у більшості групах АТХ (анатома-терапевтично-хімічної) класифікації, зокрема і у контексті протівірусних засобів [216, 319-321].

Останнім часом заслужена увага приділяється розробці таблеток із стрімким диспергуванням у ротовій порожнині [322-325]. Таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині, означені в ДФУ як таблетки без оболонки, які поміщають у ротову порожнину, де вони швидко диспергують перед проковтуванням та до їх потрапляння у шлунок. Зразки такої ЛФ мають розпадатися протягом 3 хвилин згідно ДФУ 2.0, проте Food and Drug Administration (FDA) встановлює час розпаду не більше 30 секунд [326].

Згідно рекомендацій останньої вага таких таблеток повинна бути ≤ 500 мг [326, 327].

Діючі речовини, вивільнені з ородисперсних форм, всмоктуються через прегастральний (ротову порожнину, глотку та стравохід) та шлунковий сегменти [328]. Слизова оболонка порожнини рота має відмінне кровопостачання, є хорошим шляхом, як для місцевої, так і для системної доставки лікарських засобів, маючи численні переваги порівняно з іншими шляхами доставки, такими як «класичний» пероральний, парентеральний і дермальний [328].

Речовини, які транспортуються зі шлунка й кишечника, надходять через систему ворітної вени в печінку, де піддаються первинному печінковому метаболізму за участю ферментів. Цей процес, відомий як ефект першого проходження, може призводити до часткової або повної біотрансформації сполук ще до їх надходження у системний кровообіг [329, 330].

На відміну від ЛФ, які проходять через ШКТ повною мірою, діючі речовини таблеток, що диспергуються в ротовій порожнині (ТДРП), починають всмоктуватися вже через її слизову оболонку, таким чином пом'якшуючи вищезгаданий ефект, а, отже і токсичну дію на печінку [331].

З точки зору промислових виробників, розроблення ТДРП та комерціалізація цієї ЛФ приносить численні маркетингові переваги такі, як розширення лінійки продуктів, можливість управління життєвим циклом та підтвердження актуальності подовження терміну дії патенту [328].

ТДРП поєднують у собі ефективність рідких ЛФ (біодоступність, швидкість доставки і початку дії) і позитивні аспекти таблеток (точність дозування, маскування органолептичних характеристик і зручність застосування, особливо при самолікуванні, уникнення болю, вища стабільність впродовж більш тривалого періоду часу порівняно з рідкими ЛФ) [328, 332-334]. ТДРП, завдяки своїм унікальним характеристикам, призводять до кращого комплаєнсу пацієнтів: вони є системою доставки

ліків, яка є хорошою альтернативою традиційним таблеткам, зокрема у педіатрії [335, 336], геріатрії [337] та психіатрії, у випадках дисфагії і псевдорезистентності [338, 339]. Також такі таблетки привабливі для зайнятих людей чи мандрівників, які не завжди мають доступ до води, людей із симптомом нудоти чи хворих, прикутих до ліжка [332, 333].

Під час розробки ЛФ необхідно пройти усі етапи від ідеї до остаточної композиції, включаючи розробку складу та технології. Важливо обґрунтувати склад та межі вмісту допоміжних речовин (ДР) та вибрати оптимальну технологію.

Успішна розробка лікарських засобів даної ЛФ вимагає врахування певних специфічних вимог: достатня механічна міцність при збереженні здатності до швидкої дезінтеграції у невеликому об'ємі рідини, забезпечення приємних тактильних та смакових відчуттів, мінімізація кількості і розміру після розпаду твердих часточок. З огляду на високу гігроскопічність, важливим аспектом ТДРП є вибір оптимального атмосферозахисного упакування. Воно має легко відшаровуватися і запобігати розламуванню таблеток [340, 341].

Для створення таблеток, що швидко диспергуються в ротовій порожнині, використовують кілька основних прийомів: додавання спеціальних речовин, які сприяють швидкому їх розпаду (супердезінтегрантів) [342, 343, 344] та створення підвищеної пористості структури таблетки шляхом виморожування та вакуум-сушіння [327, 333]. Іноді також застосовують речовини, які швидко розчиняються у воді [345].

Серед методів виробництва ТДРП, а також підготовчих етапів обробки сировини можна виділити пряме пресування [346, 347] ліофілізацію [348, 349], формування [341], сублімацію [350], розпилювальне сушіння [351], нанонізацію [352]. Деякі дослідники також використовували 3D-друк на основі екструзії, селективного лазерного спікання та стереолітографії [353, 354]. Залежно від способу отримання, таблетки відрізняються за міцністю, стабільністю, смаком та швидкістю розчинення і всмоктування.

З-поміж запатентованих технологій таблеток, що диспергуються можна виділити: «Zydis», «Advatab», «Flashtab», «Lyoc», «Orasolv», «Durasolv», «Pharmabust», «Quicksolv», «Oraquick», «Wavtab», «Ziplets» тощо [355, 356].

Метод прямого пресування таблеток широко використовується, оскільки є економічно вигідним та постійно удосконалюється у зв'язку з розширенням ринку ДР і новими підходами фармацевтичної розробки [357-360]. Завдяки сприятливим фізичним властивостям S-аліл 4-метакрилоїламінобензенсульфонотіоату такими, як плинність і розмір частинок, пряме пресування є придатним методом таблетування для цієї речовини [59].

Відомо, що ДР, які використовуються в лікарських препаратах, мають значний вплив на їх ефективність і цей вплив може бути різним, залежно від хімічної структури допоміжних і діючих речовин, їх розміру, форми, здатності до міжмолекулярної асоціації та інших характеристик, безпосередньо впливаючи на фармако-технологічні, фармакодинамічні і фармакокінетичні величини, тому нами було досліджено ряд комбінаційний ДР (табл. 6.3) для визначення оптимального складу таблеток, що диспергуються у порожнині рота [361-365].

ДР таблеток, що диспергуються в ротовій порожнині можуть виконувати наступні функції: наповнювачі забезпечують потрібну масу ТДРП і найбільшою мірою визначають властивості порошкових мас і готових ТДРП; зв'язуючі речовини забезпечують досягнення необхідного рівня сили зчеплення часток; змащувальні ексципієнти сприяють виштовхуванню із матриці і деформації частинок; ароматизатори, підсолоджувачі і барвники використовують для покращення сприйняття і комфорту пацієнтів при прийомі [366].

Окрему увагу слід приділити супердезінтегрантам (фактор Б у табл. 6.2), кількість яких у ТДРП згідно літературних даних зазвичай становить 1-10% [342, 343]. Ця група ДР викликає руйнування таблеток у середовищі слини. Механізми активності супердезінтегрантів включають наступні:

намокання (за рахунок пористості і капілярних сил таблетки рідина легко проникає всередину і роздрібнює ТДРП на дрібні частинки) [367]; набухання (при контакті з водою деяких дезінтегрантів відбувається руйнування таблетки) [343]; хімічна реакція з виділенням газу (при використанні лимонної/винної кислот і карбонату- чи гідрокарбонату натрію утворюється CO_2 , відбувається шипіння з швидким диспергуванням суміші в ротовій порожнині) [368, 341]; відновлення деформації після ущільнення таблетки при контакті з водою [342].

Для проведення досліджень рекомендується використовувати метод планування експерименту, що дозволяє систематично визначити вплив різних факторів на якість готової продукції. Для цього застосовуються різні математико-статистичні методи, об'єднані поняттям математичного планування експерименту (МПЕ) [369].

6.2. Дослідження фармако-технологічних показників порошкових мас з S-аліл 4-метакриламідобензенсульфонотіоатом і таблеток на їх основі

Фармако - технологічні випробування проводились для перевірки відповідності створених композицій таблеток вимогам ДФУ. У зв'язку з необхідністю визначення оптимального якісного складу ТДРП використано 16 ексципієнтів із 4 різних груп (табл.6.1).

МПЕ вагомо скорочує кількість дослідів, заощаджуючи час та ресурси. Відповідальним етапом МПЕ є дисперсійний аналіз, коли вивчається вплив якісних факторів, які при створенні таблеток відрізняються різноманітністю і широким асортиментом [370, 371]. Перелік досліджуваних нами ДР наведено у табл. 6.2. Вивчення 4-х кількісних факторів, кожний із яких взятий на чотирьох рівнях, здійснювали за допомогою греко-латинського квадрату.

За отриманими результатами мікробіологічних досліджень (наведен. у розділі 3) і низькою прогнозованою токсичністю за програмою ProTox 3.0 [198, 372] (група V щодо LD_{50} згідно класифікації GHS (5000 мг/кг) АМАБТ

рекомендована концентрація діючого компонента у таблетці становить 2 % [59].

Таблиця 6.1

Кількісний склад однієї таблетки

Компонентний склад таблетки	Якісний фактор	Кількість у 1 таблетці, %	Кількість у 1 таблетці, г
Наповнювачі на основі цукрів	А	20	0,01
Дезінтегранти (розпушувачі)	Б	8	0,04
Наповнювачі на основі МКЦ	В	69	0,345
Змащувальні речовини	Г	1	0,005
АМАБТ	-	2	0,01

Для досліджуваних зразків таблеток маса S-аліл 4-метакриламідобензенсульфонотіоату становила 0,01 г. Склад ДР, концентрація яких вибрана на основі даних літератури, наведено у табл. 6.2.

Таблиця 6.2

Досліджувані рівні факторів при створенні таблеток

Фактори	Рівні факторів	
А	a ₁	Лактози моногідрат 200
	a ₂	Лудіпрес
	a ₃	Манітол 60
	a ₄	Сорбітол
Б	б ₁	Крохмаль кукурудзяний
	б ₂	Натрію кроскармелоза
	б ₃	Натрію карбоксиметилкрохмаль
	б ₄	Натрію крохмалгліколят
В	в ₁	МКЦ 102
	в ₂	МКЦ 200
	в ₃	МКЦ 500
	в ₄	Просолв СМ 90
Г	г ₁	Кальцію стеарат
	г ₂	Магнію стеарат
	г ₃	Натрію стеарифумарат
	г ₄	Натрію лаурилсульфат

Таблиця 6.3

Чотирьохфакторний план експерименту на підставі греко-латинського квадрату четвертого порядку та результати дослідження порошкових мас і таблеток з S-аліл 4-метакриламідобензенсульфонотіоатом [59]

№ серії	A	B	B	Г	ж ₁	ж ₁ '	ж ₂	ж ₂ '	ж ₃	ж ₃ '	ж ₄	ж ₄ '	ж ₅	ж ₅ '	ж ₆	ж ₆ '
1	a ₁	б ₁	в ₁	Г ₁	0,439	0,431	0,594	0,591	43	46	111,2	117,3	0,04	0,05	15	17
2	a ₁	б ₂	в ₂	Г ₄	0,438	0,438	0,592	0,591	45	49	85,8	87,9	0,12	0,13	20	22
3	a ₁	б ₃	в ₃	Г ₂	0,556	0,551	0,715	0,712	37	40	67,5	66,9	0,71	0,74	24	20
4	a ₁	б ₄	в ₄	Г ₃	0,398	0,401	0,555	0,552	40	36	230,3	233,1	0,08	0,09	35	30
5	a ₂	б ₁	в ₂	Г ₃	0,451	0,457	0,592	0,590	43	47	112,5	109,7	0,21	0,26	14	17
6	a ₂	б ₂	в ₁	Г ₂	0,450	0,454	0,584	0,586	42	39	121,5	126,3	0,21	0,18	23	26
7	a ₂	б ₃	в ₄	Г ₄	0,412	0,417	0,524	0,527	39	36	295,2	304,3	0,06	0,05	56	59
8	a ₂	б ₄	в ₃	Г ₁	0,554	0,551	0,644	0,642	36	31	76,3	77,5	0,28	0,23	27	34
9	a ₃	б ₁	в ₃	Г ₄	0,584	0,589	0,667	0,655	40	36	91,8	87,4	0,24	0,28	11	15
10	a ₃	б ₂	в ₄	Г ₁	0,407	0,409	0,586	0,584	35	37	220,5	231,8	0,14	0,11	25	32
11	a ₃	б ₃	в ₁	Г ₃	0,477	0,472	0,626	0,623	35	34	115,2	113,8	0,18	0,19	26	23
12	a ₃	б ₄	в ₂	Г ₂	0,500	0,504	0,646	0,644	40	37	77,7	80,4	0,38	0,26	27	29
13	a ₄	б ₁	в ₄	Г ₂	0,417	0,414	0,527	0,526	38	40	326,3	319,7	0,52	0,59	189	176
14	a ₄	б ₂	в ₃	Г ₃	0,501	0,504	0,667	0,668	40	37	137,7	143,4	0,18	0,15	50	55
15	a ₄	б ₃	в ₂	Г ₁	0,499	0,494	0,624	0,621	35	36	168	164,8	0,22	0,24	101	107
16	a ₄	б ₄	в ₁	Г ₄	0,455	0,451	0,588	0,585	40	37	212,3	217,5	0,17	0,15	122	131

Позначення: ж₁ і ж₁' - вільна насипна густина порошкових мас першої і другої серії відповідно, г/см³; ж₂ і ж₂' – насипна густина порошкових мас після ущільнення першої і другої серії відповідно, г/см³; ж₃ і ж₃' - кут природнього відкосу першої і другої серії відповідно, °; ж₄ і ж₄' - стійкість таблеток до роздавлювання першої і другої серії відповідно, Н; ж₅ і ж₅' – стираність таблеток першої і другої серії відповідно, %; ж₆ і ж₆'- час розпадання таблеток першої і другої серії відповідно, сек.

Порошкові маси контролювали за трьома відгуками (вільної насипної густини, насипної густини після ущільнення (2.9.34. Насипна густина та густина після усадки порошків, ДФУ 2.0, с.473) та кутом природнього відкосу (2.9.36. Текучість порошків. Кут природного укосу. ДФУ 2.0, с.477). Кожен дослід був реалізований у двох повторюваностях; отримані дані були оброблені методом дисперсійного аналізу і наведені в табл. 6.3 [59].

Згідно дисперсійного аналізу значущість вивчених факторів, а також взаємодії між ними була наступною: $B > A > B > \Gamma > \text{res.}$

На рис. 6.3. проілюстровано вплив природи різних зразків МКЦ на параметр насипної густини порошкових мас до усадки.

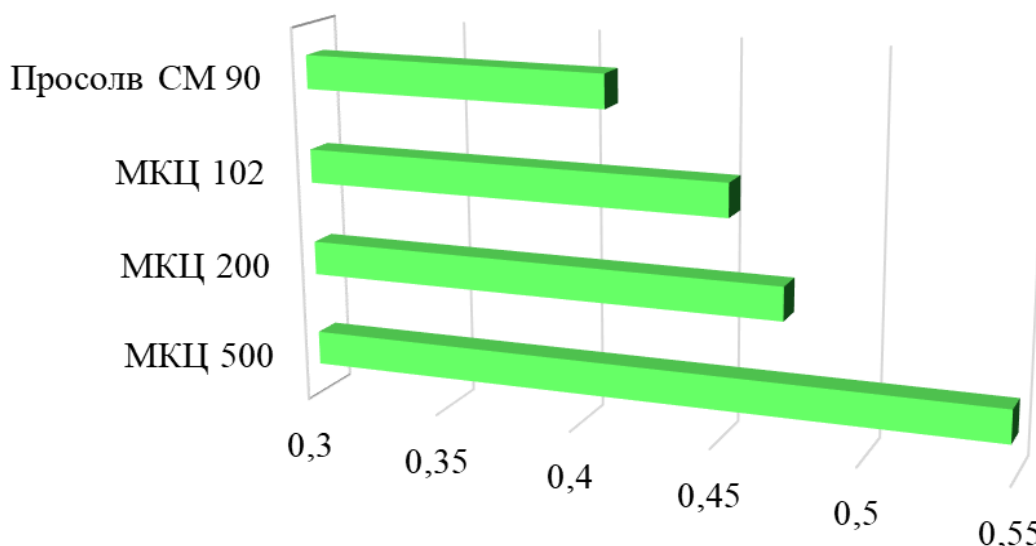


Рис. 6.3. Вплив рівнів фактора В (МКЦ-наповнювачів) на значення вільної насипної густини порошкових мас (г/см³)

Згідно аналізу рисунку 6.3 було виявлено, що ранжований ряд переваг для мікрокристалічної целюлози виглядає наступним чином: МКЦ 500 (0,548 г/см³), МКЦ 200 (0,472 г/см³), МКЦ 102 (0,453 г/см³) та просолвом СМ 90 (0,410 г/см³).

На рис. 6.4. проілюстровано вплив природи різних зразків цукрів на параметр насипної густини порошкових мас до усадки.

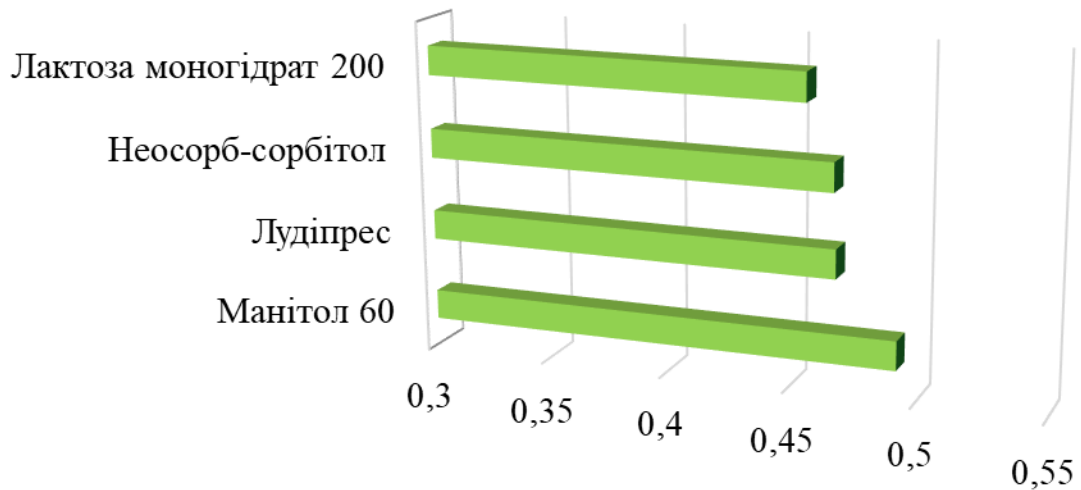


Рис. 6.4. Вплив природи цукрів (рівнів фактора А) на насипну густину порошкових мас до усадки (г/см³)

Ранжований ряд переваг для вивчених цукрів має такий вигляд: манітол 60 > лудіпрес > сорбітол > лактоза моногідрат зі значення 0,492 г/см³, 0,468 г/см³, 0,467 г/см³ і 0,456 г/см³, відповідно.

На рис. 6.5. показано вплив дезінтегрантів на відгук вільної насипної густини порошків.

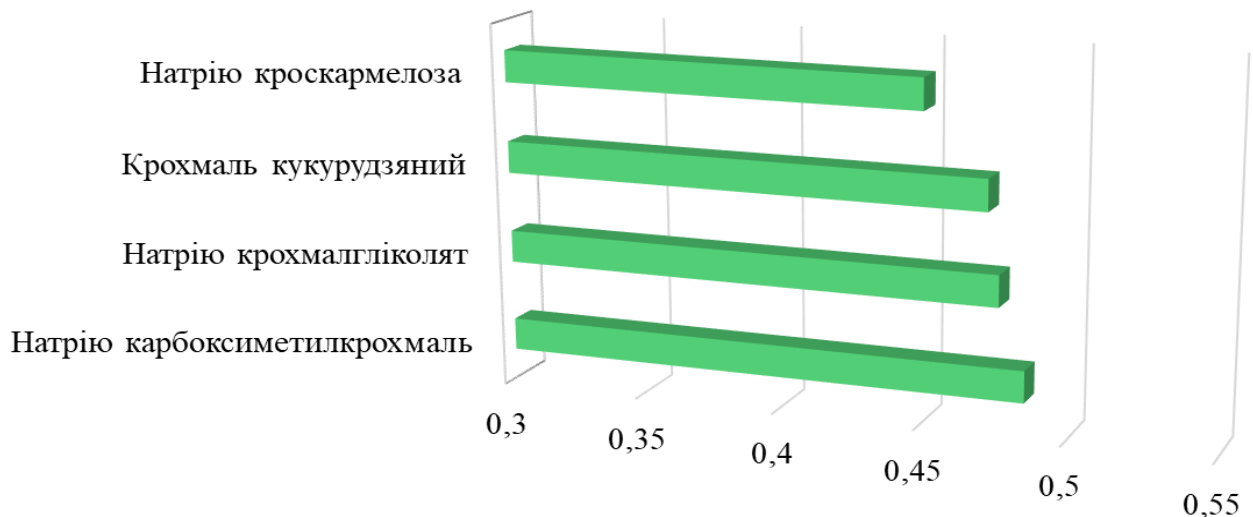


Рис. 6.5. Вплив рівнів фактора Б (розпушувачів) на значення густини порошкових мас до усадки (г/см³)

На підставі даних, представлених на рисунку 6.5, можна виявити, що найбільше значення відгуку вільної насипної густини отримано при

використанні натрію карбоксиметилкрохмалю ($0,485 \text{ г/см}^3$). Натрію крохмальгліколят ($0,476 \text{ г/см}^3$) має дещо нижчі значення при перевазі над кукурудзяним крохмалем ($0,472 \text{ г/см}^3$) і натрію кроскармелозою ($0,450 \text{ г/см}^3$).

На рис. 6.6 візуалізовано вплив змащувальних ДР на показник густини порошків до усадки.

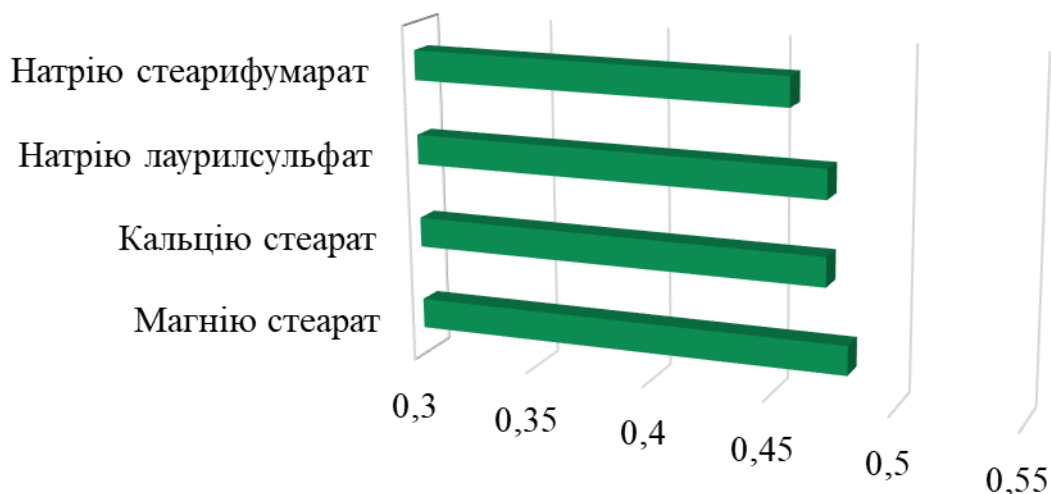


Рис. 6.6. Вплив природи змащувальних речовин (фактор Г) на насипну густину порошкових мас до усадки (г/см^3)

Ранжований ряд переваг для вивчених змащувальних речовин (фактор Г) має наступний вигляд: магнію стеарат > кальцію стеарат = натрію лаурилсульфат > натрію стеарилфумарат із значеннями $0,481 \text{ г/см}^3$, $0,472 \text{ г/см}^3$ і $0,457 \text{ г/см}^3$, відповідно.

Насипна густина після усадки є одним із аспектів, який визначає схильність порошкових мас для прямого пресування у таблетки. Дисперсійний аналіз із вивчення насипної густини порошкових мас після усадки (ущільнення) показав значущість вивчених факторів та взаємодії між ними: $B > A > B > \Gamma > \text{res.}$

Вплив природи зразків МКЦ-наповнювачів на насипну густину порошкових мас після усадки показано на рис. 6.7.

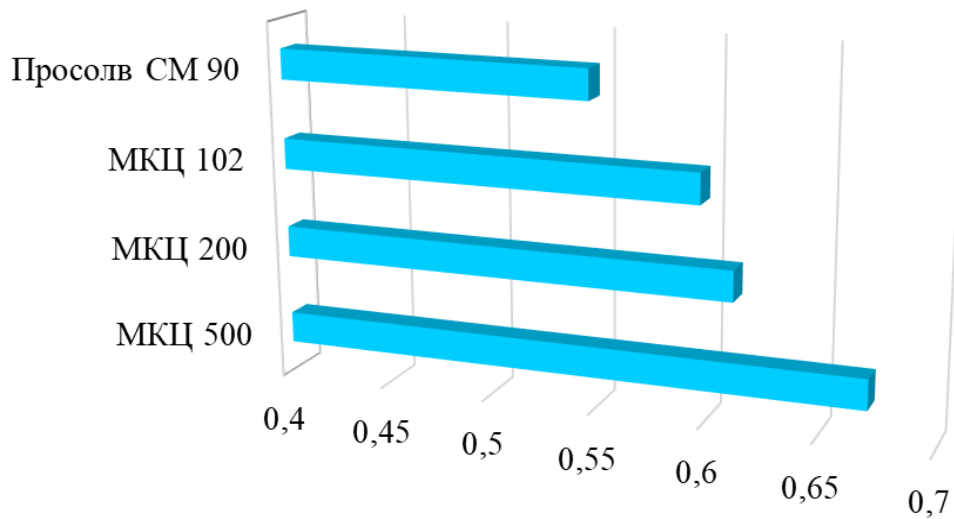


Рис. 6.7. Вплив рівнів фактора В (МКЦ-наповнювачів) на значення густини порошкових мас після усадки (г/см³)

Аналіз показав, що найбільше значення параметру насипної густини після усадки було отримано при використанні МКЦ 500 (0.671 г/см³), яка має перевагу над 3 іншими формотворами: МКЦ 200 (0.612 г/см³) > МКЦ 102 (0.597 г/см³) > просолвом СМ 90 (0.547 г/см³).

Вплив природи наповнювачів-цукрів на вищезгаданий відгук продемонстрований на рис. 6.8.

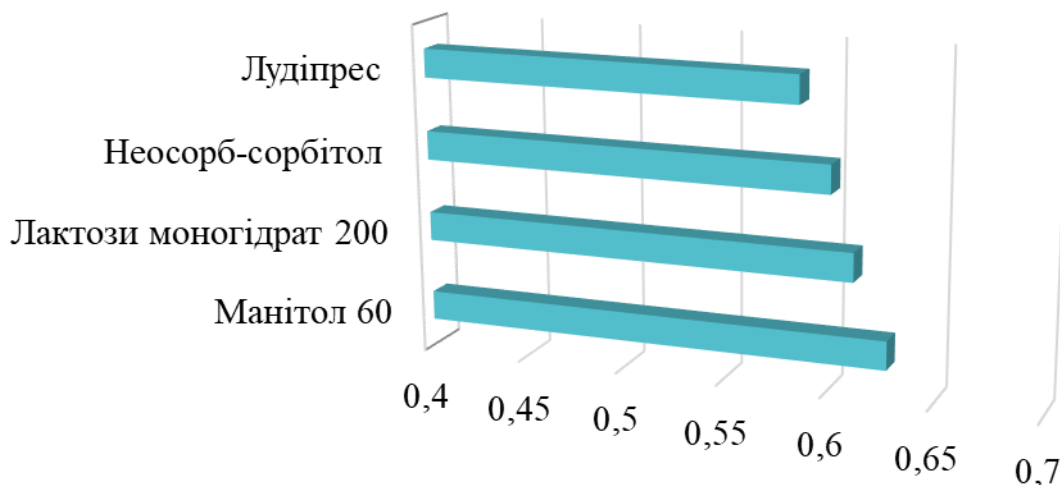


Рис. 6.8. Вплив природи цукрів (рівнів фактора А) на значення насипної густини після ущільнення порошкових мас (г/см³)

При вивченні наповнювачів на основі цукрів встановлено, що найбільше значення ущільнення після усадки було при використанні манітолу 60 (0.628 г/см^3), якому поступається моногідрат лактози 200 (0.612 г/см^3) і сорбітол (0.601 г/см^3). Лудіпрес має найменше значення вищезгаданого параметру (0.586 г/см^3).

На рис. 6.9 показано вплив дезінтегрантів на відгук густини порошкових мас після ущільнення.

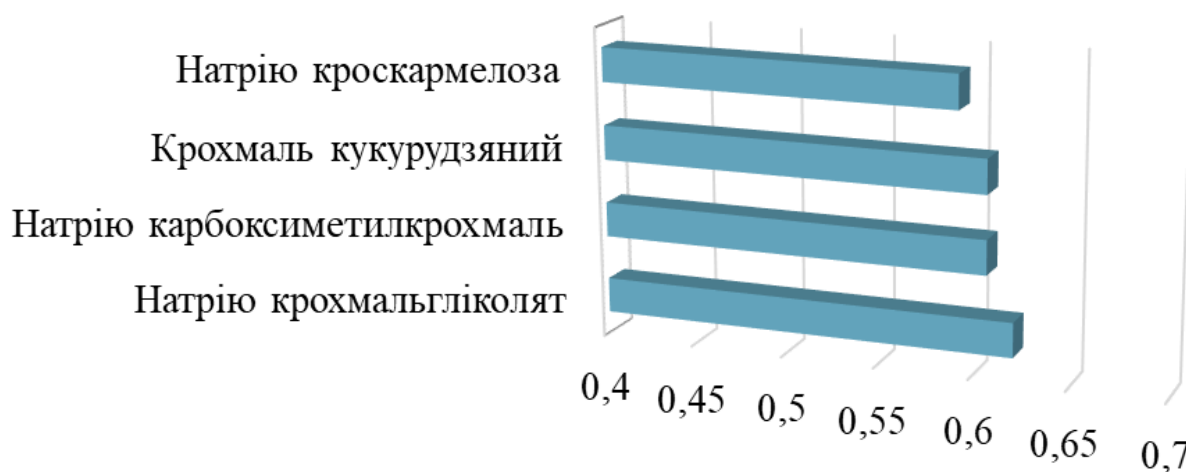


Рис. 6.9. Вплив рівнів фактора Б (розпушувачів) на значення густини після ущільнення порошкових мас (г/см^3)

Дослідження кореляції між типом розпушувача та параметрами ущільнення порошкових матеріалів дозволили встановити, що найбільше значення вказаного відгуку було отримано при використанні натрію крохмальгліколяту ($0,621 \text{ г/см}^3$). Розпушувач натрію карбоксиметилкрохмалю ($0,607 \text{ г/см}^3$) має перевагу над кукурудзяним крохмалем ($0,607 \text{ г/см}^3$). Найменше значення густини порошкових мас після усадки було досягнуто при включенні натрію кроскармелози ($0,592 \text{ г/см}^3$).

На рис. 6.10. візуалізовано вплив змащувальних ДР на показник насипної густини порошків після ущільнення.

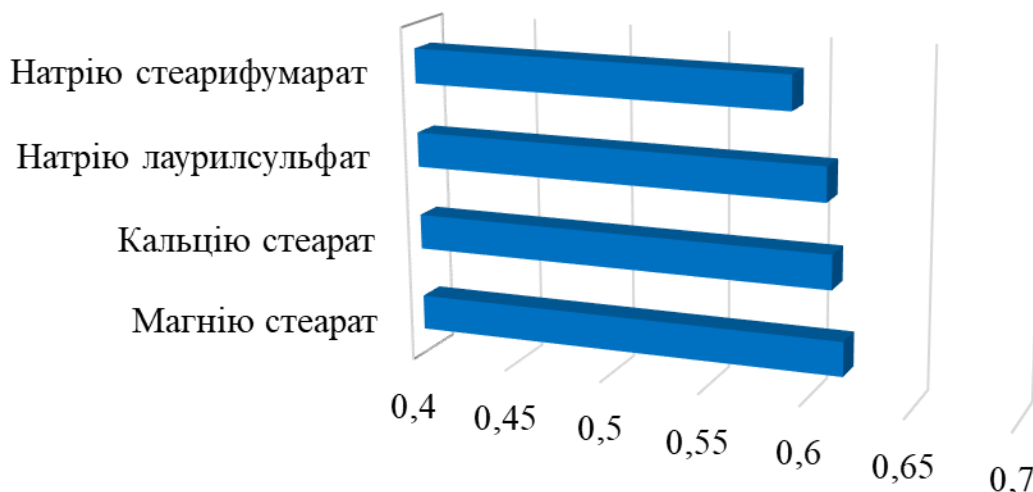


Рис. 6.10. Вплив природи змащувальних речовин (фактор Г) на параметр насипної густини після ущільнення порошкових мас (г/см³)

Для змащувальних ДР (фактор Г) ранжований ряд переваг згідно рис. 6.12 можна представити у вигляді: магнію стеарат > кальцію стеарат > натрію лаурилсульфат > натрію стеарилфумарат із значеннями 0,617 г/см³, 0,611 г/см³, 0,608 г/см³, 0,591 г/см³ відповідно.

Кут природнього відкосу є вагомим чинником/фактором при визначенні схильності порошків до прямого пресування : порошкові маси з меншим кутом ($\leq 41^\circ$) характеризуються кращими властивостями сипучості і більшою придатністю до таблетування прямим пресуванням.

Роль досліджуваних факторів у контексті параметру кута природнього відкосу можна описати наступним рядом переваг: Б > А > В. Вплив фактора D та взаємодії між факторами були статистично незначущими.

На рис. 6.11 показано вплив дезінтегрантів на відгук кута природнього відкосу порошкових мас.

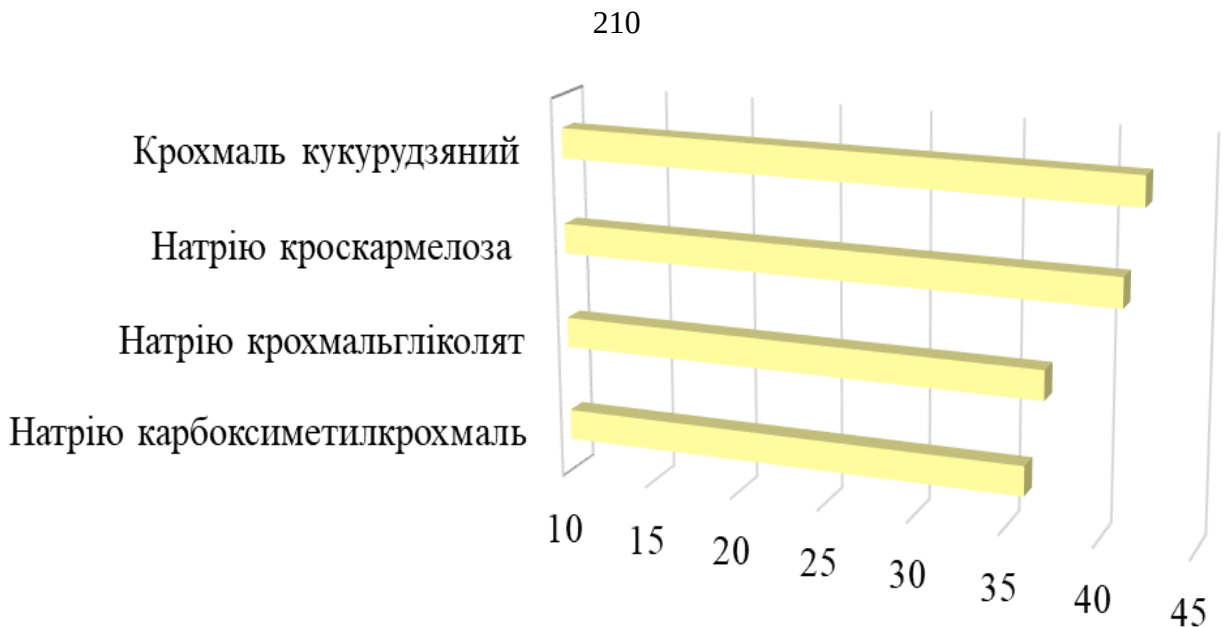


Рис. 6.11. Вплив рівнів фактора Б (розпушувачів) на значення кута природнього відкосу порошкових мас (°)

Аналізуючи рис. 6.13, найбільші значення відгуку отримано при використанні крохмалю кукурудзяного (42 °) та натрію кроскармелоза (41 °). Такі значення є критичними і вказують на низьку імовірність порошкових мас до прямого пресування. У цьому контексті натрію карбоксиметилкрохмаль (36,5 °) та натрію крохмальгліколяту (37,1 °) є прийнятними розпушувачами.

Вплив природи цукрів (рівнів фактора А) на кут природнього відкосу порошкових мас проілюстровано на рис. 6.12.

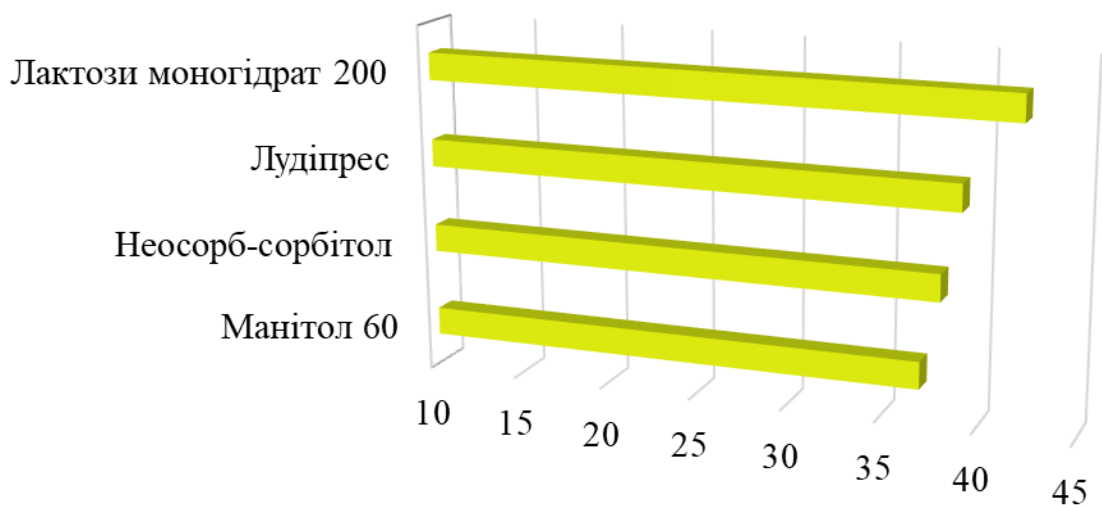


Рис. 6.12. Вплив природи цукрів (рівнів фактора А) на значення кута природнього відкосу порошкових мас (°)

Лактози моногідрат 200, широко розповсюджена ДР у фармацевтичній індустрії, має критичне значення кута природнього відкосу (42°), отже малопридатна для прямого пресування. Найнижче значення цього відкосу мають манітол 60 (37°), який має перевагу над сорбітолом (38°) та лудіпресом (39°).

Вплив рівнів фактора В (МКЦ-наповнювачів) на значення кута природнього відкосу порошкових мас зображено на рис. 6.13.

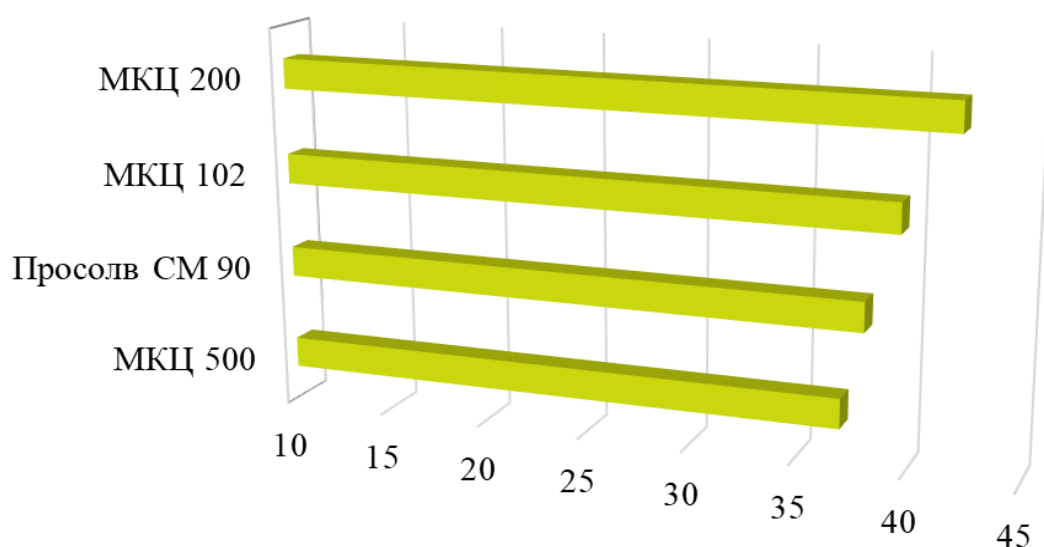


Рис. 6.13. Вплив рівнів фактора В (МКЦ-наповнювачів) на значення кута природнього відкосу порошкових мас ($^\circ$)

Для вивчених зразків МКЦ досліджений ранжований ряд переваг набуває наступного вигляду: МКЦ 200 (42°) > МКЦ 102 ($39,5^\circ$) > просолв СМ $^\circ$ 90 (38°) > МКЦ 500 (37°). З-поміж них МКЦ-200 теж має критичне значення відкосу кута природнього відкосу.

Таблетки діаметром 12 мм і середньою масою 0,5 г пресували при питомому тиску 180 Н на лабораторному гідравлічному пресі. Готові таблетки контролювали за відгуками стійкості до роздавлювання, стираністю і часом розпадання.

Стійкість до роздавлювання таблеток і є одним із ключових показників якості таблеток; і повинна бути принаймі 40 Н.

Дисперсійний аналіз з вивчення відгуку стійкості таблеток до роздавлювання показав наступну значущість факторів : $B > A > \Gamma > B$.

Вплив рівнів фактора В (МКЦ-наповнювачів) на значення стійкості таблеток до роздавлювання зображено на рис. 6.14.

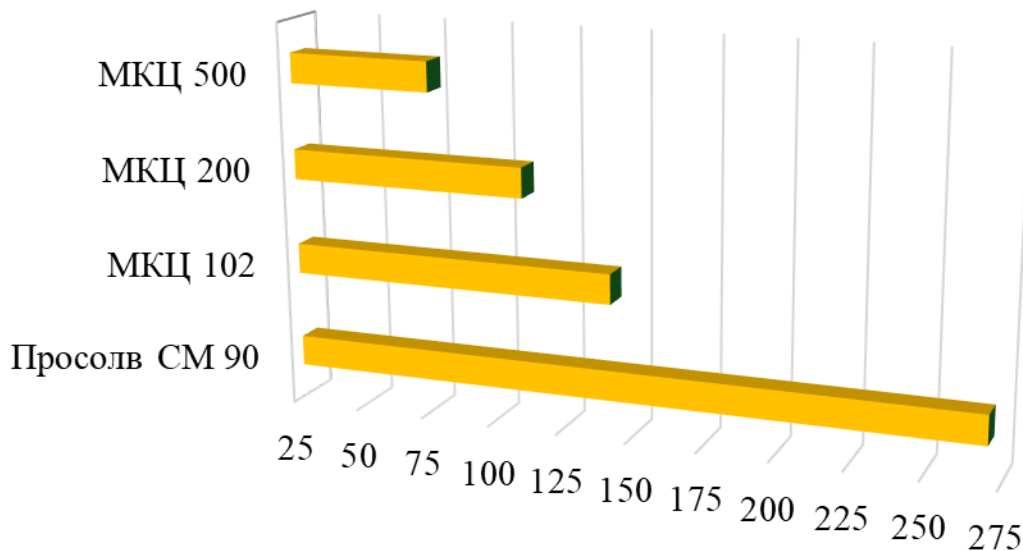


Рис. 6.14. Вплив рівнів фактора В (МКЦ-наповнювачів) на значення стійкості таблеток до роздавлювання (Н)

Слід зазначити, що усі отримані таблетки характеризувалися хорошою стійкістю до роздавлювання: найкращу стійкість до роздавлювання таблетки із просолвом СМ 90 (270,15 Н) із вагомою перевагою над наповнювачами МКЦ 102, МКЦ 200, МКЦ 500 із значеннями 142,01 Н, 110,5 Н і 76,6 Н відповідно.

Вплив природи цукрів-наповнювачів на значення стійкості таблеток до роздавлювання проілюстровано на рис. 6.15.

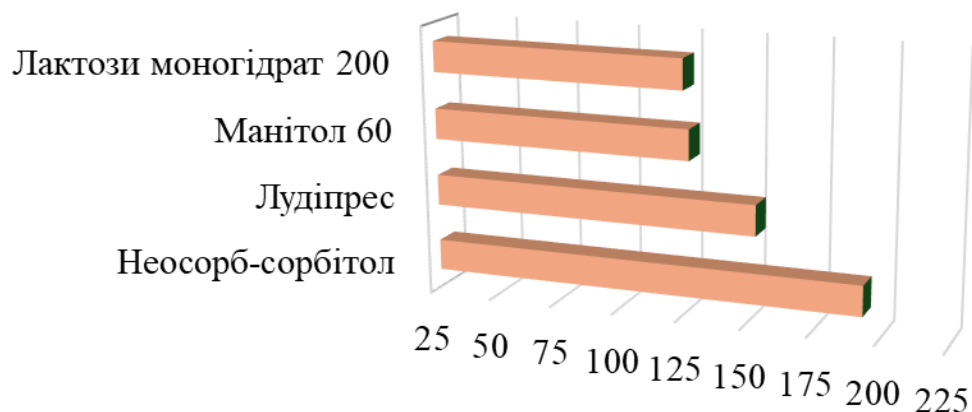


Рис. 6.15. Вплив природи цукрів (рівнів фактора А) на значення стійкості таблеток до роздавлювання (Н)

Ранжований ряд переваг цукрів у контексті впливу на стійкість до роздавлювання таблеток має таку структуру: неосорбітол > лудіпрес > манітол > лактози моногідрат 200 зі значеннями 193,3 Н, 152,9 Н, 127,3 Н та 125,0 Н відповідно.

На рис. 6.16 візуалізовано вплив змащувальних ДР на показник стійкості таблеток до роздавлювання.

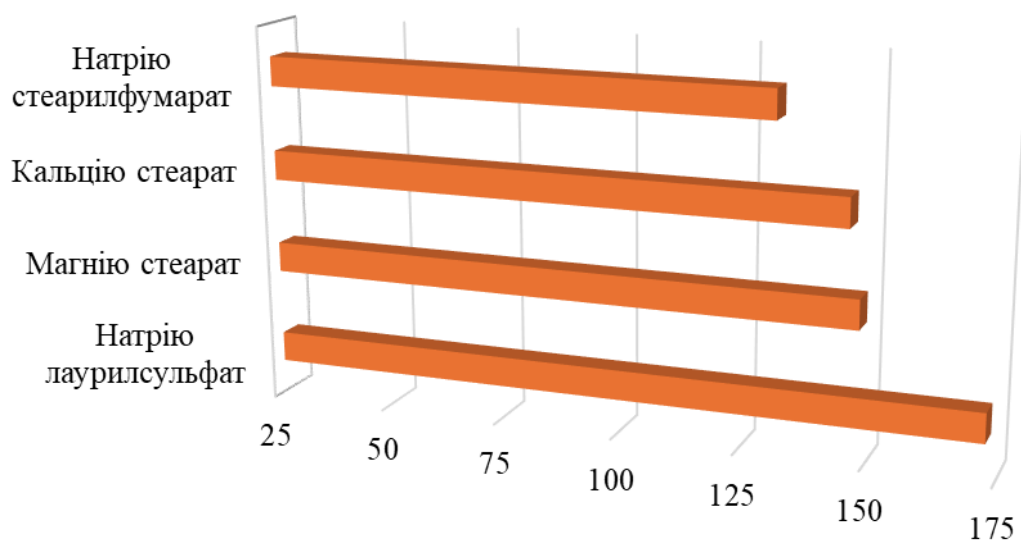


Рис. 6.16. Вплив природи змащувальних речовин (фактор Г) на параметр стійкості таблеток до роздавлювання (Н)

З рис. 6.16 видно, що найвищу стійкість забезпечує змащувальна ДР натрію лаурилсульфат (172,7 Н). Натрію стеарилфумарат поступається магнію стеарату та кальцію стеарату зі значеннями 131,5 Н, 145,9 Н та 148,2 Н відповідно.

На рис. 6.18 показано вплив дезінтегрантів на відгук стійкості отриманих таблеток до роздавлювання.

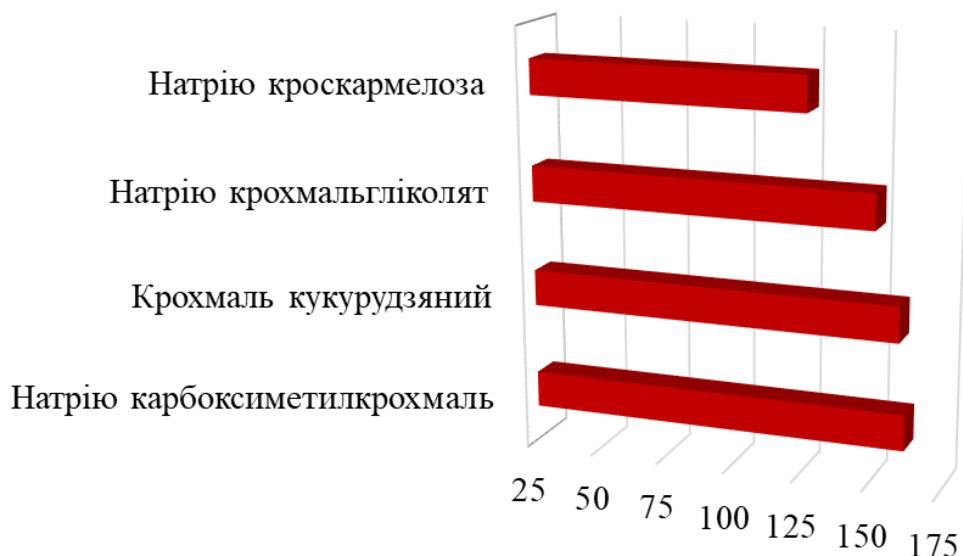


Рис. 6.18. Вплив рівнів фактора Б (розпушувачів) на значення стійкості таблеток до роздавлювання (Н)

Згідно рис. 6.18 найстійкішими до роздавлювання виявились таблетки, що містять в своєму складі натрій карбоксиметилкрохмаль (161,9 Н). Таблетки з крохмалем кукурудзяним дещо поступаються (159,5 Н), але має перевагу над розпушувачами натрію крохмальгліколятом (150,6 Н) та натрію кроскармелозою (126,4 Н).

Таблетки з АМАБТ-ом досліджували на стираність: допустимою вважається стираність менше 1 %. За впливом на даний відгук якісні фактори можна розмістити наступним чином: $\Gamma > B > res > Б > A$. Вагоме значення res свідчить, що між рівнями факторів відбувається суттєва взаємодія. Слід підкреслити, що через дуже високу стійкість до роздавлювання, стираність була таблеток незначною: $< 0,5 \%$.

На рис. 6.19. візуалізовано вплив змащувальних ДР на показник стираності таблеток.

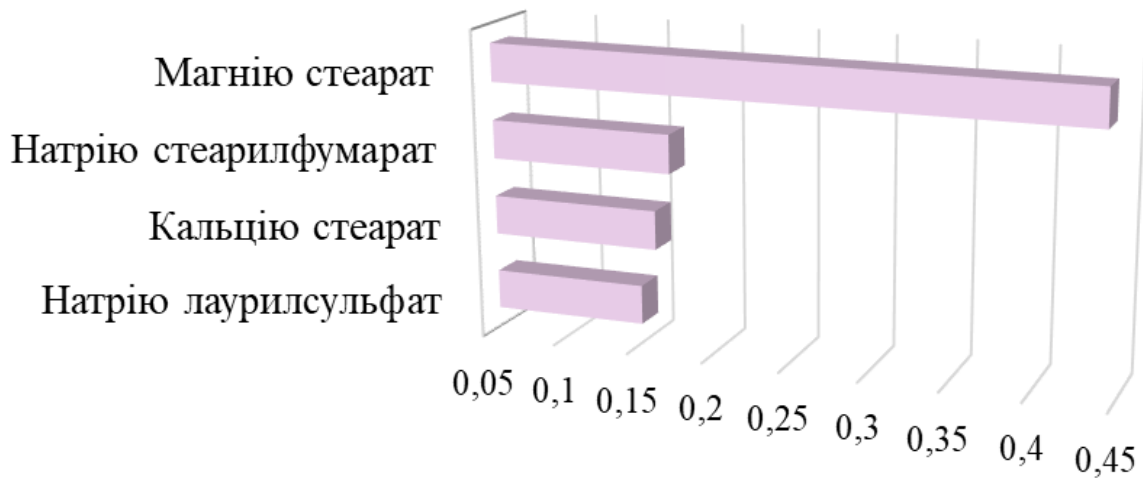


Рис. 6.19. Вплив природи змащувальних речовин (фактор Г) на параметр стираності таблеток (%)

Найменшу стираність таблеток з-поміж наповнювачів на основі мікрокристалічної целюлози забезпечив натрію лаурилсульфату (0,15%), який має перевагу над кальцію стеаратом, натрію стеарилсульфату, магнію стеарат (0,44%) зі значеннями 0,16% 0,17 %) та 0,44%.

Вплив рівнів фактора В (МКЦ-наповнювачів) на значення стираності показано на рис. 6.20.

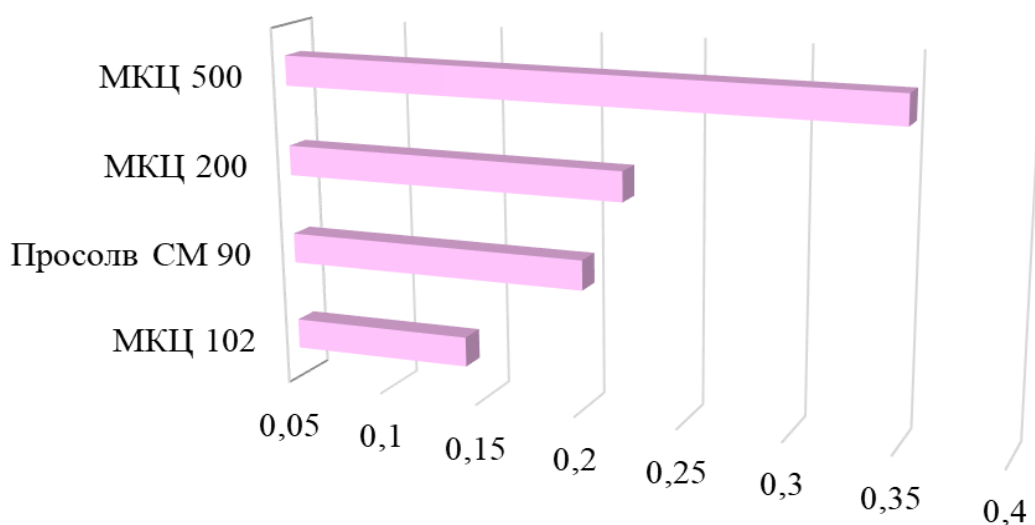


Рис. 6.20. Вплив рівнів фактора В (МКЦ-наповнювачів) на значення стираності таблеток (%)

З-поміж вивчених зразків МКЦ найкраще себе проявила МКЦ 102 (0,14%). Формотвори просолв СМ 90, МКЦ 200 та МКЦ 500 характеризуються дещо гіршими значеннями відгуку: 0,20%, 0,22% 0,35% відповідно.

На рис. 6.21 показано вплив дезінтегрантів на відгук стираності таблеток.

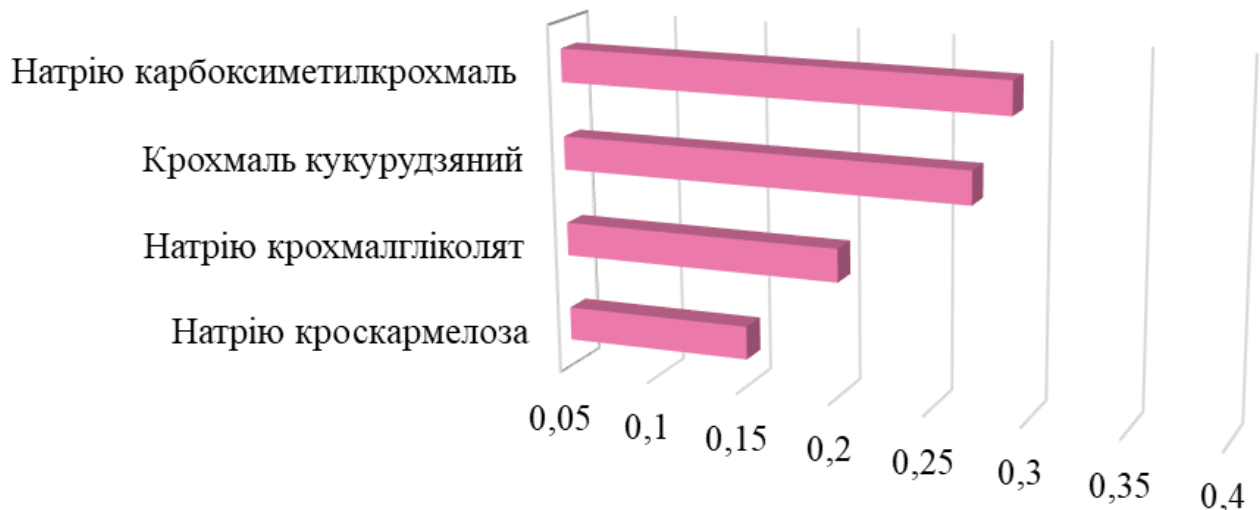


Рис. 6.21. Вплив рівнів фактора Б (розпушувачів) на значення стираності таблеток (%)

Натрію карбоксиметилкрохмаль, будучи розпушувачем, асоційованим з найбільшою стираністю (0,29%) серед вивчених, поступався крохмалю кукурудзяному (0,27%), натрію крохмалгліколяту (0,20%) та натрію крохмалгліколяту (0,15%).

Вплив природи цукрів на стираність таблеток зображено на рис. 6.22.

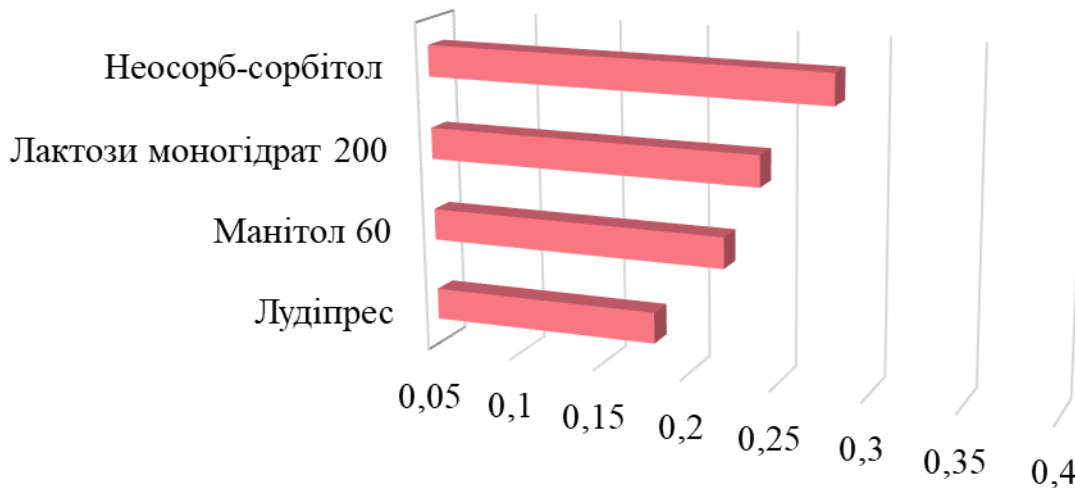


Рис. 6.22. Вплив природи цукрів (рівнів фактора А) на значення стираності таблеток (%)

З рис. 6.22 видно, що найменшу стираність мали таблетки, які містять лудіпрес (0,18%). Більша стираність притаманна зразкам із манітолу 60 (0,22%) та лактози моногідратом 200. Сорбітол асоціюється з найбільшою стираністю: 0,28%.

Час розпадання – важливий фармако-технологічний параметр таблеток, що диспергуються в ротовій порожнині. Критичне значення цього параметру згідно ДФУ – 180 сек (с.1125). Таблетки з АМАБТ-ом досліджували на вищезгаданий відгук в приладі «кошик». Слід зауважити, що усі таблетки володіли високою стійкістю до роздавлювання та низькою стираністю. У переважачій більшості серій дослідів вони розпадалися впродовж 1 хвилини. Дисперсійний аналіз із вивчення впливу факторів на час розпадання таблеток з протівірусною дією показав їх значущість і взаємодію між ними : $A > B > \Gamma > \text{res} > B$.

Вплив природи цукрів-наповнювачів показник часу розпадання таблеток проілюстрований на рис. 6.23.

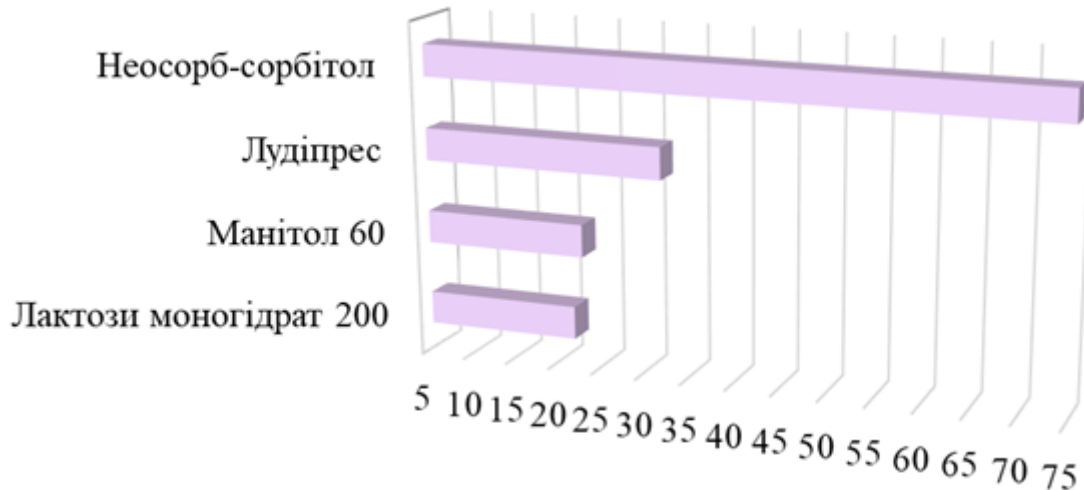


Рис 6.23. Вплив природи цукрів (рівнів фактора А) на значення часу розпадання таблеток (сек.)

При використанні цукрів-наповнювачів найшвидше розпадалися таблетки із лактози моногідратом 200 (22 сек.), маючи перевагу над манітолом 60 (23 сек.), лудіпресом (32 сек.), сорбітолом (193 сек.).

Вплив рівнів фактора В (МКЦ-наповнювачів) на значення часу розпадання зображено на рис. 6.24.

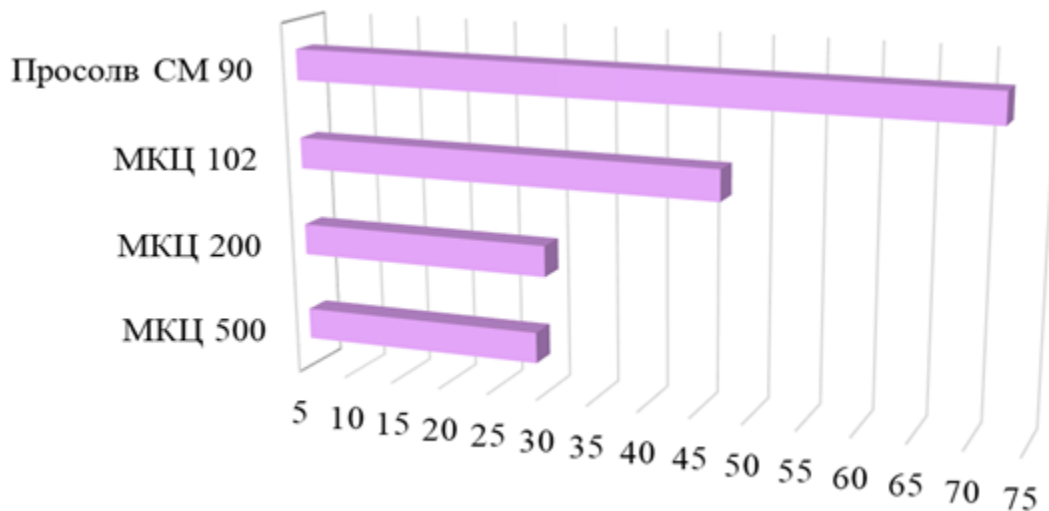


Рис. 6.24. Вплив рівнів фактора В (МКЦ-наповнювачів) на значення часу розпадання таблеток (сек.)

При використанні МКЦ-наповнювачів встановлено, що найдовше розпадаються таблетки із просолвом СМ 90 (72 сек.). Найкраще

розпадаються таблетки із МКЦ 500 у своєму складі, маючи перевагу над МКЦ 200 і МКЦ 102 зі значеннями 30 і 47 секунд відповідно.

На рис. 6.25. візуалізовано вплив змащувальних ДР на показник часу розпадання таблеток.

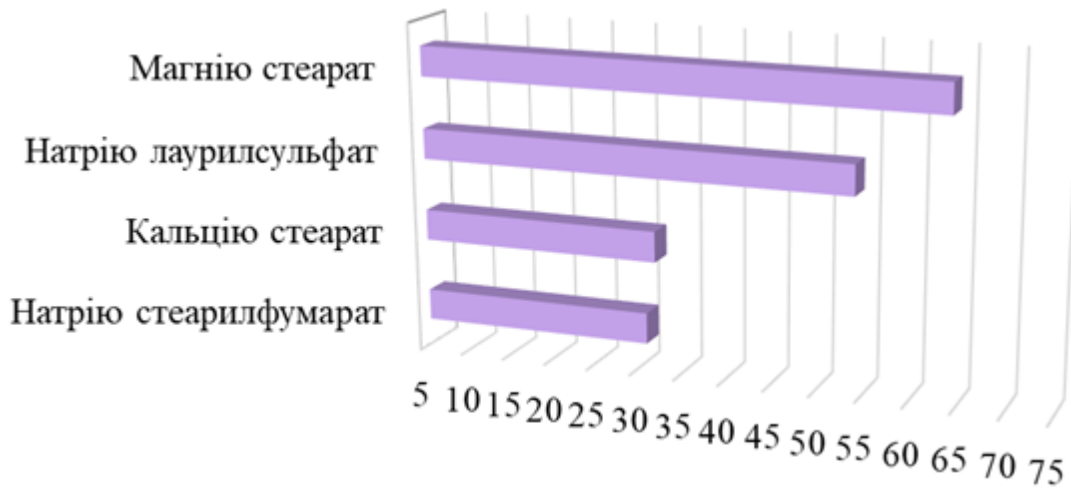


Рис. 6.25. Вплив природи змащувальних речовин (фактор Г) на параметр часу розпадання таблеток (сек.)

З рис. 6.25 видно, що найшвидше розпадання спостерігалось при використанні натрію стеарилфумарату (31 сек.) і кальцію стеарату (32 сек.). Їм поступають натрію стеарилсульфат та магнію стеарат зі значеннями 54 і 64 сек. відповідно.

На рис. 6.26 показано вплив дезінтегрантів на відгук часу розпадання таблеток.

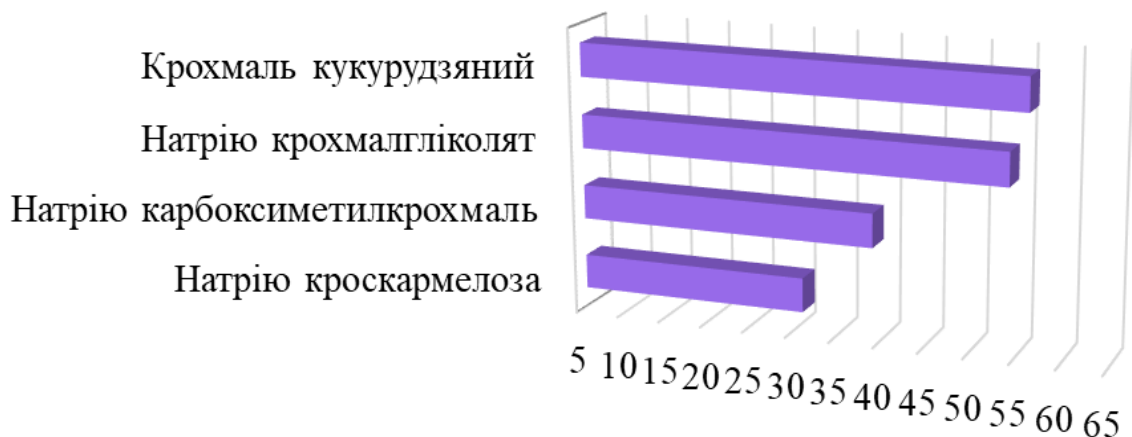


Рис. 6.26. Вплив рівнів фактора Б (розпушувачів) на значення часу розпадання (сек.)

Аналіз рис. 6.26 показав, що найкраще розпадаються таблетки з натрію кроскармелозою, як розпушувачем. Вказаній ДР суттєво поступаються натрію карбоксиметилкрохмаль і натрію крохмальгліколят (54 сек.) та крохмаль кукурудзяний (56 сек.).

Оскільки отримано різні ряди переваг фармако-технологічних параметрів ТДРП, що суттєво ускладнює вибір оптимальних ексципієнтів, вирішено використовувати функцію бажаності. Вона є узагальненим показником впливу ДР на відгуки досліджуваних ТДРП. Розподіл переводу у безрозмірні величини відбувається по принципу, від 0 до 1,0, де 1,0 – ідеальний результат, 0- дуже погане значення [370].

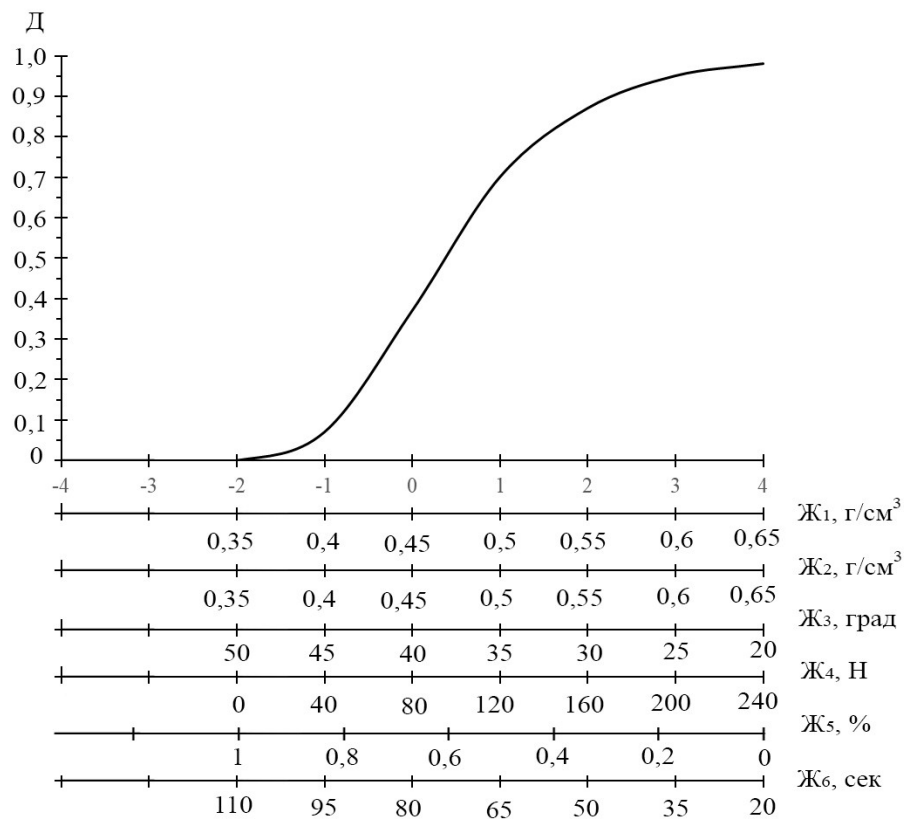


Рис. 6.27. Функція бажаності для антивірусних ТДРП

Враховуючи вимоги, окреслені в ДФУ, найкращими ДР для наступних досліджень ТДРП з АМАБТ-ом обрано: лудіпрес із групи цукрів-наповнювачів (а₂), натрію карбоксиметилкрохмаль із групи розпушувачів (б₃), просолв СМ 90 із групи МКЦ-наповнювачів (в₄), натрію лаурилсульфат із групи змащувальних сполук (г₄) [59].

6.3. Ідентифікація S-аліл 4-метакриламідобензенсульфонотіоату в таблетках ІЧ-спектроскопією

Порівняння ІЧ-спектрів таблеток без діючого компонента (№1) і таблеток з 2%-им масовим вмістом АМАБТ (№2) і зразку тіосульфату S-аліл 4-метакриламідобензенсульфонотіоату (№3) (рис. 6.28) показало суттєве співпадіння основних смуг поглинання зразків № 1 і 2. Ці смуги відносяться до коливань груп наповнювачів (просолву (суміші мікрокристалічної целюлози із модифікованим кремнію діоксидом), лудіпресу (суміші лактози моногідрату, полімерів на основі полівінілпіролідону), натрій карбоксиметилкрохмалю і натрій лаурилсульфату). На ІЧ-спектрі №3 наявні всі характеристичні смуги поглинання S-аліл 4-метакриламідобензенсульфонотіоату.

У порівнянні спектрів ТДРП без АМАБТ (№1) і №2 протигерпетичної таблетки з сульфонотіоатною складовою проявляються декілька нових смуг поглинання малої інтенсивності, які можна віднести до характеристичних смуг поглинання речовини АМАБТ.

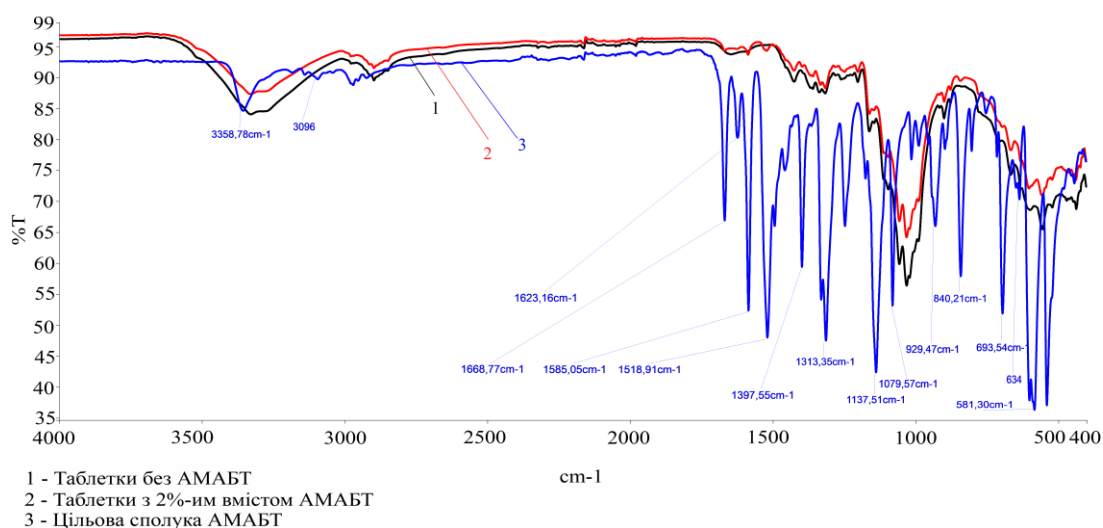


Рис. 6.28. ІЧ-спектр ТДРП без (№1) і з АМАБТ (№2), цільової сполуки (№3)

Отримані спектри були нормовані по висоті (рис. 6.29) в діапазоні $1700\text{--}1600\text{ см}^{-1}$. З спектрів по співпадінню основних смуг поглинання видно, що S-аліл 4-метакрилоїламідобензенсульфонотіоат входить до складу таблеток, що диспергуються в ротовій порожнині.

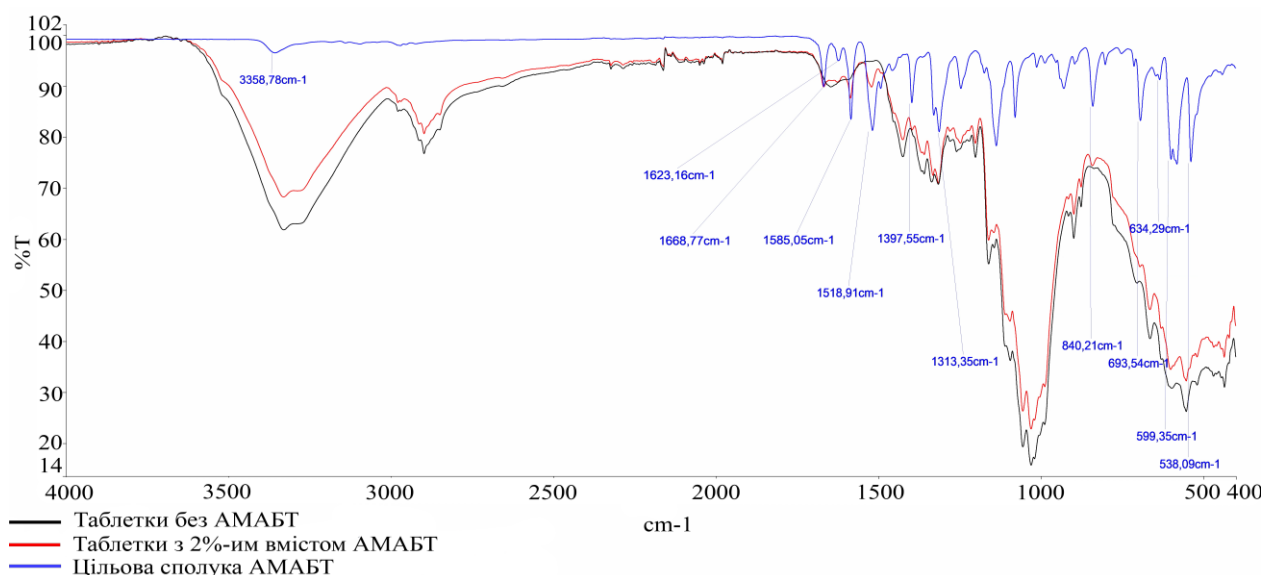


Рис. 6.29. Нормований ІЧ-спектр ТДРП без (№1) і з АМАБТ (№2),
цільової сполуки (№3)

Зокрема у спектрі противірусних таблеток чотири смуг поглинання повністю співпадають з характеристичними смугами поглинання цільової сполуки АМАБТ (рис. 6.30). Так, наприклад, співпадають смуги поглинання: при 1669 см^{-1} , що відноситься до валентних коливань карбонільної групи $\text{C}=\text{O}$ у АМАБТ; при 1623 см^{-1} , яка відповідає вільному фрагменту метакрилоїльного залишку; при 1585 см^{-1} , яка відноситься до коливань $\text{C}=\text{C}$ ароматичного кільця і, аналогічно, смуги поглинань при 1519 см^{-1} відповідають амідному зв'язку в фрагменті $\text{NH}-\text{C}=\text{O}$.

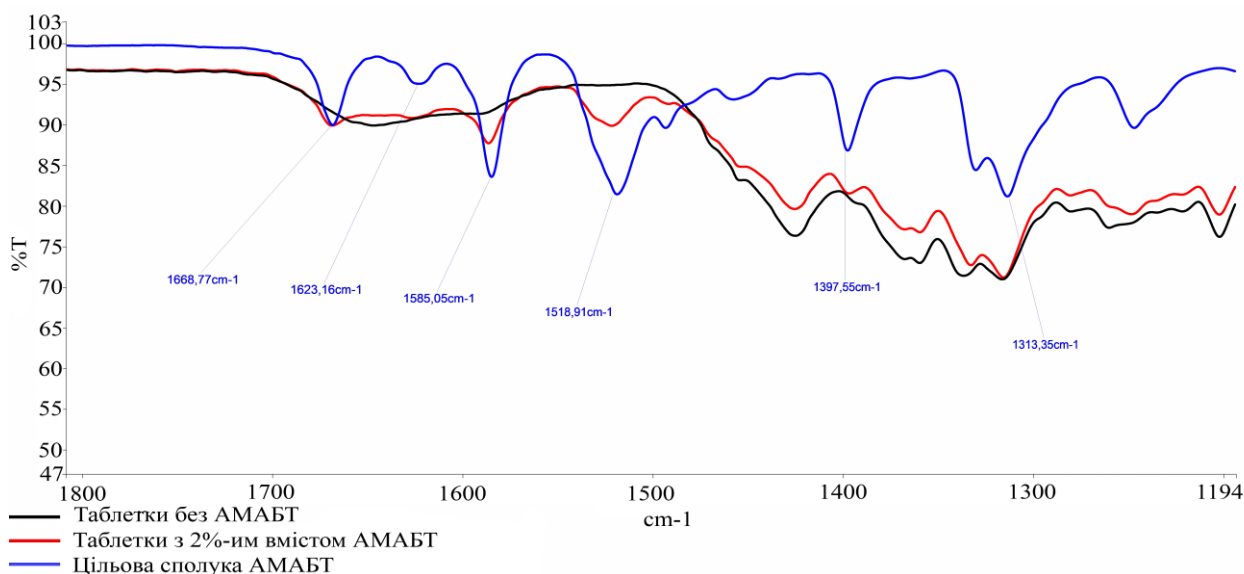


Рис. 6.30. Нормовані спектри в ділянці при $1800\text{-}1200\text{ см}^{-1}$

Окрім того, зафіксовано слабо виразні, проте аналогічно розташовані характеристичні піки S-аліл 4-метакриламідобензенсульфонотіоату у ділянці «відбитків пальців» при 840, 693, 599, 538 cm^{-1} (рис. 6.31), які відповідають за коливання ароматичних та алкільних C-H груп.

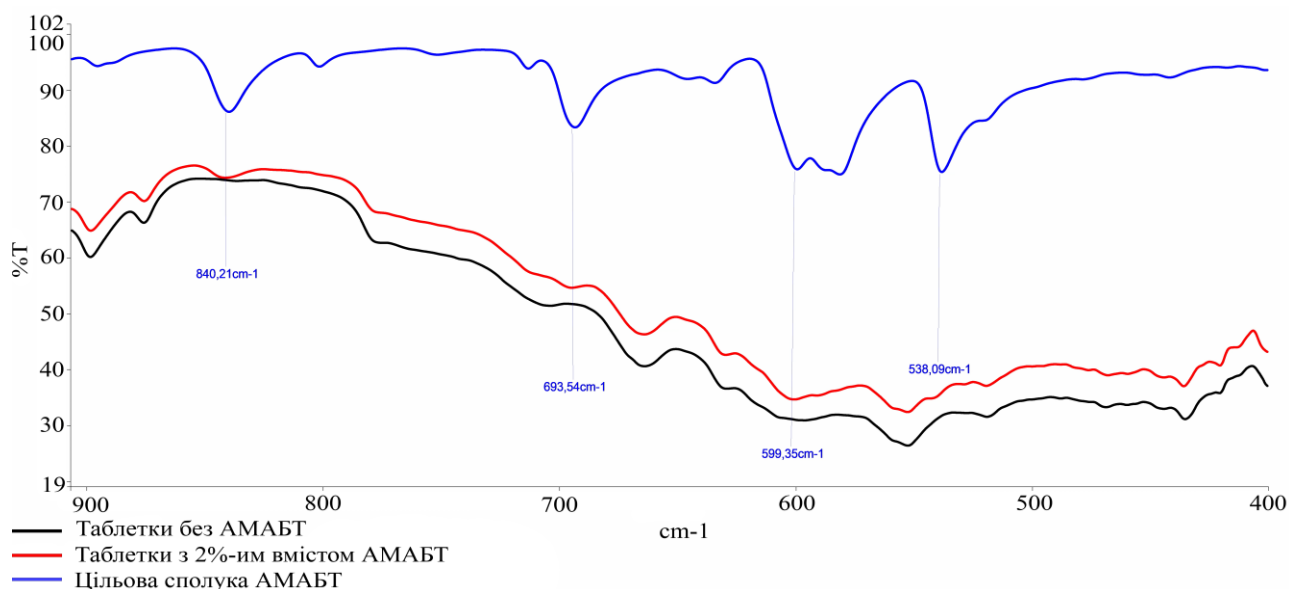


Рис. 6.31. Нормовані ІЧ-спектри в ділянці при 900-400 cm^{-1}

6.4. Дослідження впливу таблеток на систему антиоксидантного захисту і метаболізм *in vivo*

Проведено дослідження *in vivo* таблеток з S-аліл 4-метакриламідобензенсульфонотіоатом на щурах з метою оцінки впливу найкращого за фармако-технологічними показниками складу ТДРП на систему антиоксидантного захисту, а також метаболічні процеси в організмі [59].

У дослідах *in vivo* використовувалась сірковмісна сполука – S-аліл 4-метакриламідобензенсульфонотіоат (АМАБТ) у таблетованій формі [59].

Проведення експериментів на лабораторних тваринах здійснювалося відповідно до вимог Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (від 26.02.2006 р.) та «Загальних принципів роботи з використанням тварин у наукових дослідженнях», ухвалених I Національним конгресом з біоетики (Київ, 2001), що узгоджуються з положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються

в експериментальних та інших наукових цілях» (Страсбург, 1985). Проведення дослідження було схвалено комісією з біоетики Інституту біології тварин НААН (протокол №82 від 20.12.2019 р.).

Дослідження проводилися в лабораторії біохімії адаптації та онтогенезу тварин Інституту біології тварин НААН. Експериментальна частина була здійснена на білих щурах породи Вістар з масою тіла 180–220 г. Усі тварини утримувалися у віварних умовах із підтриманням стабільного температурного режиму (24 ± 1 °C), рівня вологості (45 ± 5 %) та освітлення.

Лабораторні щури утримувалися з вільним доступом до води та комбікорму, норма якого становила 25 г на тварину на добу. Рівень споживання корму визначали за залишками у годівницях, що дозволяло здійснювати контроль за харчовою поведінкою. Динаміку росту та загальний розвиток тварин відстежували шляхом зважування на початковому етапі, протягом усього періоду спостереження та після завершення експерименту.

На основі аналізу попередніх експериментальних даних та узагальнення літературної інформації стосовно застосування природних сірковмісних сполук у *in vivo* дослідженнях, було обґрунтовано вибір добової дози у 100 мг/кг маси тіла. Зазначену дозу вводили щурам *per os* у складі раціону протягом 21 доби.

Лабораторних щурів було розподілено на дві групи по п'ять особин у кожній: I – контрольна, II – дослідна. Упродовж експерименту усі тварини обох експериментальних груп утримувалися на стандартному гранульованому раціоні, призначеному для лабораторних щурів. Додатково до раціону тваринам дослідної групи щоденно вводили по 0,5 см³ олійної суспензії ТДРП із S-аліл 4-метакриламідобензенсульфонотіоату в дозі 50 мг/кг маси тіла (еквівалентно 10 мг на щура вагою 200 г). У контрольній групі вводили еквівалентний об'єм (0,5 см³) рослинної олії один раз на добу. Як основа для приготування олійних суспензій використовувалася харчова олія марки «Олейна» (традиційна, рафінована, дезодорована, виморожена; виробник — ПрАТ з П «ДООЗ»), яка відповідає вимогам ДСТУ 4492:2017 та

стандарту ISO 14024. Тривалість досліду становила 21 добу. По завершенні експерименту, усіх тварин декапітовували після введення тіопенталової анестезії. Усі маніпуляції проводили за температури 4 °C.

Об'єктами дослідження були кров, а також зразки печінки, скелетних м'язів, нирок, селезінки.

За підсумками експериментальних досліджень встановлено, що введення до раціону щурів таблетованої форми S-аліл 4-метакриламідобензенсульфонотіоату у визначеній дозі викликало зміни окремих метаболічних процесів в організмі. Було зафіксовано позитивний вплив на ензими антиоксидантної системи, а також виявлено гіполіподемічну дію досліджуваних ТДРП.

Таким чином, проведені дослідження *in vivo* на щурах виявили такі позитивні ефекти таблетованої форми S-аліл 4-метакриламідобензенсульфонотіоату, як покращення метаболічних процесів і вплив на антиоксидантну систему.

Висновки до розділу 6:

- 1) окреслено загальну концепцію дослідження, особливості і переваги таблеток, що диспергуються в ротовій порожнині, як ЛФ, обґрунтовано доцільність створення противірусних ТДРП з АМАБТ;
- 2) обрано ряд ДР ТДРП, досліджено вплив цих якісних факторів на фармако-технологічні відгуки порошків і таблеток на їх основі, визначено найкращий склад, який включає: просолв СМ 90, лудіпрес, натрію карбоксиметилкрохмаль, натрію лаурилсульфат;
- 3) вивчення *in vivo* таблеток з антигерпетичною речовиною, вказують на їх антиоксидантну і гіполіподемічну дію.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. На основі аналізу літературних даних щодо поширеності антимікробної резистентності у світі, як глобальної проблеми, а також даних щодо отримання і біологічної дії сполук сульфонотіоатної структури обґрунтована актуальність і обрано напрямок дослідження, сформульовано його наукові завдання.

2. У дисертаційній роботі запропоновані нові синтетичні підходи отримання S-етил 4-ацетамідо- і S-аліл 4-метакриламідобензенсульфонотіоатів, виходячи із 4-ацетамідобензенсульфонілхлориду. Зокрема, найефективнішим і екологічно чистим методом одержання S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату визначено синтез під дією ультразвуку в близьких до “solvent- free” умовах і використанні діетилсульфату, як алкіланта (із виходом 90 %). Для S-аліл 4-метакриламідобензенсульфонотіоату здійснено оптимізацію умов отримання N-ацилюванням попередньо синтезованого S-аліл 4-амінобензенсульфонотіоату у тетрагідрофурані при низьких температурах в присутності триетиламіну (із виходом 90 %). Чистота і структура сульфонотіоатів підтверджена методами ЯМР-, ІЧ-, УФ- спектроскопії, мас-спектрометрії. Досліджено фізико-хімічні властивості цільових сполук методами термічного, рентгенофазного і рентгеноструктурного аналізу.

3. Антимікробні властивості S-етил 4-ацетамідо- і S-аліл 4-метакриламідобензенсульфонотіоатів вивчено на 19 музейних і клінічних штамах пріоритетних для людини патогенних грибів і бактерій.

Результати мікробіологічних досліджень *in vitro* показали високу антибактеріальну і протигрибкову дію S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату і обґрунтували доцільність подальшого дослідження його як перспективного кандидата для боротьби з патогенними бактеріями та грибами у складі лікарських засобів, тоді як дослідження антигерпетичної дії S-аліл 4-метакриламідобензенсульфонотіоату на клітинній лінії А-549 щодо герпесвірусів першого і другого типів підтвердило його перспективу, як антивірусного агента.

4. Ґрунтуючись на результатах *in silico*, *in vitro* та *in vivo* досліджень встановлено приналежність S-етил 4-ацетамідо- і S-аліл 4-метакриламідобензенсульфонотіоатів до 4-го і 5-го класів токсичності відповідно згідно GHS-класифікації. Тобто, встановлено, що цільові речовини є низькотоксичними багатообіцяючими біологічно активними сполуками.

5. Запропоновано раціональний склад порошку наскірного: S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоат (1%), цинку оксид (10%), тальк (44,435%), крохмаль картопляний (44,435%) олія м'яти перцевої (0,13%) на підставі результатів мікробіологічних досліджень і з метою покращення органолептичних характеристик створеної композиції.

6. На підставі результатів мікробіологічних, фармако-технологічних, термічних досліджень запропоновано дві пріоритетні розроблені мазеві композиції наступного складу : S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоат (2%), поліетиленгліколі 400 і 1500 у співвідношенні 2:8 (19,6%, 78,4%) для мазі під умовною назвою “Часнофор” і S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоат (1%), рамноліпідні біосурфактанти *Pseudomonas* sp. PS-17 (0,01%), поліетиленгліколі 400 і 1500 у співвідношенні 2:8 (19,798%, 79,192%) для мазі з ПАР.

7. На підставі комплексного аналізу мікробіологічних та фармако-технологічних даних, а також статистичної обробки результатів запропоновано склад противірусних таблеток, що диспергуються в ротовій порожнині: S-аліл 4-метакриламідобензенсульфонотіоат (2%), просолв СМ 90 (69%), натрій карбоксиметилкрохмаль (8%), лудіпрес (20%), натрій лаурилсульфат (1%).

8. На основі комплексного дослідження, яке включало органічний синтез двох сульфонотіоатів, біологічний скринінг *in silico* та *in vitro*, вивчення їх токсикологічних параметрів ідентифіковано дві біологічно активні сполуки з спільним потенційним сульфонотіоатним SO₂S-фармакофором: S-етил 4-ацетамідо- і S-аліл 4-метакриламідобензенсульфонотіоати.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Hu, K., & Zhang, H. (2023). Reactive sulfur species—A novel group of gasotransmitters. *Oxygen, Nitrogen and Sulfur Species in Post-Harvest Physiology of Horticultural Crops*. 111–140. <https://doi.org/10.1016/b978-0-323-91798-8.00005-9>
2. Hansen, A. W., & Venkatachalam, K. V. (2023). Sulfur-Element containing metabolic pathways in human health and crosstalk with the microbiome. *Biochemistry and biophysics reports*, 35, 101529. <https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2023.101529>
3. Reich, H. J., & Hondal, R. J. (2016). Why Nature Chose Selenium. *ACS chemical biology*, 11(4), 821–841. <https://doi.org/10.1021/acscchembio.6b00031>
4. Chen, X., & Li, B. (2023). How nature incorporates sulfur and selenium into bioactive natural products. *Current Opinion in Chemical Biology*, 76, 102377. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2023.102377>;
5. Wang, X., Meng, J., Zhao, D., Tang, S., & Sun, K. (2022). Synthesis and applications of thiosulfonates and selenosulfonates as free-radical reagents. *Chinese Chemical Letters*, 34(4), 107736. <https://doi.org/10.1016/j.cclet.2022.08.016>
6. Reddy, R. J., & Kumari, A. H. (2021). Synthesis and applications of sodium sulfinates (RSO_2Na): a powerful building block for the synthesis of organosulfur compounds. *RSC advances*, 11(16), 9130–9221. <https://doi.org/10.1039/d0ra09759d>
7. de Marco, B. A., Rechelo, B. S., Tótolí, E. G., Kogawa, A. C., & Salgado, H. R. N. (2019). Evolution of green chemistry and its multidimensional impacts: A review. *Saudi pharmaceutical journal : SPJ : the official publication of the Saudi Pharmaceutical Society*, 27(1), 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2018.07.011>
8. Constable D. J. C. (2021). Green and sustainable chemistry - The case for a systems-based, interdisciplinary approach. *iScience*, 24(12), 103489. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2021.103489>
9. Ardila-Fierro, K. J., & Hernández, J. G. (2021). Sustainability Assessment of Mechanochemistry by Using the Twelve Principles of Green Chemistry. *ChemSusChem*, 14(10), 2145–2162. <https://doi.org/10.1002/cssc.202100478>

10. Casti, F., Basoccu, F., Mocci, R., De Luca, L., Porcheddu, A., & Cuccu, F. (2022). Appealing Renewable Materials in Green Chemistry. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 27(6), 1988. <https://doi.org/10.3390/molecules27061988>
11. Mampuys, P., McElroy, C. R., Clark, J. H., Orru, R. V. A., & Maes, B. U. W. (2019). Thiosulfonates as Emerging Reactants: Synthesis and Applications. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 362(1), 3–64. <https://doi.org/10.1002/adsc.201900864>
12. Prat, D., Wells, A., Hayler, J., Sneddon, H., McElroy, C. R., Abou-Shehada, S., & Dunn, P. J. (2015). CHEM21 selection guide of classical- and less classical-solvents. *Green Chemistry*, 18(1), 288–296. <https://doi.org/10.1039/c5gc01008j>
13. Bahrami, K., Khodaei, M. M., & Khaledian, D. (2011). Synthesis of sulfonyl chlorides and thiosulfonates from H_2O_2 - TiCl_4 . *Tetrahedron Letters*, 53(3), 354–358. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2011.11.052>
14. Sobhani, S., Aryanejad, S., & Maleki, M. (2011). Zinc Dichromate Trihydrate ($\text{ZnCr}_2\text{O}_7 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$) as an Efficient Reagent for the One-Pot Synthesis of Thiosulfonates from Thiols. *Synlett*, 2011(03), 319–322. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1259506>
15. Shyam, P. K., Kim, Y. K., Lee, C., & Jang, H. (2016). Copper-Catalyzed Aerobic Formation of Unstable Sulfinyl Radicals for the Synthesis of Sulfinates and Thiosulfonates. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 358(1), 56–61. <https://doi.org/10.1002/adsc.201500785>
16. Silva, C. H. L., Soares, J., Peixoto, C. R. M., Azeredo, J. B., De Souza, B. S., Rohers, J. A., & Godoi, M. (2023). Selective Synthesis of Symmetrical Thiosulfonates via Oxidative Coupling of Thiols Catalyzed by Diorganyl Diselenide. *ChemistrySelect*, 8(41). <https://doi.org/10.1002/slct.202302630>
17. Freeman, F., & Angeletakis, C. N. (1985). Formation of elusive vic-disulfoxides and OS-sulfinyl sulfinates during the m-chloroperoxybenzoic acid (MCPBA) oxidation of alkyl aryl disulfides and their regioisomeric sulfinothioic acid S-esters. *The Journal of Organic Chemistry*, 50(6), 793–798. <https://doi.org/10.1021/jo00206a013>

18. Luu, T. X. T., Nguyen, T. T., Le, T. N., Spanget-Larsen, J., & Duus, F. (2015). Fast and efficient green synthesis of thiosulfonate S-esters by microwave-supported permanganate oxidation of symmetrical disulfides. *Journal of Sulfur Chemistry*, 36(3), 340–350. <https://doi.org/10.1080/17415993.2015.1025404>
19. Samanta, S. K., Sarkar, R., & Bera, M. K. (2021). Synthesis of (E)-iodo vinylsulfones via oxidative addition of thiol into alkyne under metal free condition. *Tetrahedron*, 94, 132310. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2021.132310>
20. Syntyhaki, E., Detsi, A., & Karonis, D. (2020). Assessment of the Oxidative Desulfurization of Middle Distillate Surrogate Fuels with Spectroscopic Techniques. *Journal of Analytical Methods in Chemistry*, 2020, 1–16. <https://doi.org/10.1155/2020/8876082>
21. Amato, M. E., Ballistreri, F. P., Pappalardo, A., Tomaselli, G. A., Toscano, R. M., & Sfrazzetto, G. T. (2013). Selective oxidation reactions of natural compounds with hydrogen peroxide mediated by methyltrioxorhenium. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 18(11), 13754–13768. <https://doi.org/10.3390/molecules181113754>
22. Wang, Y., & Espenson, J. H. (2000). Oxidation of symmetric disulfides with hydrogen peroxide catalyzed by Methyltrioxorhenium(VII). *The Journal of organic chemistry*, 65(1), 104–107. <https://doi.org/10.1021/jo991109w>
23. Tranquilino, A., Andrade, S. R., Da Silva, A. P. M., Menezes, P. H., & Oliveira, R. A. (2017). Non-expensive, open-flask and selective catalytic systems for the synthesis of sulfinic acid esters and thiosulfonates. *Tetrahedron Letters*, 58(13), 1265–1268. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2017.02.025>
24. Sudalai, A., Khenkin, A., & Neumann, R. (2015). Sodium periodate mediated oxidative transformations in organic synthesis. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 13(15), 4374–4394. <https://doi.org/10.1039/c5ob00238a>
25. Cai, M. T., Lv, G. S., Chen, J. X., Gao, W. X., Ding, J. C., & Wu, H. Y. (2010). CAN/I₂-catalyzed chemoselective synthesis of thiosulfonates by oxidation of disulfides or thiols. *Chemistry letters*, 39(4), 368–369. <https://doi.org/10.1246/cl.2010.368>

26. Kirihaara, M., Naito, S., Ishizuka, Y., Hanai, H., & Noguchi, T. (2011). Oxidation of disulfides with SelectfluorTM: concise syntheses of thiosulfonates and sulfonyl fluorides. *Tetrahedron Letters*, 52(24), 3086–3089. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2011.03.132>
27. Kirihaara, M., Naito, S., Nishimura, Y., Ishizuka, Y., Iwai, T., Takeuchi, H., Ogata, T., Hanai, H., Kinoshita, Y., Kishida, M., Yamazaki, K., Noguchi, T., & Yamashoji, S. (2014). Oxidation of disulfides with electrophilic halogenating reagents: concise methods for preparation of thiosulfonates and sulfonyl halides. *Tetrahedron*, 70(14), 2464–2471. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2014.02.013>
28. Friščić, T., Mottillo, C., & Titi, H. M. (2020). Mechanochemistry for Synthesis. *Angewandte Chemie (International ed. in English)*, 59(3), 1018–1029. <https://doi.org/10.1002/anie.201906755>
29. Reynes, J. F., Leon, F., & García, F. (2024). Mechanochemistry for Organic and Inorganic Synthesis. *ACS organic & inorganic Au*, 4(5), 432–470. <https://doi.org/10.1021/acsorginorgau.4c00001>
30. Ardila-Fierro, K. J., & Hernández, J. G. (2021). Sustainability Assessment of Mechanochemistry by Using the Twelve Principles of Green Chemistry. *ChemSusChem*, 14(10), 2145–2162. <https://doi.org/10.1002/cssc.202100478>
31. Fantozzi, N., Volle, J. N., Porcheddu, A., Virieux, D., García, F., & Colacino, E. (2023). Green metrics in mechanochemistry. *Chemical Society reviews*, 52(19), 6680–6714. <https://doi.org/10.1039/d2cs00997h>
32. Wang, J., Liu, X., Yang, S., Yu, A., Li, J., Liu, H., Li, J., & Jia, C. (2023). Controllable and chemo-selective conversion of sodium sulfinates to disulfides or thiosulfonates by a solvent-free mechanochemical approach. *Tetrahedron*, 139, 133434. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2023.133434>
33. Xu, Y., Peng, Y., Sun, J., Chen, J., Ding, J., & Wu, H. (2010). TCCA-Promoted Solvent-Free Chemoselective Synthesis of Thiosulfonates on Grinding. *Journal of Chemical Research*, 34(6), 358–360. <https://doi.org/10.3184/030823410x12744466896732>

34. Luu, T. X. T., Nguyen, T. T. T., Le, T. N., Spanget-Larsen, J., & Duus, F. (2015). Fast and efficient green synthesis of thiosulfonate S-esters by microwave-supported permanganate oxidation of symmetrical disulfides. *Journal of Sulfur Chemistry*, 36(3), 340–350. <https://doi.org/10.1080/17415993.2015.1025404>
35. Natarajan, P. (2015). Facile synthesis of symmetric thiosulfonates by oxidation of disulfide with oxone/MX (MX= KBr, KCl, NaBr and NaCl). *Tetrahedron letters*, 56(27), 4131–4134.
36. Sterckx, H., Morel, B., & Maes, B. U. W. (2018). Catalytic Aerobic Oxidation of C(sp³)-H Bonds. *Angewandte Chemie (International ed. in English)*, 58(24), 7946–7970. <https://doi.org/10.1002/anie.201804946>
37. Zhang, P., Wang, Y., Li, H., & Antonietti, M. (2012). Metal-free oxidation of sulfides by carbon nitride with visible light illumination at room temperature. *Green Chemistry*, 14(7), 1904. <https://doi.org/10.1039/c2gc35148j>
38. Lacombe, S., Cardy, H., Simon, M., Khoukh, A., Soumillon, J. P., & Ayadim, M. (2002). Oxidation of sulfides and disulfides under electron transfer or singlet oxygen photosensitization using soluble or grafted sensitizers. *Photochemical & Photobiological Sciences*, 1(5), 347–354. <https://doi.org/10.1039/b202383k>
39. Lacombe, S., & Pigot, T. (2016). Materials for selective photo-oxygenation vs. photocatalysis: preparation, properties and applications in environmental and health fields. *Catalysis Science & Technology*, 6(6), 1571–1592. <https://doi.org/10.1039/c5cy01929j>
40. Bhattacharya, A. K., & Hortmann, A. G. (1978). Peroxy acid oxidation of alkyl phenyl disulfides. *The Journal of Organic Chemistry*, 43(13), 2728–2730. <https://doi.org/10.1021/jo00407a049>
41. Freeman, F., & Angeletakis, C. N. (1985). Formation of elusive vic-disulfoxides and OS-sulphenyl sulfinates during the m-chloroperoxybenzoic acid (MCPBA) oxidation of alkyl aryl disulfides and their regioisomeric sulfinothioic acid S-esters. *The Journal of Organic Chemistry*, 50(6), 793–798. <https://doi.org/10.1021/jo00206a013>

42. Strehl, J., & Hilt, G. (2021). Synthesis of Symmetrical and Unsymmetrical Thiosulfonates from Disulfides through Electrochemically Induced Disulfide Bond Metathesis and Site-Selective Oxidation. *European Journal of Organic Chemistry*, 2022(1). <https://doi.org/10.1002/ejoc.202101007>
43. Li, C., Gao, F., Zhai, H., Jin, M., Chu, G., & Duan, H. (2011). A New Synthesis of Cytotoxic Thiosulfonates and the First Synthesis of Deuterated Thiosulfonates. *Synthesis*, 2011(22), 3635–3638. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1260252>
44. Zhong, Z., Xu, P., Ma, J., & Zhou, A. (2021). Electrochemical cross-coupling reactions of sodium arenesulfonates with thiophenols and phenols. *Tetrahedron*, 99, 132444. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2021.132444>
45. O'Brien, T. F., Bommaraju, T. V., & Hine, F. (2005). *Handbook of Chlor-Alkali Technology: Volume I: Fundamentals, Volume II: Brine Treatment and Cell Operation, Volume III: Facility Design and Product Handling, Volume IV: Plant Commissioning and Support Systems, Volume V: Corrosion, Environmental Issues, and Future Development*. Springer US, 1582.
46. Баранович Д. Б., & Лубенець В. І. (2020). Синтез, властивості та скринінг біологічної активності s-естерів тіосульфокислот із 3,4-дизаміщеними арильними фрагментами. *Actual problems of natural sciences: modern scientific discussions*, 18–42. <https://doi.org/10.30525/978-9934-588-45-7.2>
47. Stadnytska, N. Y., Semenchuk, Y. M., Lubenets, V. I., Avdeenko, A. P., Konovalova, S. O., & Santalova, A. A. (2023). Synthesis and study of antioxidant activity of n-heterylthio- and n-ethylxanthogenato-1,4-benzoquinoneimines. *Odesa National University Herald Chemistry*, 28(3(86)), 72–80. [https://doi.org/10.18524/2304-0947.2023.3\(86\).297827](https://doi.org/10.18524/2304-0947.2023.3(86).297827)
48. Monka, N. Y., Khomitska, H. M., Vasyliuk, S. V., Fizer, L. V., Bolibrukh, L. D., & Lubenets, V. (2020). Synthesis and properties of 4,6-dimethylpyrimidine-2-yl esters of aromatic thiosulfoacids. *Chemistry Technology and Application of Substances*, 3(1), 117–124. <https://doi.org/10.23939/ctas2020.01.117>

49. Prasad, J. V., Panapoulous, A., & Rubin, J. R. (2000). Thiocyanation of alkyylanilines. A simple and efficient synthesis of thiosulfonates containing 2-aminobenzothiazole. *Tetrahedron Letters*, 41(21), 4065–4068. [https://doi.org/10.1016/s0040-4039\(00\)00591-8](https://doi.org/10.1016/s0040-4039(00)00591-8)
50. Vara Prasad JV (2000). Synthesis of heterocyclic thiosulfonates. *Organic letters*, 2(8), 1069–1072. <https://doi.org/10.1021/ol0056170>
51. Chemla, F., & Karoyan, P. (2002). Reduction of Sulfonyl Halides with Zinc Powder: S-Methyl Methanethiosulfonate. *Organic Syntheses*, 78, 99. <https://doi.org/10.15227/orgsyn.078.0099>.
52. Zheng, Y., Qing, F., Huang, Y., & Xu, X. (2016). Tunable and Practical Synthesis of Thiosulfonates and Disulfides from Sulfonyl Chlorides in the Presence of Tetrabutylammonium Iodide. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 358(21), 3477–3481. <https://doi.org/10.1002/adsc.201600633>
53. Iwata, S., Senoo, M., Hata, T., & Urabe, H. (2013). Synthesis of S-Aryl Arenethiosulfonates from N,N-Di(arenesulfonyl)hydrazines: Reduction of Sulfonyl Chlorides with an Organic Reagent. *Heteroatom Chemistry*, 24(4), 336–344. <https://doi.org/10.1002/hc.21088>
54. Pham, H. T., Nguyen, N. T., Duus, F., & Luu, T. X. T. (2015). Ultrasound-Accelerated Synthesis of Asymmetrical Thiosulfonate S-Esters by Base-Promoted Reaction of Sulfonyl Chlorides with Thiols. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 190(11), 1934–1941. <https://doi.org/10.1080/10426507.2015.1034313>
55. Fizer, L., Parashchyn, Z. D., Komarovska-Porokhnyavets, O. Z., & Lubenets, V. I. (2024). Development of the powder composition with thiosulfonate component and study of its antimicrobial effect. *Chemistry Technology and Application of Substances*, 7(1), 131–139. <https://doi.org/10.23939/ctas2024.01.131>
56. Lubenets, V. I., Stadnitskaya, N. E., & Novikov, V. P. (2002). ChemInform Abstract: Synthesis of S-(A-Hydroxyalkyl) esters of heterocyclic thiosulfonic acids. *ChemInform*, 33(1). <https://doi.org/10.1002/chin.200201033>

57. Sontakke, V. A., Shinde, V. S., Lönnberg, H., & Ora, M. (2014). Synthesis and Stability of Nucleoside 3',5'-Cyclic Phosphate Triesters Masked with Enzymatically and Thermally Labile Phosphate Protecting Groups. *European Journal of Organic Chemistry*, 2015(2), 389–394. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201403227>
58. Bolibrukh, K., Monka, N., Polovkovych, S., Lubenets, V., Novikov, V., Khoumeri, O., Terme, T., Vanelle, P., & Solovyov, O. (2014). Synthesis of new thiosulfonate derivatives with quinone and quinoxaline fragments. *Chemical Technology*, 64(2). <https://doi.org/10.5755/j01.ct.64.2.6019>
59. Fizer, L. V., Parashchyn, Z. D., Komarovska-Porokhnyavets, O. Z., & Lubenets, V. I. (2024). Development of the composition of orally disintegrating antiviral tablets with thiosulfonate component, allyl ester of 4-methacryloylaminobenzenethiosulfonic acid. *The Odessa Medical Journal*, 3, 91–96. <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-3-15>
60. Reddy, R. J., Waheed, M., & Kumar, J. J. (2018). A straightforward and convenient synthesis of functionalized allyl thiosulfonates and allyl disulfanes. *RSC Advances*, 8(70), 40446–40453. <https://doi.org/10.1039/c8ra06938g>
61. Lubenets, V. I., Vasylyuk, S. V., & Novikov, V. P. (2005). Synthesis of S-(3-chloroquinoxalin-2-yl) esters of aliphatic and aromatic thiosulfonic acids. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 41(12), 1547–1548. <https://doi.org/10.1007/s10593-006-0039-9>
62. Chura, B., Lubenets, V.I., & Goi, O.V. (2002). The Reaction of Sodium 4-acetylaminobenzenethiosulfonate with 2,3-dichloroquinoxaline. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 38, 1432–1433. <https://doi.org/10.1023/A:1022163417299>
63. Lubenets, V. I., Vasylyuk, S. V., Goi, O. V., & Novikov, V. P. (2006). Reaction of 6,7-dichloroquinoline-5,8-quinone with thiosulfonic acid salts. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 42(7), 961–962. <https://doi.org/10.1007/s10593-006-0189-9>
64. Bolibrukh, K., Polovkovych, S., Khoumeri, O., Halenova, T., Nikolaeva, I., Savchuk, O., Terme, T., Vanelle, P., Lubenets, V., & Novikov, V. (2015). Synthesis and Anti-Platelet Activity of Thiosulfonate Derivatives Containing a Quinone

- Moiety. *Scientia pharmaceutica*, 83(2), 221–231.
<https://doi.org/10.3797/scipharm.1411-14>
65. Fujiki, K., Tanifuji, N., Sasaki, Y., & Yokoyama, T. (2002). New and Facile Synthesis of Thiosulfonates from Sulfinat/Disulfide/I₂ System. *Synthesis*, 2002(03), 343–348. <https://doi.org/10.1055/s-2002-20031>
66. Liang, G., Chen, J., Chen, J., Li, W., Chen, J., & Wu, H. (2012). Sc(OTf)₃-catalyzed synthesis of thiosulfonates in ionic liquid-water. *Tetrahedron Letters*, 53(50), 6768–6770. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2012.09.132>
67. Cardoso, D. S. P., Šljukić, B., Santos, D. M. F., & Sequeira, C. a. C. (2017). Organic Electrosynthesis: From Laboratorial Practice to Industrial Applications. *Organic Process Research & Development*, 21(9), 1213–1226. <https://doi.org/10.1021/acs.oprd.7b00004>
68. Jang H. Y. (2021). Oxidative cross-coupling of thiols for S-X (X = S, N, O, P, and C) bond formation: mechanistic aspects. *Organic & biomolecular chemistry*, 19(40), 8656–8686. <https://doi.org/10.1039/d1ob01368h>
69. Zhang, X., Cui, T., Zhang, Y., Gu, W., Liu, P., & Sun, P. (2019). Electrochemical Oxidative Cross-Coupling Reaction to Access Unsymmetrical Thiosulfonates and Selenosulfonates. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 361(9), 2014–2019. <https://doi.org/10.1002/adsc.201900047>
70. Meier, H., & Menzel, I. (1972). Herstellung von Arentiosulfonsäure-S-arylestern durch Thermolyse von Arensulfonsäure-hydraziden. *Synthesis*, 1972(05), 267–268. <https://doi.org/10.1055/s-1972-21866>
71. Yang, F. L., & Tian, S. K. (2013). Iodine-catalyzed regioselective sulfenylation of indoles with sulfonyl hydrazides. *Angewandte Chemie (International ed. in English)*, 52(18), 4929–4932. <https://doi.org/10.1002/anie.201301437>
72. Li, X., Zhou, C., Diao, P., Ge, Y., & Guo, C. (2017). Visible light induced decomposition of sulfonyl hydrazides using Pd/ZrO₂ nanocomposite photocatalyst. *Tetrahedron Letters*, 58(13), 1296–1300. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2017.02.042>
73. Chen, Q., Chen, Z., Yu, S., Yang, K., Wang, Z., Liang, Y., & Zeng, Y. (2024). Iodine-Promoted Disproportionate Coupling Reaction of Arylsulfonyl

Hydrazides: A Simple and Green Access to Thiosulfonates. *Synthesis*.
<https://doi.org/10.1055/a-2248-5438>

74. Peng, Z., Zheng, X., Zhang, Y., An, D., & Dong, W. (2018). H₂O₂-mediated metal-free protocol towards unsymmetrical thiosulfonates from sulfonyl hydrazides and disulfides in PEG-400. *Green Chemistry*, 20(8), 1760–1764.
<https://doi.org/10.1039/c8gc00381e>

75. Lv, Y., Luo, J., Ma, Y., Dong, Q., & He, L. (2021). Visible-light-promoted sulfonylation of thiols with aryldiazonium and sodium metabisulphite leading to unsymmetrical thiosulfonates. *Organic Chemistry Frontiers*, 8(11), 2461–2467.
<https://doi.org/10.1039/d1qo00112d>

76. Strehl, J., & Hilt, G. (2021). Synthesis of Symmetrical and Unsymmetrical Thiosulfonates from Disulfides through Electrochemically Induced Disulfide Bond Metathesis and Site-Selective Oxidation. *European Journal of Organic Chemistry*, 2022(1). <https://doi.org/10.1002/ejoc.202101007>

77. Amri, N., & Wirth, T. (2021). Recent Advances in the Electrochemical Synthesis of Organosulfur Compounds. *Chemical record (New York, N.Y.)*, 21(9), 2526–2537. <https://doi.org/10.1002/tcr.202100064>

78. Chen, R., Li, X., Chen, L., Ma, G., Xu, S., & Wang, K. (2024). Synthesis of Thiosulfonates through Aerobic Oxidation of Thiophenol under Metal-Free Conditions. *Journal of Molecular Structure*, 1313, 138661.
<https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2024.138661>

79. García-Nicolás, M., Pastor-Belda, M., Campillo, N., Rodríguez-Sojo, M. J., Ruiz-Malagón, A. J., Hidalgo-García, L., Abad, P., de la Torre, J. M., Guillamón, E., Baños, A., Gálvez, J., Viñas, P., & Arroyo-Manzanares, N. (2023). Analytical Platform for the Study of Metabolic Pathway of Propyl Propane Thiosulfonate (PTSO) from *Allium* spp. *Foods (Basel, Switzerland)*, 12(4), 823.
<https://doi.org/10.3390/foods12040823>

80. Sleiman, C., Daou, R. M., Al Hazzouri, A., Hamdan, Z., Ghadieh, H. E., Harbieh, B., & Romani, M. (2024). Garlic and Hypertension: Efficacy, Mechanism of

Action, and Clinical Implications. *Nutrients*, 16(17), 2895.
<https://doi.org/10.3390/nu16172895>

81. Elattar, M. M., Darwish, R. S., Hammada, H. M., & Dawood, H. M. (2024). An ethnopharmacological, phytochemical, and pharmacological overview of onion (*Allium cepa* L.). *Journal of ethnopharmacology*, 324, 117779.
<https://doi.org/10.1016/j.jep.2024.117779>

82. Vezza, T., Garrido-Mesa, J., Diez-Echave, P., Hidalgo-García, L., Ruiz-Malagón, A. J., García, F., Sánchez, M., Toral, M., Romero, M., Duarte, J., Guillamón, E., Baños Arjona, A., Moron, R., Galvez, J., Rodríguez-Nogales, A., & Rodríguez-Cabezas, M. E. (2021). Allium-Derived Compound Propyl Propane Thiosulfonate (PPTSO) Attenuates Metabolic Alterations in Mice Fed a High-Fat Diet through Its Anti-Inflammatory and Prebiotic Properties. *Nutrients*, 13(8), 2595.
<https://doi.org/10.3390/nu13082595>

83. Marefati, N., Ghorani, V., Shakeri, F., Boskabady, M., Kianian, F., Rezaee, R., & Boskabady, M. H. (2021). A review of anti-inflammatory, antioxidant, and immunomodulatory effects of *Allium cepa* and its main constituents. *Pharmaceutical Biology*, 59(1), 285–300. <https://doi.org/10.1080/13880209.2021.1874028>

84. Kothari, D., Lee, W. D., & Kim, S. K. (2020). Allium Flavonols: Health Benefits, Molecular Targets, and Bioavailability. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 9(9), 888. <https://doi.org/10.3390/antiox9090888>

85. Beigoli, S., Behrouz, S., Memar Zia, A., Ghasemi, S. Z., Boskabady, M., Marefati, N., Kianian, F., Khazdair, M. R., El-Seedi, H., & Boskabady, M. H. (2021). Effects of *Allium cepa* and Its Constituents on Respiratory and Allergic Disorders: A Comprehensive Review of Experimental and Clinical Evidence. *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM*, 2021, 5554259.
<https://doi.org/10.1155/2021/5554259>

86. Putnik, P., Gabrić, D., Roohinejad, S., Barba, F. J., Granato, D., Mallikarjunan, K., Lorenzo, J. M., & Bursać Kovačević, D. (2019). An overview of organosulfur compounds from *Allium* spp.: From processing and preservation to

evaluation of their bioavailability, antimicrobial, and anti-inflammatory properties. *Food Chemistry*, 276, 680–691. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2018.10.068>

87. Shvets, V., Karpenko, O., Karpenko, I., Novikov, V., & Lubenets, V. (2017). Antimicrobial Action of Compositions Based on Thiosulfonates and Biosurfactants on Phytopathogens. *Research Bulletin of the National Technical University of Ukraine "Kyiv Politechnic Institute,"* 0(3), 89–94. <https://doi.org/10.20535/1810-0546.2017.3.96283>.

88. Xu, S., Liao, Y., Wang, Q., Liu, L., & Yang, W. (2023). Current studies and potential future research directions on biological effects and related mechanisms of allicin. *Critical reviews in food science and nutrition*, 63(25), 7722–7748. <https://doi.org/10.1080/10408398.2022.2049691>

89. Li, L., Song, Q., Zhang, X., Yan, Y., & Wang, X. (2022). Allicin Alleviates Diabetes Mellitus by Inhibiting the Formation of Advanced Glycation End Products. *Molecules*, 27(24), 8793. <https://doi.org/10.3390/molecules27248793>

90. Kryshchyshyn, A. P., Kaminsky, D. V., & Lesyk, R. B. (2015). Creation of innovative drugs (approaches and methodology of drug design) – one of the main issues of the modern pharmaceutical education. *Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry*, 13(1(49)), 49–58. <https://doi.org/10.24959/ophcj.15.833>

91. Liubas N., Iskra R., Stadnytska N., Monka N., Havryliak V., & Lubenets V. (2021). Antioxidant activity of thiosulfonate compounds in experiments in vitro and in vivo. *Biointerface Research in Applied Chemistry*, 12(3), 3106–3116. <https://doi.org/10.33263/briac123.31063116>

92. Liubas, N., Iskra, R., & Lubenets, V. (2023). Antioxidant defense system of rat liver under the influence thiosulfonate esters. *Studia Biologica*, 17(2), 43–56. <https://doi.org/10.30970/sbi.1702.709>

93. Liubas, N. M., Iskra, R. Y., Kotyk, B. I., Monka, N. Y., & Lubenets, V. I. (2023). Prooxidant-antioxidant profile in tissues of rats under the action of thiosulfonate esters. *The Ukrainian Biochemical Journal*, 94(6), 18–29. <https://doi.org/10.15407/ubj94.06.018>

94. Zhu, L., Andersen-Civil, A. I. S., Castro-Meija, J. L., Nielsen, D. S., Blanchard, A., Olsen, J. E., Thamsborg, S. M., & Williams, A. R. (2022). Garlic-Derived Metabolites Exert Antioxidant Activity, Modulate Gut Microbiota Composition and Limit *Citrobacter rodentium* Infection in Mice. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 11(10), 2033. <https://doi.org/10.3390/antiox11102033>
95. Cascajosa-Lira, A., Guzmán-Guillén, R., Pichardo, S., Baños, A., de la Torre, J. M., Ayala-Soldado, N., Moyano-Salvago, M. R., Ortiz-Jaraba, I., Cameán, A. M., & Jos, A. (2024). Two-Generation Toxicity Study of the Antioxidant Compound Propyl-Propane Thiosulfonate (PTSO). *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 13(3), 350. <https://doi.org/10.3390/antiox13030350>
96. Halenova, T. I., Nikolaeva I. V., Nakonechna A. V., Bolibrukh K. B., Monka N. Y., & Lubenets V. I. (2015). The search of compounds with antiaggregation activity among S-esters of thiosulfonic acids. *The Ukrainian Biochemical Journal*, 87(5), 83–92. <https://doi.org/10.15407/ubj87.05.083>
97. Nakamura, Y., Matsuo, T., Shimoi, K., Nakamura, Y., & Tomita, I. (1993). S-methyl methane thiosulfonate, a new antimutagenic compound isolated from *Brassica oleracea* L. var. botrytis. *Biological & pharmaceutical bulletin*, 16(2), 207–209. <https://doi.org/10.1248/bpb.16.207>
98. Nakamura, Y. K., Matsuo, T., Shimoi, K., Nakamura, Y., & Tomita, I. (1996). S-Methyl Methanethiosulfonate, Bio-antimutagen in Homogenates of Cruciferae and Liliaceae Vegetables. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 60(9), 1439–1443. <https://doi.org/10.1271/bbb.60.1439>
99. dos Santos, E., Gonçalves, F., Prado, P., Sasaki, D., de Lima, D., & Macedo, M. (2012). Synthesis Method for Thiosulfonate and Report of Its Insecticidal Activity in *Anagasta kuehniella* (Lepidoptera: Pyralidae). *International Journal of Molecular Sciences*, 13(12), 15241–15251. <https://doi.org/10.3390/ijms131115241>
100. D'Amico, F., Casalino, G., Dinardo, F. R., Schiavitto, M., Camarda, A., Romito, D., Bove, A., & Circella, E. (2023). Antimicrobial Efficacy of Phyto-L, Thiosulfonate from *Allium* spp. Containing Supplement, against *Escherichia*

Coli Strains from Rabbits. *Veterinary sciences*, 10(7), 411.
<https://doi.org/10.3390/vetsci10070411>

101. Sorlozano-Puerto, A., Albertuz-Crespo, M., Lopez-Machado, I., Ariza-Romero, J. J., Baños-Arjona, A., Exposito-Ruiz, M., & Gutierrez-Fernandez, J. (2018). In Vitro Antibacterial Activity of Propyl-Propane-Thiosulfinate and Propyl-Propane-Thiosulfonate Derived from *Allium* spp. against Gram-Negative and Gram-Positive Multidrug-Resistant Bacteria Isolated from Human Samples. *BioMed Research International*, 2018, 1–11. <https://doi.org/10.1155/2018/7861207>

102. Cabello-Gómez, J. F., Aguinaga-Casañas, M. A., Falcón-Piñeiro, A., González-Gragera, E., Márquez-Martín, R., Agraso, M. D. M., Bermúdez, L., Baños, A., & Martínez-Bueno, M. (2022). Antibacterial and Antiparasitic Activity of Propyl-Propane-Thiosulfinate (PIITC) and Propyl-Propane-Thiosulfonate (PIITCO) from *Allium cepa* against Gilthead Sea Bream Pathogens in In Vitro and In Vivo Studies. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 27(20), 6900. <https://doi.org/10.3390/molecules27206900>

103. Sorlozano-Puerto, A., Albertuz-Crespo, M., Lopez-Machado, I., Ariza-Romero, J. J., Baños-Arjona, A., Exposito-Ruiz, M., & Gutierrez-Fernandez, J. (2018). In Vitro Antibacterial Activity of Propyl-Propane-Thiosulfinate and Propyl-Propane-Thiosulfonate Derived from *Allium* spp. against Gram-Negative and Gram-Positive Multidrug-Resistant Bacteria Isolated from Human Samples. *BioMed Research International*, 2018, 1–11. <https://doi.org/10.1155/2018/7861207>

104. Maroto-Tello, A., Ayllón, T., Aguinaga-Casañas, M. A., Ariza, J. J., Penelo, S., Baños, A., & Ortiz-Díez, G. (2024). In Vitro Activity of *Allium cepa* Organosulfur Derivatives against Canine Multidrug-Resistant Strains of *Staphylococcus* spp. and *Enterobacteriaceae*. *Veterinary sciences*, 11(1), 26. <https://doi.org/10.3390/vetsci11010026>

105. Sorlózano-Puerto, A., Cerezo-Collado, L., Roca-Lagrilliere, E., Baños-Arjona, A., & Gutiérrez-Fernández, J. (2024). Activity of propyl-propane-thiosulfinate and propyl-propane-thiosulfonate against carbapenem-resistant Gram-negative

bacteria. *APMIS : acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica*, 10.1111/apm.13420. Advance online publication. <https://doi.org/10.1111/apm.13420>

106. Blume, L., Long, T. E., & Turos, E. (2023). Applications and Opportunities in Using Disulfides, Thiosulfinates, and Thiosulfonates as Antibacterials. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(10), 8659. <https://doi.org/10.3390/ijms24108659>

107. Lubenets, V.I., Stadnytska, N., Baranovych, D., Vasylyuk, S., Karpenko, O., Havryliak, V.V., & Novikov, V. (2019). Thiosulfonates: The Prospective Substances against Fungal Infections. *Fungal Infection*.

108. Li, W., Ren, L., Li, Q., Zhang, D., Jin, X., Fang, W., Yan, D., Li, Y., Wang, Q., & Cao, A. (2022). Evaluation of Ethylcin as a Potential Soil Fumigant in Commercial Tomato Production in China. *The Science of the total environment*, 854, 158520. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.158520>

109. Sorlozano-Puerto, A., Albertuz-Crespo, M., Lopez-Machado, I., Gil-Martinez, L., Ariza-Romero, J. J., Maroto-Tello, A., Baños-Arjona, A., & Gutierrez-Fernandez, J. (2020). Antibacterial and Antifungal Activity of Propyl-Propane-Thiosulfinate and Propyl-Propane-Thiosulfonate, Two Organosulfur Compounds from *Allium cepa*: In Vitro Antimicrobial Effect via the Gas Phase. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, 14(1), 21. <https://doi.org/10.3390/ph14010021>

110. Lubenets, V., Karpenko, O., Ponomarenko, M., Zahoriy, G., Krychkovska, A., & Novikov, V. (2013). Development of New Antimicrobial Compositions of Thiosulfonate Structure. *Chemistry & Chemical Technology*, 7(2), 119–124. <https://doi.org/10.23939/chcht07.02.119>

111. Zaczynska, E., Czarny, A., Karpenko, L., Vasylyuk, S., Monka, N., Stadnytska, N., Fizer, L., Komarovska-Porokhnyavets, O., Jaranowski, M., Lubenets, V., & Zimecki, M. (2023). Obtaining and Determining Antiviral and Antibacterial Activity of S-Esters of 4-R-Aminobenzenethiosulfonic Acid. *Chemistry & Chemical Technology*, 17(2), 315–324. <https://doi.org/10.23939/chcht17.02.315>

112. Kovalenko, O., Kyrychenko, A., Lubenets, V., Pokynbroda, T., Banya, A., Chervetsova, V., & Karpenko, O. (2023). Thiosulphonate-rhamnolipid-glycanic

complexes as inducers of virus resistance in hypersensitive plants. *Biologia Plantarum*, 67, 159–165. <https://doi.org/10.32615/bp.2023.014>

113. Guillamón, E., Mut-Salud, N., Rodríguez-Sojo, M. J., Ruiz-Malagón, A. J., Cuberos-Escobar, A., Martínez-Férez, A., Rodríguez-Nogales, A., Gálvez, J., & Baños, A. (2023). In Vitro Antitumor and Anti-Inflammatory Activities of *Allium*-Derived Compounds Propyl Propane Thiosulfonate (PIITCO) and Propyl Propane Thiosulfinate (PIITC). *Nutrients*, 15(6), 1363. <https://doi.org/10.3390/nu15061363>

114. Ward, D., Van de Langemheen, H., Koehne, E., Kreidenweiss, A., & Liskamp, R. (2019). Highly tunable thiosulfonates as a novel class of cysteine protease inhibitors with anti-parasitic activity against *Schistosoma mansoni*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 27(13), 2857–2870. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2019.05.014>

115. Fernández-Lainez, C., de la Mora-de la Mora, I., García-Torres, I., Enríquez-Flores, S., Flores-López, L., Gutiérrez-Castrellón, P., Yépez-Mulia, L., Matadamas-Martínez, F., de Vos, P., & López-Velázquez, G. (2021). Multilevel Approach for the Treatment of Giardiasis by Targeting Arginine Deiminase. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(17), 9491. <https://doi.org/10.3390/ijms22179491>

116. Dmitryjuk, M., Szczotko, M., Kubiak, K., Trojanowicz, R., Parashchyn, Z., Khomitska, H., & Lubenets, V. (2020). S-Methyl-(2-Methoxycarbonylamino-Benzimidazole-5) Thiosulfonate as a Potential Antiparasitic Agent-Its Action on the Development of *Ascaris suum* Eggs In Vitro. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, 13(11), 332. <https://doi.org/10.3390/ph13110332>

117. Nantes, C. I., Pereira, I. D., Bai, R., Hamel, E., Burnett, J. C., de Oliveira, R. J., de F C Matos, M., Beatriz, A., Yonekawa, M. K. A., Perdomo, R. T., de Lima, D. P., Bogo, D., & Dos A Dos Santos, E. (2020). S-(4-Methoxyphenyl)-4-methoxybenzenesulfonothioate as a Promising Lead Compound for the Development of a Renal Carcinoma Agent. *ChemMedChem*, 15(5), 449–458. <https://doi.org/10.1002/cmdc.201900566>

118. Ghilardi, A. F., Yaaghubi, E., Ferreira, R. B., Law, M. E., Yang, Y., Davis, B. J., Schilson, C. M., Ghiviriga, I., Roitberg, A. E., Law, B. K., & Castellano, R. K.

(2022). Anticancer Agents Derived from Cyclic Thiosulfonates: Structure-Reactivity and Structure-Activity Relationships. *ChemMedChem*, 17(14). <https://doi.org/10.1002/cmdc.202200165>

119. Vezza, T., Garrido-Mesa, J., Diez-Echave, P., Hidalgo-García, L., Ruiz-Malagón, A. J., García, F., Sánchez, M., Toral, M., Romero, M., Duarte, J., Guillamón, E., Baños Arjona, A., Moron, R., Galvez, J., Rodríguez-Nogales, A., & Rodríguez-Cabezas, M. E. (2021). Allium-Derived Compound Propyl Propane Thiosulfonate (PIITCO) Attenuates Metabolic Alterations in Mice Fed a High-Fat Diet through Its Anti-Inflammatory and Prebiotic Properties. *Nutrients*, 13(8), 2595. <https://doi.org/10.3390/nu13082595>

120. Zilbeyaz, K., Oztekin, A., & Kutluana, E. G. (2021). Design and synthesis of garlic-related unsymmetrical thiosulfonates as potential Alzheimer's disease therapeutics: In vitro and in silico study. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 40, 116194. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2021.116194>

121. Peinado, M., Ruiz, R., Echávarri, A., Aranda-Olmedo, I., & Rubio, L. (2013). Garlic derivative PTS-O modulates intestinal microbiota composition and improves digestibility in growing broiler chickens. *Animal Feed Science and Technology*, 181(1–4), 87–92. <https://doi.org/10.1016/j.anifeedsci.2013.03.001>

122. Rabelo-Ruiz, M., Ariza-Romero, J. J., Zurita-González, M. J., Martín-Platero, A. M., Baños, A., Maqueda, M., Valdivia, E., Martínez-Bueno, M., & Peralta-Sánchez, J. M. (2021). Allium-Based Phytobiotic Enhances Egg Production in Laying Hens through Microbial Composition Changes in Ileum and Cecum. *Animals: an open access journal from MDPI*, 11(2), 448. <https://doi.org/10.3390/ani11020448>

123. Reddy, B. S., Kawamori, T., Lubet, R., Steele, V., Kelloff, G., & Rao, C. V. (1999). Chemopreventive effect of S-methylmethane thiosulfonate and sulindac administered together during the promotion/progression stages of colon carcinogenesis. *Carcinogenesis*, 20(8), 1645–1648. <https://doi.org/10.1093/carcin/20.8.1645>

124. Chinchilla, D., Bruisson, S., Meyer, S., Zühlke, D., Hirschfeld, C., Joller, C., L'Haridon, F., Mène-Saffrané, L., Riedel, K., & Weisskopf, L. (2019). A sulfur-

containing volatile emitted by potato-associated bacteria confers protection against late blight through direct anti-oomycete activity. *Scientific reports*, 9(1), 18778. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-55218-3>

125. Liu, T., Ren, X., Cao, G., Zhou, X., & Jin, L. (2021). Transcriptome Analysis on the Mechanism of Etylicin Inhibiting *Pseudomonas syringae* pv. *actinidiae* on Kiwifruit. *Microorganisms*, 9(4), 724. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9040724>

126. Zhang, S., Zhang, M., Khalid, A. R., Li, L., Chen, Y., Dong, P., Wang, H., & Ren, M. (2020). Etylicin Prevents Potato Late Blight by Disrupting Protein Biosynthesis of *Phytophthora infestans*. *Pathogens*, 9(4), 299. <https://doi.org/10.3390/pathogens9040299>

127. Zhang, S., Liu, S., Zhang, J., Reiter, R. J., Wang, Y., Qiu, D., Luo, X., Khalid, A. R., Wang, H., Feng, L., Lin, Z., & Ren, M. (2018). Synergistic anti-oomycete effect of melatonin with a biofungicide against oomycetic black shank disease. *Journal of Pineal Research*, 65(2). <https://doi.org/10.1111/jpi.12492>

128. Lu, H., Shen, Z., Xu, Y., Wu, L., Hu, D., Song, R., & Song, B. (2023). Immune Mechanism of Etylicin-Induced Resistance to *Xanthomonas oryzae* pv. *oryzae* in Rice. *Journal of agricultural and food chemistry*, 71(1), 288–299. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.2c07385>

129. Zhu, L., Andersen-Civil, A. I. S., Castro-Meija, J. L., Nielsen, D. S., Blanchard, A., Olsen, J. E., Thamsborg, S. M., & Williams, A. R. (2022). Garlic-Derived Metabolites Exert Antioxidant Activity, Modulate Gut Microbiota Composition and Limit *Citrobacter rodentium* Infection in Mice. *Antioxidants*, 11(10), 2033. <https://doi.org/10.3390/antiox11102033>

130. Lira, A. C., Prieto, A. I., Baños, A., Guillamón, E., Moyano, R., Jos, A., & Cameán, A. M. (2020). Safety assessment of propyl-propane-thiosulfonate (PTSO): 90-days oral subchronic toxicity study in rats. *Food and chemical toxicology: an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*, 144, 111612. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111612>

131. McGuinness, W. A., Malachowa, N., & DeLeo, F. R. (2017). Vancomycin Resistance in *Staphylococcus aureus*^[SEP]. *The Yale journal of biology and medicine*, 90(2), 269–281.
132. Siddiqui, A. H., & Koirala, J. (2023). *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus*. StatPearls - NCBI Bookshelf. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482221/>
133. Sotirova, A., Avramova, T., Stoitsova, S., Lazarkevich, I., Lubenets, V., Karpenko, E., & Galabova, D. (2012). The Importance of Rhamnolipid-Biosurfactant-Induced Changes in Bacterial Membrane Lipids of *Bacillus subtilis* for the Antimicrobial Activity of Thiosulfonates. *Current Microbiology*, 65(5), 534–541. <https://doi.org/10.1007/s00284-012-0191-7>
134. Shvets, V., Karpenko, O., Karpenko, I., Novikov, V., & Lubenets, V. (2017). Antimicrobial Action of Compositions Based on Thiosulfonates and Biosurfactants on Phytopathogens. *Research Bulletin of the National Technical University of Ukraine “Kyiv Politechnic Institute,”* 0(3), 89–94. <https://doi.org/10.20535/1810-0546.2017.3.96283>
135. Lubenets, V., Vasylyuk, S., Monka, N., Bolibrukh, K., Komarovska-Porokhnyavets, O., Baranovych, D., Musyanovych, R., Zaczynska, E., Czarny, A., Nawrot, U., & Novikov, V. (2017). Synthesis and antimicrobial properties of 4-acylaminobenzenethiosulfoacid S-esters. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 25(2), 266–274. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2016.06.007>
136. Ward, D. J., Van de Langemheen, H., Koehne, E., Kreidenweiss, A., & Liskamp, R. M. J. (2019). Highly tunable thiosulfonates as a novel class of cysteine protease inhibitors with anti-parasitic activity against *Schistosoma mansoni*. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 27(13), 2857–2870. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2019.05.014>
137. Banos Arjona, A., Sanz, A., & Brotman, K. A. (2016). Use of propyl propanethiosulfinate and propyl propanethiosulfonate for the prevention and reduction of parasites in aquatic animals. *United States Patent. US*, 9(271), 947.
138. Foskolos, A., Ferret, A., Siurana, A., Castillejos, L., & Calsamiglia, S. (2020). Effects of Capsicum and Propyl-Propane Thiosulfonate on Rumen

Fermentation, Digestion, and Milk Production and Composition in Dairy Cows. *Animals* : an open access journal from MDPI, 10(5), 859. <https://doi.org/10.3390/ani10050859>

139. Villar-Patiño, G., Camacho-Rea, M. D. C., Olvera-García, M. E., Soria-Soria, A., Baltazar-Vázquez, J. C., Gómez-Verduzco, G., Solano, L., Téllez, G., & Ramírez-Pérez, A. H. (2023). The Effect of Encapsulated Propyl Propane Thiosulfonate (PTSO) on Apparent Ileal Digestibility and Productive Performance in Broiler Chickens. *Animals* : an open access journal from MDPI, 13(6), 1123. <https://doi.org/10.3390/ani13061123>

140. Peinado, M. J., Ruiz, R., Echávarri, A., & Rubio, L. A. (2012). Garlic derivative propyl propane thiosulfonate is effective against broiler enteropathogens in vivo. *Poultry science*, 91(9), 2148–2157. <https://doi.org/10.3382/ps.2012-02280>

141. Suprovych, T., Stroianovska, L., Vishchur, O., Havryliak, V., Vasylyuk, S., Masyuk, M., Solovodzinska, I., & Lubenets, V. (2023). Influence of liposomal thiosulfonate drug on the blood parameters of cows suffering catarrhal mastitis. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 14(2), 195–202. <https://doi.org/10.15421/022329>

142. Спосіб одержання тіосульфонатної субстанції. № 153357/ заявн. Національний університет “Львівська політехніка”; u202204890; заявл. 20.12.2022; опубл. 21.06.2023; бюл. № 25. Лубенець В. І., Фізер Л. В., Зварич В.І., Монька Н.Я. <https://sis.nipo.gov.ua/uk/search/detail/1744487/> .

143. Спосіб одержання S-етил-4-ацетамідобензенсульфотіоату. № 128362/ заявн. Національний університет “Львівська політехніка”; a202204891; заявл. 20.12.2022; опубл. 19.06.2024, бюл. № 25. Лубенець В. І., Фізер Л. В., Зварич В.І., Монька Н.Я. <https://sis.nipo.gov.ua/uk/search/detail/1805581/> .

144. Semeniuk, I., Kochubei, V., Skorokhoda, V., Pokynbroda, T., Midyana, H., Karpenko, E., & Melnyk, V. (2020). Biosynthesis Products of *Pseudomonas* sp. PS-17 Strain Metabolites. 1. Obtaining and Thermal Characteristics. *Chemistry & Chemical Technology*, 14(1), 26–31. <https://doi.org/10.23939/chcht14.01.026>

145. Kupka, T., Dziuk, B., Ejsmont, K., Makieieva, N., Fizer, L., Monka, N., Konechna, R., Stadnytska, N., Vasyliuk, S., & Lubenets, V. (2024). Impact of crystal and molecular structure of three novel thiosulfonate crystals on their vibrational and NMR parameters. *Journal of Molecular Structure*, 1313, 138642. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2024.138642>
146. Sheldrick, G. M. (2008). A short history of SHELX. *Acta Crystallographica Section a Foundations of Crystallography*, 64(1), 112–122. <https://doi.org/10.1107/s0108767307043930>
147. Sheldrick, G. M. (2015). Crystal structure refinement with SHELXL. *Acta Crystallographica Section C Structural Chemistry*, 71(1), 3–8. <https://doi.org/10.1107/s2053229614024218>
148. State Pharmacopoeia of Ukraine. SE «Ukrainian Scientific Pharmacopoeia Center for the Quality of Medicinal Products». 2nd edition. Kharkiv. State. «Ukrainian Scientific Pharmacopoeia Center for the Quality of Medicinal Products». 2015. Vol. 1. 1128 p.
149. Міністерство охорони здоров'я України. (2007). *Наказ № 167 від 05.04.2007 про затвердження методичних рекомендацій щодо доклінічного вивчення лікарських засобів.*
150. Волянський, Ю. Л., Гриценко, І. С., Ширококов, В. П., та ін. (2004). *Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів: Методичні рекомендації.* Державний фармакологічний центр МОЗ України, 38 с.
151. Magaldi, S., Mata-Essayag, S., De Capriles, C. H., Perez, C., Colella, M., Olaizola, C., & Ontiveros, Y. (2004). Well diffusion for antifungal susceptibility testing. *International Journal of Infectious Diseases*, 8(1), 39–45. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2003.03.002>
152. Feng, X., Liu, S., Wang, C., Sriboonjit, J., Liu, J., & Sriboonchitta, S. (2021). Does urbanization increase the risk of emerging infectious diseases in China? A Spatial econometric analysis. *Sustainability*, 14(1), 165. <https://doi.org/10.3390/su14010165>

153. Kallestrup-Lamb, M., Marin, A. O., Menon, S., & Sogaard, J. (2024). Aging populations and expenditures on health. *The Journal of the Economics of Ageing*, 29, 100518. <https://doi.org/10.1016/j.jeo.2024.100518>
154. Wang, Y., Yang, P., Zhang, Y., & Sun, J. (2024). Synthesis and clinical application of new drugs approved by FDA in 2023. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 265, 116124. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2024.116124>
155. Zhang, J. Y., Wang, Y. T., Sun, L., Wang, S. Q., & Chen, Z. S. (2023). Synthesis and clinical application of new drugs approved by FDA in 2022. *Molecular biomedicine*, 4(1), 26. <https://doi.org/10.1186/s43556-023-00138-y>.
156. Vasylyuk, S., Komarovska-Porokhnyavets, O., Novikov, V., & Lubenets, V. (2018). Modification of Alkyl Esters of 4-Aminobenzenethiosulfonic Acid by s-Triazine Fragment and Investigation of their Growth-Regulative Activity. *Chemistry & Chemical Technology*, 12(1), 24–28. <https://doi.org/10.23939/chcht12.01.024>
157. Kryshchyshyn, A. P., Kaminsky, D. V., & Lesyk, R. B. (2015). Creation of innovative drugs (approaches and methodology of drug design) – one of the main issues of the modern pharmaceutical education. *Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry*, 13(1(49)), 49–58. <https://doi.org/10.24959/ophcj.15.833>
158. Suriyaamporn, P., Pamornpathomkul, B., Patrojanasophon, P., Ngawhirunpat, T., Rojanarata, T., & Opanasopit, P. (2024). The Artificial Intelligence-Powered New Era in Pharmaceutical Research and Development: A Review. *AAPS PharmSciTech*, 25(6). <https://doi.org/10.1208/s12249-024-02901-y> є про лінійну регресію слайд
159. Noorain, Srivastava, V., Parveen, B., & Parveen, R. (2023). Artificial Intelligence in Drug Formulation and Development: Applications and Future Prospects. *Current drug metabolism*, 24(9), 622–634. <https://doi.org/10.2174/0113892002265786230921062205>
160. Singh, S., Kumar, R., Payra, S., & Singh, S. K. (2023). Artificial Intelligence and Machine Learning in Pharmacological Research: Bridging the Gap Between Data and Drug Discovery. *Cureus*, 15(8), e44359. <https://doi.org/10.7759/cureus.44359>

161. Vashishat, A., Patel, P., Das Gupta, G., & Das Kurmi, B. (2024). Alternatives of Animal Models for Biomedical Research: a Comprehensive Review of Modern Approaches. *Stem cell reviews and reports*, 20(4), 881–899. <https://doi.org/10.1007/s12015-024-10701-x>
162. Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., & Feeney, P. J. (2012). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 64, 4–17. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.09.019>
163. Hughes, J. D., Blagg, J., Price, D. A., Bailey, S., DeCrescenzo, G. A., Devraj, R. V., Ellsworth, E., Fobian, Y. M., Gibbs, M. E., Gilles, R. W., Greene, N., Huang, E., Krieger-Burke, T., Loesel, J., Wager, T., Whiteley, L., & Zhang, Y. (2008). Physiochemical drug properties associated with in vivo toxicological outcomes. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 18(17), 4872–4875. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2008.07.071>
164. Molinspiration Cheminformatics (1986). Molinspiration Cheminformatics Software. <https://www.molinspiration.com>.
165. Veber, D. F., Johnson, S. R., Cheng, H., Smith, B. R., Ward, K. W., & Kopple, K. D. (2002). Molecular Properties That Influence the Oral Bioavailability of Drug Candidates. *Journal of Medicinal Chemistry*, 45(12), 2615–2623. <https://doi.org/10.1021/jm020017n>
166. Gallo, K., Goede, A., Preissner, R., & Gohlke, B. O. (2022). SuperPred 3.0: drug classification and target prediction-a machine learning approach. *Nucleic acids research*, 50(W1), W726–W731. <https://doi.org/10.1093/nar/gkac297>
167. Nickel, J., Gohlke, B. O., Erehman, J., Banerjee, P., Rong, W. W., Goede, A., Dunkel, M., & Preissner, R. (2014). SuperPred: update on drug classification and target prediction. *Nucleic acids research*, 42 (Web Server issue), W26–W31. <https://doi.org/10.1093/nar/gku477>
168. Nickel J, Gohlke BO, Erehman J, Banerjee P, Rong WW, Goede A, Dunkel M, Preissner R. SuperPred: update on drug classification and target

prediction. *Nucleic Acids Res.* 2014 Jul;42(Web Server issue):W26-31. doi: 10.1093/nar/gku477.

169. Mahieu, J., Gosselet, M., Seville, B., & Beuzard, Y. (1986). Synthesis of New Thiosulfonates and Disulfides from Sulfonyl Chlorides and Thiols. *Synthetic Communications*, 16(13), 1709–1722. <https://doi.org/10.1080/00397918608056430>

170. Pham, H. T., Nguyen, N. T., Duus, F., & Luu, T. X. T. (2015). Ultrasound-Accelerated Synthesis of Asymmetrical Thiosulfonate S-Esters by Base-Promoted Reaction of Sulfonyl Chlorides with Thiols. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 190(11), 1934–1941.

171. Б.Г. Болдырев, Т.А. Трофимова (1960). Исследование в области тиосульфокислот. Синтезы и противомикробные свойства некоторых алкилэфиров бензолтиосульфокислоты и ее производных. *ЖОХ*, 30, 3993-3998.

172. Sheldon, R. A. (2017). The E factor 25 years on: the rise of green chemistry and sustainability. *Green Chemistry*, 19(1), 18–43. <https://doi.org/10.1039/c6gc02157c>

173. Sheldon, R. A., Arends, I. W. C. E., & Hanefeld, U. (2007). *Green chemistry and catalysis*. <https://doi.org/10.1002/9783527611003>

174. Fantozzi, N., Volle, J., Porcheddu, A., Virieux, D., García, F., & Colacino, E. (2023). Green metrics in mechanochemistry. *Chemical Society Reviews*, 52(19), 6680–6714. <https://doi.org/10.1039/d2cs00997h>

175. De Oliveira, M. A., Yoshida, M. I., & De Lima Gomes, E. C. (2011). Análise térmica aplicada a fármacos e formulações farmacêuticas na indústria farmacêutica. *Química Nova*, 34(7), 1224–1230. <https://doi.org/10.1590/s0100-40422011000700022>

176. Tita, I. C., Tita, B., Toma, C. C., Marian, E., & Vicas, L. (2017). Thermal behavoiur of valsartan active substance and in pharmaceutical products. *Revista De Chimie*, 68(10), 2307–2310. <https://doi.org/10.37358/rc.17.10.5874>

177. Nogami, H., Hasegawa, J., & Aoki, K. (1971). Thiamine derivatives of disulfide type. XIII. Kinetic studies on the degradation of propyl propanethiolsulfonate by hydroxyl ion. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 19(12), 2442–2447. <https://doi.org/10.1248/cpb.19.2442>

178. Leontiev, R., Hohaus, N., Jacob, C., Gruhlke, M. C. H., & Slusarenko, A. J. (2018). A Comparison of the Antibacterial and Antifungal Activities of Thiosulfinate Analogues of Allicin. *Scientific reports*, 8(1), 6763. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-25154-9>
179. Sarfraz, M., Nasim, M. J., Jacob, C., & Gruhlke, M. C. H. (2020). Efficacy of Allicin against Plant Pathogenic Fungi and Unveiling the Underlying Mode of Action Employing Yeast Based Chemogenetic Profiling Approach. *Applied Sciences*, 10(7), 2563. <https://doi.org/10.3390/app10072563>
180. Gao, Y., Wang, B., Qin, G., Liang, S., Yin, J., Jiang, H., Liu, M., & Li, X. (2024). Therapeutic potentials of allicin in cardiovascular disease: advances and future directions. *Chinese medicine*, 19(1), 93. <https://doi.org/10.1186/s13020-024-00936-8>
181. El-Saadony, M. T., Saad, A. M., Korma, S. A., Salem, H. M., El-Mageed, T. a. A., Alkafaas, S. S., Elsalahaty, M. I., Elkafas, S. S., Mosa, W. F. A., Ahmed, A. E., Mathew, B. T., Albastaki, N. A., Alkuwaiti, A. A., El-Tarabily, M. K., AbuQamar, S. F., El-Tarabily, K. A., & Ibrahim, S. A. (2024). Garlic bioactive substances and their therapeutic applications for improving human health: a comprehensive review. *Frontiers in Immunology*, 15. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1277074>
182. Talib, W. H., Baban, M. M., Azzam, A. O., Issa, J. J., Ali, A. Y., AlSuwais, A. K., Allala, S., & Al Kury, L. T. (2024). Allicin and Cancer Hallmarks. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 29(6), 1320. <https://doi.org/10.3390/molecules29061320>
183. Ankri, S., & Mirelman, D. (1999). Antimicrobial properties of allicin from garlic. *Microbes and infection*, 1(2), 125–129. [https://doi.org/10.1016/s1286-4579\(99\)80003-3](https://doi.org/10.1016/s1286-4579(99)80003-3)
184. Sorlozano-Puerto, A., Albertuz-Crespo, M., Lopez-Machado, I., Gil-Martinez, L., Ariza-Romero, J. J., Maroto-Tello, A., Baños-Arjona, A., & Gutierrez-Fernandez, J. (2020). Antibacterial and Antifungal Activity of Propyl-Propane-Thiosulfinate and Propyl-Propane-Thiosulfonate, Two Organosulfur Compounds from *Allium cepa*: In Vitro Antimicrobial Effect via the Gas Phase. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, 14(1), 21. <https://doi.org/10.3390/ph14010021>

185. Gruhlke, M. C., Portz, D., Stitz, M., Anwar, A., Schneider, T., Jacob, C., Schlaich, N. L., & Slusarenko, A. J. (2010). Allicin disrupts the cell's electrochemical potential and induces apoptosis in yeast. *Free radical biology & medicine*, 49(12), 1916–1924. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2010.09.019>
186. Zhen, H., Fang, F., Ye, D., Shu, S., Zhou, Y., Dong, Y., Nie, X., & Li, G. (2006). Experimental study on the action of allitridin against human cytomegalovirus in vitro: Inhibitory effects on immediate-early genes. *Antiviral Research*, 72(1), 68–74. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2006.03.017>
187. Heldreth, B., & Turos, E. (2005). Microbiological Properties and Modes of Action of Organosulfur-based Anti-infectives. *Current Medicinal Chemistry - Anti-Infective Agents*, 4(4), 295–315. <https://doi.org/10.2174/156801205774322250>
188. Mirazimi, A., Mousavi-Jazi, M., Sundqvist, V. A., & Svensson, L. (1999). Free thiol groups are essential for infectivity of human cytomegalovirus. *The Journal of general virology*, 80 (Pt 11), 2861–2865. <https://doi.org/10.1099/0022-1317-80-11-2861>
189. Новіков В.П., Стадницька Н.Є., Лужецька-Швед О.В., Яріш М.Є. Чуйко Л.С., & Карплюк Ю.Я. (1999). Синтез біологічно активних полімерів з тіосульфатними фрагментами. *Український хімічний журнал*. 65 (11), 7481-7499.
190. Чуйко Л. С., Карплюк Ю. Я., Ткачук В. О., Алексеєнко С. І., Краюткіна О. М. (2000). Синтез та дослідження полімерів з біологічно активними функціональними групами. *Український хімічний журнал*. 66 (4), 121-125.
191. Лужецька-Швед О.В., Новіков В.П., Комаровська О.З., Кучеренко Л.Д., Смирнова В.Ф., Толмачова Р.М. (1999). Антимікробні властивості біологічно активних полімерів з тіосульфатними фрагментами. *Фізіологічно активні речовини*, 68 (2), 101-106.
192. Tom, I. M., Ibrahim, M. M., Umoru, A. M., Umar, J. B., Bukar, M. A., Haruna, A. B., & Aliyu, A. (2019). Infection of wounds by potential bacterial pathogens and their resistogram. *OALib*, 06(07), 1–13. <https://doi.org/10.4236/oalib.1105528>

193. Schneider, L. A., Korber, A., Grabbe, S., & Dissemond, J. (2006). Influence of pH on wound-healing: a new perspective for wound-therapy? *Archives of Dermatological Research*, 298(9), 413–420. <https://doi.org/10.1007/s00403-006-0713-x>
194. Sim, P., Strudwick, X. L., Song, Y., Cowin, A. J., & Garg, S. (2022). Influence of acidic pH on Wound Healing in vivo: A Novel Perspective for Wound Treatment. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(21), 13655. <https://doi.org/10.3390/ijms232113655>
195. Derwin, R., Patton, D., Strapp, H., & Moore, Z. (2023). Wound pH and temperature as predictors of healing: an observational study. *Journal of wound care*, 32(5), 302–310. <https://doi.org/10.12968/jowc.2023.32.5.302>
196. Kushnir, V. I., Kushnir I. M., Lubenets V. I., Semen I. S., Fizer, L. V., Kutsan, O. T., Berbeka, U. Z., Kolodiy, H. V., & Murska, S. D. (2025). STUDY OF THE ANTIFUNGAL ACTION OF ETHYL S-ESTER OF 4-ACETYLAMINO BENZENETHIOSULFICAL ACID. *Scientific and Technical Bulletin of State Scientific Research Control Institute of Veterinary Medical Products and Fodder Additives and Institute of Animal Biology*, 26(1), 105-111. <https://doi.org/10.36359/scivp.2025-26-1.12>
197. Arome D., Enegide C. (2013). The importance of toxicity testing. *Journal of Pharmaceutical and BioSciences*. 4, 146-148
198. Banerjee, P., Kemmler, E., Dunkel, M., & Preissner, R. (2024). ProTox 3.0: a webserver for the prediction of toxicity of chemicals. *Nucleic acids research*, 52(W1), W513–W520. <https://doi.org/10.1093/nar/gkae303>
199. Doran, Á., Colvin, C. L., & McLaughlin, E. (2024). What can we learn from historical pandemics? A systematic review of the literature. *Social science & medicine (1982)*, 342, 116534. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2023.116534>
200. Zhao, J. H., Wang, Y. W., Yang, J., Tong, Z. J., Wu, J. Z., Wang, Y. B., Wang, Q. X., Li, Q. Q., Yu, Y. C., Leng, X. J., Chang, L., Xue, X., Sun, S. L., Li, H. M., Ding, N., Duan, J. A., Li, N. G., & Shi, Z. H. (2023). Natural products as potential lead

compounds to develop new antiviral drugs over the past decade. *European journal of medicinal chemistry*, 260, 115726. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2023.115726>

201. Kłysik, K., Pietraszek, A., Karewicz, A., & Nowakowska, M. (2018). Acyclovir in the Treatment of herpes Viruses – a review. *Current Medicinal Chemistry*, 27(24), 4118–4137. <https://doi.org/10.2174/0929867325666180309105519>

202. Zaczyńska, E., Kaczmarek, K., Zabrocki, J., Artym, J., & Zimecki, M. (2022). Antiviral Activity of a Cyclic Pro-Pro-β3-HoPhe-Phe Tetrapeptide against HSV-1 and HAdV-5. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 27(11), 3552. <https://doi.org/10.3390/molecules27113552>

203. Sochacka-Ćwikła, A., Regiec, A., Zimecki, M., Artym, J., Zaczyńska, E., Kocięba, M., Kochanowska, I., Bryndal, I., Pyra, A., & Mączyński, M. (2020). Synthesis and Biological Activity of New 7-Amino-oxazolo[5,4-*d*]Pyrimidine Derivatives. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 25(15), 3558. <https://doi.org/10.3390/molecules25153558>

204. Рибачук, В. Д., Рубан, О., & Філімонова, Н. (2019). Мікробіологічне обґрунтування вибору концентрації антимікробних речовин у складі присипки на основі цеоліту природного (кліноптилоліту). *Український біофармацевтичний журнал*, 0(1(58)), 4–9. <https://doi.org/10.24959/ubphj.19.196>

205. Baranifard, M., Khazaei, M., Jamshidi, S., Zarshenas, M., & Zargaran, A. (2017). A critical comparison between dosage forms in traditional Persian pharmacy and those reported in current pharmaceutical sciences. *Research Journal of Pharmacognosy (RJP)*, 4(3), 67-74. <https://doaj.org/article/51360b4f01ad4bb3b25d0dccb47d5272>

206. Гриновець, І., & Ложечник, К. (2023). Розробка складу, технологія і дослідження твердої лікарської форми для профілактики гіпергідрозу та грибкових і мікробних уражень ступні людини. *Молодий Вчений*, 10 (122), 9–13. <https://doi.org/10.32839/2304-5809/2023-10-122-3>

207. Орловецька Н., Данькевич Н.Б, & Редькін, Р. (2015). Приготування недозованих порошків: присипка Житнюка. *Фармацевт практик*, 1, 38-39.

208. Рибачук, В. Д., & Рубан, О. А. (2020). Маркетинговий аналіз порошків для нашкірного застосування (присипок), представлених на ринку України. *Вісник фармації*, 0(1(99)), 46–50. <https://doi.org/10.24959/nphj.20.3>
- 209 Karande, Shweta & Rahangdale, Yogesh & Kanhere, Hemant. (2020). Formulation of antimicrobial polyherbal dusting powder and its evaluation. *International Journal for Pharmaceutical Research Scholars*, 9(1); 01-08.
210. Atif, Syed & Shahidulla, Dr. (2024). An overview on herbal tooth powder. *European Journal Pharmaceutical and Medical Research*. 11, 577-584.
211. Santhosh S., Chandran S., Gopi G. (2023). A Review on Tooth Powder. *IJPPR*, 26(4), 338-354.
212. Glieca, S., Quarta, E., Bottari, B., Bancalari, E., Monica, S., Scaltriti, E., Tambassi, M., Flammini, L., Bertoni, S., Bianchera, A., Fainardi, V., Esposito, S., Pisi, G., Bettini, R., Sonvico, F., & Buttini, F. (2023). Development of inhalation powders containing lactic acid bacteria with antimicrobial activity against *Pseudomonas aeruginosa*. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 63(1), 107001. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2023.107001>
213. Kun, X. (2012). Evidence-Based Pharmacy Evaluation of Ruyi Jinhuang Powder for Treating Phlebitis.
214. Farkade, S., Manikpuriya S. and Sanap G. (2023). Formulation and evaluation of antimicrobial polyherbal dusting powder for the treatment of dermal pruritis. *WORLD JOURNAL OF PHARMACY AND PHARMACEUTICAL SCIENCES*, 12(7), 1170-1180.
215. Державний реєстр лікарських засобів України (n.d.). <http://www.drlz.com.ua/>
216. Довідник лікарських препаратів Compendium. (n.d.). Compendium. <https://compendium.com.ua/uk/>
217. Реєстр ветеринарних препаратів, кормових добавок, преміксів та готових кормів https://data.gov.ua/dataset/33f58670-d693-4572-87fa-443af58c31b1/resource/357587dd-b46e-49ff-80fc-98eba6f1ee50/download/2024-05-30_vet-prep.csv

218. Вербa, А. В., Богуш, Г. Л., Марцинковський, І. П., Кондратюк, В. М., Ковальчук, В. П., Фомін, О. О., & Фоміна, Н. С. (2019). Мікробіологічні аспекти ранової інфекції у потерпілих внаслідок бойових дій та її комплексне лікування з застосуванням вакуум-терапії. *Сучасні медичні технології*, 3, 50–55. [https://doi.org/10.34287/mmt.3\(42\).2019.4](https://doi.org/10.34287/mmt.3(42).2019.4)
219. Pockle, R. D., Masareddy, R. S., Patil, A. S., & Patil, P. D. (2023). A comprehensive review on pharmaceutical excipients. *Therapeutic Delivery*, 14(7), 443–458. <https://doi.org/10.4155/tde-2023-0026>
220. Рубан, О. А., Перцев, І. М., Куцеко, С. А., & Маслій, Ю. С. (2016). *Допоміжні речовини у виробництві ліків: навчальний посібник для студентів вищих фармацевтичних навчальних закладів* (І. М. Перцев, ред.). Харків: Золоті сторінки.
221. Zhao, H., Ren, S., Yang, H., Tang, S., Guo, C., Liu, M., Tao, Q., Ming, T., & Xu, H. (2022). Peppermint essential oil: its phytochemistry, biological activity, pharmacological effect and application. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 154, 113559. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113559>
222. Зубков В.О., & Мороз В.А. (2010). *Цинку оксид, опис активної речовини та структурна формула*. Фармацевтична енциклопедія. <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/142/cinku-oksid>
223. Jamilatun, M., Azzahra, N., & Aminah, A. (2020). Perbandingan Pertumbuhan *Aspergillus fumigatus* pada Media Instan Modifikasi Carrot Sucrose Agar dan Potato Dextrose Agar. *Jurnal Mikologi Indonesia*, 4(1). <https://doi.org/10.46638/jmi.v4i1.69>
224. Глущенко, О. М., & Полова, Ж. М. (2019). Аналіз ринку м'яких лікарських засобів, що сприяють загоєнню ран. *Фармацевтичний Часопис*, 4, 51–56. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2019.4.10684>
225. Глущенко, О. М. (2020). Вивчення асортименту м'яких лікарських засобів, що сприяють загоєнню ран, на фармацевтичному ринку України. *Фармацевтичний Часопис*, 1, 75–81. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2020.1.10982>

226. Solomenny, A. N. (2021). Determination of qualitative composition of modern wound-healing drugs for the needs of the medical service of the Armed Forces of the Ukraine for the peace time and the special period. *Ukrainian Journal of Military Medicine*, 2(3), 93-102. [https://doi.org/10.46847/ujmm.2021.3\(2\)-093](https://doi.org/10.46847/ujmm.2021.3(2)-093).

227. Niemtchenko, I., Liakhovskyi, V., Liulka, O., Lysenko, R., Riabushko, R., Krasnov, O. G., Horodova-Andryeyeva, T., Sydorenko, A., & Kizimenko, O. (2021). MODERN PHYSICAL METHODS IN MANAGING SUPPURATIVE WOUNDS. *Актуальні Проблеми Сучасної Медицини Вісник Української Медичної Стоматологічної Академії*, 21(3), 267–274. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.21.3.267>

228. Ashoobi, M. T., Asgary, M. R., Sarafi, M., Fathalipour, N., Pirooz, A., Jafaryparvar, Z., Rafiei, E., Farzin, M., Samidoust, P., & Delshad, M. S. E. (2023). Incidence rate and risk factors of surgical wound infection in general surgery patients: A cross-sectional study. *International Wound Journal*, 20(7), 2640–2648. <https://doi.org/10.1111/iwj.14137892f>.

229. Ashoobi, M. T., Asgary, M. R., Sarafi, M., Fathalipour, N., Pirooz, A., Jafaryparvar, Z., Rafiei, E., Farzin, M., Samidoust, P., & Delshad, M. S. E. (2023). Incidence rate and risk factors of surgical wound infection in general surgery patients: A cross-sectional study. *International wound journal*, 20(7), 2640–2648.

230. Melnychenko, O. O. (2023). Особливості хірургічного лікування нестабільності грудинно-реберного каркасу при бойовій хірургічній травмі. *Ukrainian Journal of Military Medicine*, 4(3), 192–197. [https://doi.org/10.46847/ujmm.2023.3\(4\)-192](https://doi.org/10.46847/ujmm.2023.3(4)-192)

231. Bowers, S., & Franco, E. (2020). Chronic Wounds: Evaluation and Management. *American family physician*, 101(3), 159–166.

232. Edsberg, L. E., Black, J. M., Goldberg, M., McNichol, L., Moore, L., & Sieggreen, M. (2016). Revised National Pressure Ulcer Advisory Panel Pressure Injury Staging System: Revised Pressure Injury Staging System. *Journal of Wound Ostomy and Continence Nursing*, 43(6), 585–597. <https://doi.org/10.1097/won.0000000000000281>

233. Padula, W. V., & Delarmente, B. A. (2019). The national cost of hospital-acquired pressure injuries in the United States. *International wound journal*, 16(3), 634–640. <https://doi.org/10.1111/iwj.13071>
234. Labeau, S. O., Afonso, E., Benbenishty, J., Blackwood, B., Boulanger, C., Brett, S. J., Calvino-Gunther, S., Chaboyer, W., Coyer, F., Deschepper, M., François, G., Honore, P. M., Jankovic, R., & Khanna, A. K. (2021). Prevalence, associated factors and outcomes of pressure injuries in adult intensive care unit patients: the DecubICUs study. *Intensive care medicine*, 47(2), 160–169. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06234-9>
235. Шматенко, О., Підлісний, О., Приходько, Т., Соломенний, А., Пригула, Р., Семенченко, Г., & Тахтаулова, Н. (2020). Технологічні аспекти створення м'яких лікарських засобів для лікування гнійних ран. *Ukrainian Journal of Military Medicine*, 1(1), 50–63. [https://doi.org/10.46847/ujmm.2020.1\(1\)-050](https://doi.org/10.46847/ujmm.2020.1(1)-050)
236. Öhnstedt, E., Lofton Tomenius, H., Vågesjö, E., & Phillipson, M. (2019). The discovery and development of topical medicines for wound healing. *Expert opinion on drug discovery*, 14(5), 485–497. <https://doi.org/10.1080/17460441.2019.1588879>
237. Chelkeba, L., & Melaku, T. (2022). Epidemiology of staphylococci species and their antimicrobial-resistance among patients with wound infection in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis. *Journal of global antimicrobial resistance*, 29, 483–498. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2021.10.025>
238. Qin, S., Xiao, W., Zhou, C., Pu, Q., Deng, X., Lan, L., Liang, H., Song, X., & Wu, M. (2022). *Pseudomonas aeruginosa*: pathogenesis, virulence factors, antibiotic resistance, interaction with host, technology advances and emerging therapeutics. *Signal transduction and targeted therapy*, 7(1), 199. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01056-1>
239. Gauba, A., & Rahman, K. M. (2023). Evaluation of Antibiotic Resistance Mechanisms in Gram-Negative Bacteria. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 12(11), 1590. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12111590>
240. Misic, A. M., Gardner, S. E., & Grice, E. A. (2014). The Wound Microbiome: Modern Approaches to Examining the Role of Microorganisms in

Impaired Chronic Wound Healing. *Advances in wound care*, 3(7), 502–510.
<https://doi.org/10.1089/wound.2012.0397>

241. Фоміна Н.С., Фомін О.О., Ковальчук В.П., & Асланян С.А. (2023). Мікрофлора сучасної бойової рани та її чутливість до антибіотиків — що нового? Частина II. *Ukrainian Medical Journal*, 157(5). <https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.157.247288>

242. Latina, N., & Surmasheva, O. (2024). Etiology of purulent-inflammatory infections in injuries caused by combat operations and sensitivity of pathogens to antimicrobial preparations. *Environment & Health*, 1 (110), 50–56.
<https://doi.org/10.32402/dovkil2024.01.050>

243. Mulani, M. S., Kamble, E. E., Kumkar, S. N., Tawre, M. S., & Pardesi, K. R. (2019). Emerging Strategies to Combat ESKAPE Pathogens in the Era of Antimicrobial Resistance: A Review. *Frontiers in microbiology*, 10, 539.
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00539>

244. Yang, Y., Huang, J., Zeng, A., Long, X., Yu, N., & Wang, X. (2024). The role of the skin microbiome in wound healing. *Burns & trauma*, 12, tkad059.
<https://doi.org/10.1093/burnst/tkad059>

245. Конкурентна дія коменсальної і патогенної мікрофлори слизової оболонки порожнини носа в пацієнтів із риносинуситами

246. Lin, Z., Chen, L., Qi, C., & Wang, G. (2024). Skin microecology and skin barrier repair, wound healing and appendage regeneration. *Regenesi Repair Rehabilitation.*, 1(1), 1–5. <https://doi.org/10.1016/j.rerere.2024.07.001>

247. Nurxat, N., Wang, L., Wang, Q., Li, S., Jin, C., Shi, Y., Wulamu, A., Zhao, N., Wang, Y., Wang, H., Li, M., & Liu, Q. (2023). Commensal *Staphylococcus epidermidis* Defends against *Staphylococcus aureus* through SaeRS Two-Component System. *ACS Omega*, 8(20), 17712–17718. <https://doi.org/10.1021/acsomega.3c00263>

248. Lewandowski, L. R., Weintrob, A. C., Tribble, D. R., Rodriguez, C. J., Petfield, J., Lloyd, B. A., Murray, C. K., Stinner, D., Aggarwal, D., Shaikh, F., Potter, B. K., & Infectious Disease Clinical Research Program Trauma Infectious Disease Outcomes Study Group (2016). Early Complications and Outcomes in Combat Injury-

Related Invasive Fungal Wound Infections: A Case-Control Analysis. *Journal of orthopaedic trauma*, 30(3), e93–e99. <https://doi.org/10.1097/BOT.0000000000000447>

249. Warkentien, T. E., Shaikh, F., Weintrob, A. C., Rodriguez, C. J., Murray, C. K., Lloyd, B. A., Ganesan, A., Aggarwal, D., Carson, M. L., Tribble, D. R., & Infectious Disease Clinical Research Program Trauma Infectious Disease Outcomes Study Group (2015). Impact of Mucorales and Other Invasive Molds on Clinical Outcomes of Polymicrobial Traumatic Wound Infections. *Journal of clinical microbiology*, 53(7), 2262–2270. <https://doi.org/10.1128/JCM.00835-15>

250. Roberds, A., Bobrov, A. G., Rautemaa-Richardson, R., & Walsh, T. J. (2024). Invasive Fungal Diseases of Combat Wounds: Burden, Epidemiology, and Mycology. *Mycopathologia*, 189(6), 102. <https://doi.org/10.1007/s11046-024-00908-4>

251. Chellan, G., Neethu, K., Varma, A. K., Mangalanandan, T. S., Shashikala, S., Dinesh, K. R., Sundaram, K. R., Varma, N., Jayakumar, R. V., Bal, A., & Kumar, H. (2012). Targeted treatment of invasive fungal infections accelerates healing of foot wounds in patients with Type 2 diabetes. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association*, 29(9), e255–e262. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2012.03574.x>

252. Man, Y., & Liu, C. (2022). Review of ointment formulations in Modern Pharmaceutics. *Scientific Journal of Technology*, 4(5), 72–76. <https://doi.org/10.54691/sjt.v4i5.762>

253. Кухтенко, Г. П., Кухтенко, А. С., Капселямова, Э. Н., Аюпова, Р. Б., & Сакипова, З. Б. (2014). Реологические исследования мягких лекарственных средств. *Медицина*, 139 (1), 6-9.

254. В.В.Шматенко (2014). Обґрунтування складу основи з метою створення м'якого лікарського засобу для лікування ранового процесу. *Вісник фармації*, 2(78), 20-24.

255. Kaushal, D., & Upadhyaya, N. (2022). Review on ointment. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Medicine*, 7(10), 30–38. <https://doi.org/10.47760/ijpsm.2022.v07i10.003>

256. Давтян Л. Л. (2003). Вивчення осмотичних властивостей модельних основ залежно від носія. *Фармацевтичний журнал*. 3. С. 74-77.

257. Проценко О. С., Шаповал О. В., Тесленко Г. О., & Родіонов М. О. (2019). *Methods for assessment of the course of wound process. Actual Problems of Modern Medicine*, 4. <https://doi.org/10.26565/2617-409x-2019-4-01>

258. Каніковський, О. Є., Бондарчук, О. І., Сандер, С. В., Крошка, В. М., & Лопушанський, О. М. (2022). Критерії оцінки важкості та прогнозу за гнійно-запальними захворюваннями.. *Kharkiv Surgical School*, 2, 37–40. <https://doi.org/10.37699/2308-7005.2.2022.07>

259. Niemtchenko, I., Liakhovskyi, V., Lisenko, R., Liulka, O., Krasnov, O. G., Ryabushko, R., Kizimenko, O., Horodova-Andryeyeva, T., & Sydorenko, A. (2022). *MODERN PRINCIPLES FOR LOCAL MANAGEMENT OF PURULENT WOUNDS. Актуальні Проблеми Сучасної Медицини Вісник Української Медичної Стоматологічної Академії*, 22(1), 188–195. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.22.1.188>

260. Даценко Б. М. (2007). Раневой процесс как фундаментальная проблема современной клинической хирургии. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії*, 7 (1-2 (17-18)), 212-214.

261. Подорожна, М. Г., Гладух, І. В., & Степаненко, С. В. (2020). Аналіз вітчизняного ринку лікарських засобів для використання на другій фазі ранового процесу. *Фармацевтичний Часопис*, 3, 38–45. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2020.3.11446>

262. Підлісний, О. (2020). Сучасні підходи до комплексного лікування гнійних ран (огляд літератури). *Health of Society*, 9(2), 46–51. <https://doi.org/10.22141/2306-2436.9.2.2020.205212>

263. Al-Ghabeish, M., Xu, X., Krishnaiah, Y. S., Rahman, Z., Yang, Y., & Khan, M. A. (2015). Influence of drug loading and type of ointment base on the in vitro performance of acyclovir ophthalmic ointment. *International Journal of Pharmaceutics*, 495(2), 783–791. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.08.096>

264. Луць, В. В., Гладішев, В. В., Лисянська, А. П., & Бірюк, І. А. (2018). Изучение влияния основ-носителей на высвобождение активных фармацевтических ингредиентов из комбинированных мазей антимикотического действия. *Current Issues in Pharmacy and Medicine Science and Practice*, 0(1). <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2018.1.123687>
265. Солодовник, В. А., Гладішев, В. В., Бурлака, В. С., & Пухальська, І. О. (2020). Дериватографічне вивчення мазі з піроктоноламіном для терапії та профілактики себореїного дерматиту. *Current Issues in Pharmacy and Medicine Science and Practice*, 0(2). <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.2.207184>
266. Луцька, А. В., & Дроздова, А. О. (2022). Дослідження структурно-механічних властивостей для вибору основи фармацевтичної композиції у формі мазі. *Farmatsevtichnyi Zhurnal*, 3, 55–60. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.3.22.06>
267. Іванчик, Л. Б., Дрогозов, С. М., Гербіна, Н. А., Калько, К. О., & Шпробля, В. В. (2019). Переваги складу та активності нової комбінованої мазі з екстрактом у лікуванні ранового процесу. *Лікарська справа*, (1-2), 126-133. [https://doi.org/10.31640/JVD.1-2.2019\(19\)](https://doi.org/10.31640/JVD.1-2.2019(19))
268. Fitrandi, M. I., Sutrisno, N., & Marfu'ah, S. (2020). Physicochemical properties and antibacterial activity of castor oil and its derivatives. *IOP Conference Series Materials Science and Engineering*, 833(1), 012009. <https://doi.org/10.1088/1757-899x/833/1/012009>
269. Shekade, S. V., Shirolkar, S. V., Deshkar, S. S., & Giram, P. S. (2022). Phytochemical, Pharmacognostic, and Pharmacological Aspects of Ricinus Communis Seed Oil: An Overview. *The Natural Products Journal*, 13(3). <https://doi.org/10.2174/2210315512666220707092403>
270. Selvarajan, V. S., Selvarajan, R., Pandiyan, J., & Abia, A. L. K. (2023). Unveiling the Potency and Harnessing the Antibacterial Activities of Plant Oils against Foodborne Pathogens. *Microbiology Research*, 14(3), 1291-1300. <https://doi.org/10.3390/microbiolres14030087>

271. Kusari, A., Han, A. M., Virgen, C. A., Matiz, C., Rasmussen, M., Friedlander, S. F., & Eichenfield, D. Z. (2019). Evidence-based skin care in preterm infants. *Pediatric dermatology*, 36(1), 16–23. <https://doi.org/10.1111/pde.13725>
272. Fransen, M., Overgaard, L. E. K., Johansen, J. D., & Thyssen, J. P. (2018). Contact allergy to lanolin: temporal changes in prevalence and association with atopic dermatitis. *Contact dermatitis*, 78(1), 70–75. <https://doi.org/10.1111/cod.12872>
273. Jenkins, B. A., & Belsito, D. V. (2023). Lanolin. *Dermatitis : contact, atopic, occupational, drug*, 34(1), 4–12. <https://doi.org/10.1089/derm.2022.0002>
274. Mahlen, S. D. (2011). Serratia Infections: from Military Experiments to Current Practice. *Clinical Microbiology Reviews*, 24(4), 755–791. <https://doi.org/10.1128/cmr.00017-11>
275. Hajjar, R., Ambaraghassi, G., Sebahang, H., Schwenter, F., & Su, S. H. (2020). *Raoultella ornithinolytica*: Emergence and Resistance. *Infection and drug resistance*, 13, 1091–1104. <https://doi.org/10.2147/IDR.S191387>
276. Nguyen, T. A., Kim, H. Y., Stocker, S., Kidd, S., Alastruey-Izquierdo, A., Dao, A., Harrison, T., Wahyuningsih, R., Rickerts, V., Perfect, J., Denning, D. W., Nucci, M., Cassini, A., Beardsley, J., Gigante, V., Sati, H., Morrissey, C. O., & Alffenaar, J. W. (2024). *Pichia kudriavzevii* (*Candida krusei*): A systematic review to inform the World Health Organisation priority list of fungal pathogens. *Medical mycology*, 62(6), myad132. <https://doi.org/10.1093/mmy/myad132>
277. Ghasemi, R., Lotfali, E., Rezaei, K., Madinehzad, S. A., Tafti, M. F., Aliabadi, N., Kouhsari, E., & Fattahi, M. (2022). *Meyerozyma guilliermondii* species complex: review of current epidemiology, antifungal resistance, and mechanisms. *Brazilian journal of microbiology : [publication of the Brazilian Society for Microbiology]*, 53(4), 1761–1779. <https://doi.org/10.1007/s42770-022-00813-2>
278. Karamchandani, B. M., Pawar, A. A., Pawar, S. S., Syed, S., Mone, N. S., Dalvi, S. G., Rahman, P. K. S. M., Banat, I. M., & Satpute, S. K. (2022). Biosurfactants' multifarious functional potential for sustainable agricultural practices. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*, 10, 1047279. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.1047279>

279. Naughton, P. J., Marchant, R., Naughton, V., & Banat, I. M. (2019). Microbial biosurfactants: current trends and applications in agricultural and biomedical industries. *Journal of applied microbiology*, 127(1), 12–28. <https://doi.org/10.1111/jam.14243>
280. Azevedo, M. A., Teixeira, J. A., Pastrana, L., & Cerqueira, M. A. (2024). Rhamnolipids: A biosurfactant for the development of lipid-based nanosystems for food applications. *Comprehensive reviews in food science and food safety*, 23(1), e13252. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.13252>
281. Sajid, M., Ahmad Khan, M. S., Singh Cameotra, S., & Safar Al-Thubiani, A. (2020). Biosurfactants: Potential applications as immunomodulator drugs. *Immunology letters*, 223, 71–77. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2020.04.003>
282. Bhardwaj, G. (2013). Biosurfactants from Fungi: A Review. *Journal of Petroleum & Environmental Biotechnology*, 04(06). <https://doi.org/10.4172/2157-7463.1000160>
283. Heidarzadeh, M. H., Amani, H., & Darzi, G. N. (2022). Accurate investigation of the mechanism of rhamnolipid biosurfactant effects on food waste composting: A comparison of in-situ and ex-situ techniques. *Journal of Environmental Management*, 322, 116090. <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2022.116090>
284. Markam, S. S., Raj, A., Kumar, A., & Khan, M. L. (2024). Microbial biosurfactants: Green alternatives and sustainable solution for augmenting pesticide remediation and management of organic waste. *Current Research in Microbial Sciences*, 7, 100266. <https://doi.org/10.1016/j.crmicr.2024.100266>
285. Gayathiri, E., Prakash, P., Karmegam, N., Varjani, S., Awasthi, M. K., & Ravindran, B. (2022). Biosurfactants: Potential and Eco-Friendly Material for Sustainable Agriculture and Environmental Safety—A Review. *Agronomy*, 12(3), 662. <https://doi.org/10.3390/agronomy12030662>
286. Pardhi, D. S., Panchal, R. R., Raval, V. H., Joshi, R. G., Poczai, P., Almalki, W. H., & Rajput, K. N. (2022). Microbial surfactants: A journey from fundamentals to recent advances. *Frontiers in microbiology*, 13, 982603. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.982603>

287. Lourenço, M., Duarte, N., & Ribeiro, I. a. C. (2024). Exploring Biosurfactants as Antimicrobial Approaches. *Pharmaceuticals*, 17(9), 1239. <https://doi.org/10.3390/ph17091239>
288. Wittgens, A., Kovacic, F., Müller, M. M., Gerlitzki, M., Santiago-Schübel, B., Hofmann, D., Tiso, T., Blank, L. M., Henkel, M., Hausmann, R., Syldatk, C., Wilhelm, S., & Rosenau, F. (2017). Novel insights into biosynthesis and uptake of rhamnolipids and their precursors. *Applied microbiology and biotechnology*, 101(7), 2865–2878. <https://doi.org/10.1007/s00253-016-8041-3>
289. Chabhadiya, S., Acharya, D. K., Mangrola, A., Shah, R., & Pithawala, E. A. (2024). Unlocking the potential of biosurfactants: Innovations in metabolic and genetic engineering for sustainable industrial and environmental solutions. *Biotechnology notes (Amsterdam, Netherlands)*, 5, 111–119. <https://doi.org/10.1016/j.biotno.2024.07.001>
290. Chen, J., Wu, Q., Hua, Y., Chen, J., Zhang, H., & Wang, H. (2017). Potential applications of biosurfactant rhamnolipids in agriculture and biomedicine. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 101(23–24), 8309–8319. <https://doi.org/10.1007/s00253-017-8554-4>
291. Hajfarajollah, H., Mehvari, S., Habibian, M., Mokhtarani, B., & Noghabi, K. A. (2015). Rhamnolipid biosurfactant adsorption on a plasma-treated polypropylene surface to induce antimicrobial and antiadhesive properties. *RSC Advances*, 5(42), 33089–33097. <https://doi.org/10.1039/c5ra01233c>
292. Firdose, A., Chong, N. H. H., Ramli, R., & Aqma, W. S. (2023). Antimicrobial, antiadhesive, and antibiofilm actions of rhamnolipids on ESKAPE pathogens. *Letters in applied microbiology*, 76(2), ovad013. <https://doi.org/10.1093/lambio/ovad013>.
293. Crouzet, J., Arguelles-Arias, A., Dhondt-Cordelier, S., Cordelier, S., Pršić, J., Hoff, G., Mazeyrat-Gourbeyre, F., Baillieul, F., Clément, C., Ongena, M., & Dorey, S. (2020). Biosurfactants in Plant Protection Against Diseases: Rhamnolipids and Lipopeptides Case Study. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 8.

294. Inès, M., & Dhouha, G. (2015). Glycolipid biosurfactants: Potential related biomedical and biotechnological applications. *Carbohydrate Research*, 416, 59–69. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2015.07.016>
295. Shvets, V., Karpenko, O., Karpenko, I., Novikov, V., & Lubenets, V. (2017). *Antimicrobial Action of Compositions Based on Thiosulfonates and Biosurfactants on Phytopathogens. Research Bulletin of the National Technical University of Ukraine Kyiv Politechnic Institute*, 0(3), 89–94. <https://doi.org/10.20535/1810-0546.2017.3.96283>
296. Magalhães, L., & Nitschke, M. (2012). Antimicrobial activity of rhamnolipids against *Listeria monocytogenes* and their synergistic interaction with nisin. *Food Control*, 29(1), 138–142. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2012.06.009>
297. Firdose, A., Maeda, T., Sukri, M. A. M., Yasin, N. H. M., Sabturani, N., & Aqma, W. S. (2024). Antibacterial mechanism of *Pseudomonas aeruginosa* UKMP14T rhamnolipids against multidrug resistant *Acinetobacter baumannii*. *Microbial pathogenesis*, 193, 106743. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2024.106743>
298. Zhao, Z., Selvam, A., & Wong, J. W. (2011). Effects of rhamnolipids on cell surface hydrophobicity of PAH degrading bacteria and the biodegradation of phenanthrene. *Bioresource Technology*, 102(5), 3999–4007. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2010.11.088>
299. Prokopalo, A., Maziar, I., Zayarnyuk, N., Krychkovska, A., Karpenko, O., & Lubenets, V. (2022). Combined solutions using biosurfactants based on water-insoluble biologically active compounds. *Chemistry Technology and Application of Substances*, 5(1), 96–101. <https://doi.org/10.23939/ctas2022.01.096>
300. Liu, Z., Wang, X., Shi, D., Gao, Y., Xin, Y., Zhao, W., Leng, W., Sun, W., & Wang, J. (2024). Formation and snake-eating like solubilization mechanisms of rhamnolipid vesicles for oil components and amino acids. *Fuel*, 384, 133925. <https://doi.org/10.1016/j.fuel.2024.133925>
301. Sotirova, A., Avramova, T., Stoitsova, S., Lazarkevich, I., Lubenets, V., Karpenko, E., & Galabova, D. (2012). The Importance of Rhamnolipid-Biosurfactant-Induced Changes in Bacterial Membrane Lipids of *Bacillus subtilis* for the

Antimicrobial Activity of Thiosulfonates. *Current Microbiology*, 65(5), 534–541.
<https://doi.org/10.1007/s00284-012-0191-7>

302. Кухтенко Г.П., Кухтенко О.С., Капсалямова Е.М., Аюпова Р.Б., & Сакіпова З.Б (2014). Реологические исследования мягких лекарственных средств *Медицина*. 1, 6-9.

303. Ivko, T., Hrytsenko, V., Kienko, L., Bobrytska, L., Kukhtenko, H., & Germanyuk, T. (2021). Investigation of the Rheological Properties of Ointment Bases as a Justification of the Ointment Composition for Herpes Treatment. *Turkish journal of pharmaceutical sciences*, 18(5), 628–636.
<https://doi.org/10.4274/tjps.galenos.2021.93457>

304. Савченко, Л. П., Вракін, В. О., Кухтенко, Г. П., & Георгіянц, В. О. (2014). Дослідження реологічних властивостей комбінованої екстемпоральної мазі з гідрокортизону бутиратом. *Фармацевтичний журнал*, 1, 44-48.

305. Вонс Б. В., Мельник Ю. Я., Грошовий Т. А., Скорохода В. Й., & Чубка М. Б. (2019). Реологічні дослідження гелю, що містить водний витяг з ксенодерми, для місцевого лікування опіків. *Фармацевтичний Часопис*, 2, 30–35.
<https://doi.org/10.11603/2312-0967.2019.2.10199>

306. Шостак, Т. А., Мельник, Ю. Я., & Скорохода, В. Й. (2018). Вивчення реологічних властивостей лікувального гелю на гідрофільній основі. *Фармацевтичний Часопис*, 1. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2018.1.8597>

307. Shi, M., Zhang, X., & Chen, M. (2022). Prevalence of herpes simplex virus 2 among MSM in Mainland China: a systematic review and meta-synthesis. *AIDS research and therapy*, 19(1), 46. <https://doi.org/10.1186/s12981-022-00469-w>

308. James, C., Harfouche, M., Welton, N. J., Turner, K. M., Abu-Raddad, L. J., Gottlieb, S. L., & Looker, K. J. (2020). Herpes simplex virus: global infection prevalence and incidence estimates, 2016. *Bulletin of the World Health Organization*, 98(5), 315–329. <https://doi.org/10.2471/BLT.19.237149>

309. Мальцев, Д. В. (2023). Оновлені узагальнені рекомендації з лікування герпесвірусних інфекцій людини. *Імунологія та алергологія, наука і практика*, 3, 30–49. <https://doi.org/10.37321/immunology.2023.3-04>

310. Elhalag, R. H., Motawea, K. R., Talat, N. E., Rouzan, S. S., Mahmoud, N., Hammad, E. M., Reyad, S. M., Mohamed, M. S., & Shah, J. (2023). Herpes simplex virus infection and the risk of dementia: a systematic review and meta-analysis. *Annals of medicine and surgery* (2012), 85(10), 5060–5074. <https://doi.org/10.1097/MS9.0000000000000951>
311. Kopcha, V. S., Lipkovska, I. V., & Shpikula, N. H. (2018). Профілактика реактивації герпесвірусних інфекцій перед планованою вагітністю. *Zaporozhye Medical Journal*, 20(4). <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2018.4.135804>
312. Roizman, B., & Whitley, R. J. (2013). An inquiry into the molecular basis of HSV latency and reactivation. *Annual review of microbiology*, 67, 355–374. <https://doi.org/10.1146/annurev-micro-092412-155654>
313. Suzich, J. B., & Cliffe, A. R. (2018). Strength in diversity: Understanding the pathways to herpes simplex virus reactivation. *Virology*, 522, 81–91. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2018.07.011>
314. Zhu, S., & Viejo-Borbolla, A. (2021). Pathogenesis and virulence of herpes simplexvirus. *Virulence*, 12(1), 2670–2702. <https://doi.org/10.1080/21505594.2021.1982373>
315. van de Sand, L., Bormann, M., Schmitz, Y., Heilingloh, C. S., Witzke, O., & Krawczyk, A. (2021). Antiviral Active Compounds Derived from Natural Sources against Herpes Simplex Viruses. *Viruses*, 13(7), 1386. <https://doi.org/10.3390/v13071386>
316. Elebeedy, D., Ghanem, A., Aly, S. H., Ali, M. A., Faraag, A. H. I., El-Ashrey, M. K., Salem, A. M., Hassab, M. A. E., & Maksoud, A. I. A. E. (2023). Synergistic antiviral activity of *Lactobacillus acidophilus* and *Glycyrrhiza glabra* against Herpes Simplex-1 Virus (BПГ - 1) and Vesicular Stomatitis Virus (VSV): experimental and In Silico insights. *BMC microbiology*, 23(1), 173. <https://doi.org/10.1186/s12866-023-02911-z>
317. Mateiko, H. B., Vepryk, T. V., & Horbal, N. B. (2020). Лікування пацієнтів із герпетичною інфекцією за принципами доказової медицини. *Zaporozhye Medical Journal*, 0(3). <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.3.204958>

318. Kramarov, S., & Yevtushenko, V. (2019). Сучасні підходи до лікування герпетичної інфекції в дітей. *ACTUAL INFECTOLOGY*, 7(3), 144–149. <https://doi.org/10.22141/2312-413x.7.3.2019.170993>
319. Dogra S., Shah I., Upadhyay U (2022). The most popular pharmaceutical dosage form: Tablet. *Nat J Pharm Sci*; 2(2),115-121.
320. Al-Achi A. (2019). Tablets: A Brief Overview. *J Pharm Pract Pharm Sci* (1), 49-52. <https://doi.org/10.33513/PPPS/1901-10>
321. Cunha-Filho, M., Gelfuso, G. M., & Gratieri, T. (2020). Subdivision of modified-release Tablets: state-of-the-art and Future Perspectives. *Therapeutic Delivery*, 11(5), 285–287. <https://doi.org/10.4155/tde-2020-0006>
322. Ghumman, S. A., Hameed, H., Noreen, S., Al-Hussain, S. A., Kausar, R., Irfan, A., Shabbir, R., Rana, M., Amanat, A., & Zaki, M. E. A. (2023). In Vitro/In Vivo Evaluation of Clomipramine Orodispersible Tablets for the Treatment of Depression and Obsessive-Compulsive Disorder. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, 16(2), 265. <https://doi.org/10.3390/ph16020265>
323. Yu, J., Shan, X., Chen, S., Sun, X., Song, P., Zhao, R., & Hu, L. (2020). Preparation and evaluation of novel multi-channel orally disintegrating tablets. *European journal of pharmaceutical sciences : official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences*, 142, 105108. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2019.105108>
324. Dai, X., Wang, J., Yan, B., Wang, Q., Shen, Y., Chen, Y., & Tian, Y. (2024). A Novel Lactose/MCC/L-HPC Triple-Based Co-Processed Excipients with Improved Tableting Performance Designed for Metoclopramide Orally Disintegrating Tablets. *Pharmaceutics*, 16(7),959.<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16070959>
325. Haddad, R., & Gardouh, A. R. (2024). Development and Evaluation of an Orodispersible Tablet Formation for the Delivery of a Hydrophobic Drug. *Advances in pharmacological and pharmaceutical sciences*, 2024, 7914860. <https://doi.org/10.1155/2024/7914860>

326. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Orally Disintegrating Tablets. Fed Regist. (2008). 1–6
327. Chinwala M. (2020). Recent Formulation Advances and Therapeutic Usefulness of Orally Disintegrating Tablets (ODTs). *Pharmacy (Basel, Switzerland)*, 8(4), 186. <https://doi.org/10.3390/pharmacy8040186>
328. Şenel, S., & Comoglu, T. (2018). Orally disintegrating tablets, fast-dissolving, buccal and sublingual formulations. *Pharmaceutical Development and Technology*, 23(5), 431. <https://doi.org/10.1080/10837450.2018.1462471>
329. Hosseini, M. A. H., Alizadeh, A. A., & Shayanfar, A. (2024). Prediction of the First-Pass Metabolism of a Drug After Oral Intake Based on Structural Parameters and Physicochemical Properties. *European journal of drug metabolism and pharmacokinetics*, 49(4), 449–465. <https://doi.org/10.1007/s13318-024-00892-6>
330. Herman, T. F., & Santos, C. (2023). First-Pass Effect. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
331. Mahanur, V., Rajge, R., & Tawar, M. (2022). A Review on Emerging Oral Dosage Forms which helps to bypass the Hepatic First Pass Metabolism. *Asian Journal of Pharmacy and Technology*. 12(1), 47–52. <https://doi.org/10.52711/2231-5713.2022.00009>
332. Nautiyal, U., Singh, S.K., Singh, R., & Kakar, S. (2014). Fast Dissolving Tablets as A Novel Boon: A Review. *Review Journal of pharmaceutical, chemical and biological sciences*. 2(1):5–26.
333. Вронська, Л., Демчук, М. Б., Гордієнко, О. І., & Грошовий, Т. А. (2014). СУЧАСНИЙ СТАН СТВОРЕННЯ, ВИРОБНИЦТВА ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ТАБЛЕТОВАНИХ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ. Повідомлення 15. *Фармацевтичний часопис*, (3). <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2014.3.3307>
334. Sharma, S., & Singh, K. (2020). Oral Disintegrating Tablets - An Updated Patent Perspective. *Recent patents on drug delivery & formulation*, 14(3), 166–190. <https://doi.org/10.2174/1872211314999201123202930>

335. Golhen, K., Buettcher, M., Kost, J., Huwyler, J., & Pfister, M. (2023). Meeting Challenges of Pediatric Drug Delivery: The Potential of Orally Fast Disintegrating Tablets for Infants and Children. *Pharmaceutics*, 15(4), 1033. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15041033>
336. Kean, E. A., & Adeleke, O. A. (2023). Orally disintegrating drug carriers for paediatric pharmacotherapy. *European journal of pharmaceutical sciences : official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences*, 182, 106377. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2023.106377>
337. Agiba, A. M., Abdel-Hamid, S., Nasr, M., & Geneidi, A. S. (2018). Geriatric-Oriented High Dose Nutraceutical ODTs: Formulation and Physicomechanical Characterization. *Current drug delivery*, 15(2), 267–277. <https://doi.org/10.2174/1567201814666170320143824>
338. Biswas, R., Mondal, S., & Ansari, M. A. (2024). Orodispersible Tablets: A Novel Approach to Combat Dysphagia. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 84(4). <https://doi.org/10.47583/ijpsrr.2024.v84i04.003>
339. Potkin, S. G., Kane, J. M., Correll, C. U., Lindenmayer, J. P., Agid, O., Marder, S. R., Olfson, M., & Howes, O. D. (2020). The neurobiology of treatment-resistant schizophrenia: paths to antipsychotic resistance and a roadmap for future research. *NPJ schizophrenia*, 6(1), 1. <https://doi.org/10.1038/s41537-019-0090-z>
340. Arora, P., & Sethi, V. A. (2013). ORODISPERSIBLE TABLETS: A COMPREHENSIVE REVIEW. *International Journal of Research and Development in Pharmacy and Life Sciences*. 2(2):270–84. <https://ijrdpl.com/index.php/ijrdpl/article/view/276>
341. Ghourichay, M. P., Kiaie, S. H., Nokhodchi, A., & Javadzadeh, Y. (2021). Formulation and Quality Control of Orally Disintegrating Tablets (ODTs): Recent Advances and Perspectives. *BioMed Research International*, 2021, 1–12. <https://doi.org/10.1155/2021/6618934>
342. Dhiman, J., Dev, D., & Prasad, D. (2022). Superdisintegrants: Brief Review. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 12(1), 170–175. <https://doi.org/10.22270/jddt.v12i1.5155>

343. J, R. K., & S, S. (2020). Superdisintegrants and Their Inevitable Role in Orodispersible Tablet. *International Journal of Research*, 7(10), 462–471.
344. Rani, N., Dev, D., & Prasad, D. (2022). Recent Trends in developments of Superdisintegrants: An Overview. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 12(1), 163–169. <https://doi.org/10.22270/jddt.v12i1.5148>
345. Comoglu, T. (2022). Orally disintegrating tablets (ODTs): An innovative approach to tablet formulations. *Macedonian Pharmaceutical Bulletin*, 68(03), 25–26. <https://doi.org/10.33320/maced.pharm.bull.2022.68.03.009>
346. Loke, Y. H., Chew, Y. L., Janakiraman, A. K., Lee, S. K., Uddin, A. B. M. H., Goh, C. F., Kee, P. E., Ng, H. S., Ming, L. C., & Liew, K. B. (2024). Development of a novel direct compressible co-processed excipient and its application for formulation of Mirtazapine orally disintegrating tablets. *Drug development and industrial pharmacy*, 50(1), 36–44. <https://doi.org/10.1080/03639045.2023.2294095>
347. Suksawat, T., Brniak, W., Łyszczarz, E., Wesoły, M., Ciosek-Skibińska, P., & Mendyk, A. (2024). Orodispersible Dosage Forms with Rhinacanthin-Rich Extract as a Convenient Formulation Dedicated to Pediatric Patients. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, 17(8), 994. <https://doi.org/10.3390/ph17080994>
348. Vanbillemont, B., Everaert, H., & De Beer, T. (2020). New advances in the characterization of lyophilised orally disintegrating tablets. *International journal of pharmaceutics*, 579, 119153. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119153>
349. Kandilli, B., Ugur Kaplan, A. B., Cetin, M., Taspınar, N., Genc, S., Yeni, Y., Ertugrul, M. S., Aydin, I. C., & Hacimuftuoglu, A. (2021). Orally disintegrating tablet containing carbamazepine and levetiracetam: formulation and *in vitro* and *in vivo* characterization. *Drug development and industrial pharmacy*, 47(7), 1153–1165. <https://doi.org/10.1080/03639045.2021.1988094>
350. Dalavi A. (2022). Fast Dissolving Tablet by Sublimation Technique: A Review., *International Journal of Emerging Technologies and Innovative Research*, 9(2), 887-897.
351. Kashiwagura, Y., Takusagawa, S., Ikematsu, Y., Tanaka, S., Namiki, N., & Uchida, S. (2023). Tablet characteristics and pharmacokinetics of orally disintegrating

tablets containing coenzyme Q10 granules prepared by different methods. *Acta pharmaceutica (Zagreb, Croatia)*, 73(1), 107–119. <https://doi.org/10.2478/acph-2023-0007>

352. Cornilă, A., Iurian, S., Tomuță, I., & Porfire, A. (2022). Orally Dispersible Dosage Forms for Paediatric Use: Current Knowledge and Development of Nanostructure-Based Formulations. *Pharmaceutics*, 14(8), 1621. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14081621>

[353] Karalia, D., Siamidi, A., Karalis, V., & Vlachou, M. (2021). 3D-Printed Oral Dosage Forms: Mechanical Properties, Computational Approaches and Applications. *Pharmaceutics*, 13(9), 1401. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13091401>

354. Azad, M. A., Olawuni, D., Kimbell, G., Badruddoza, A. Z. M., Hossain, M. S., & Sultana, T. (2020). Polymers for Extrusion-Based 3D Printing of Pharmaceuticals: A Holistic Materials–Process Perspective. *Pharmaceutics*, 12(2), 124. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12020124>

355. Вронська, Л., Демчук, М. Б., Гордієнко, О. І., & Грошовий, Т. А. (2015). Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. Повідомлення 16. Запатентовані технології ородисперсних таблеток. *Фармацевтичний часопис*, (4). <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2014.4.3480>

356. Pandey, P., & Dahiya, M. (2016). Oral Disintegrating Tablets: A Review. *International Journal of Pharma Research & Review*, 2016.

357. Bhavana, N. P., & Reddy, N. M. S. (2023). A review on co-processed excipients used in direct compression of tablet dosage form. *GSC Biological and Pharmaceutical Sciences*, 23(1), 212–219. <https://doi.org/10.30574/gscbps.2023.23.1.0100>

358. Juan, C., Gallo, L., & Gonzalez Vidal, N. (2024). Development of Losartan Orally Disintegrating Tablets by Direct Compression: a Cost-Effective Approach to Improve Paediatric Patient's Compliance. *AAPS PharmSciTech*, 25(4), 79. <https://doi.org/10.1208/s12249-024-02796-9>

359. Kim, D. H., Park, J. S., Jeong, M. Y., Yang, I. G., Kim, W., Shim, S. B., Kim, H. S., Park, H. Y., Ho, M. J., & Kang, M. J. (2024). Novel bioequivalent oral disintegrating tablet of aripiprazole prepared by direct compression technique with shortened disintegration time. *Pharmaceutical development and technology*, 29(1), 62–73. <https://doi.org/10.1080/10837450.2024.2301780>
360. Naji, G. H., Al-Zheery, W. H., & Fareed, N. Y. (2023). DESIGN AND IN VITRO EVALUATION OF ACRIVASTINE AS ORODISPERSIBLE TABLET USING DIRECT COMPRESSION METHOD. *Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland : 1960)*, 76(1), 170–174. <https://doi.org/10.36740/WLek202301123>
361. Al-Khattawi, A., & Mohammed, A. R. (2013). Compressed orally disintegrating tablets: excipients evolution and formulation strategies. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 10(5), 651–663. <https://doi.org/10.1517/17425247.2013.769955>
362. Jain, S., Kaur, S., Rath, R., Nagaich, U., & Singh, I. (2023). Application of co-processed excipients for developing fast disintegrating tablets: A review. *Polymers in Medicine*, 53(1), 59–68. <https://doi.org/10.17219/pim/158009>
363. Darji, M. A., Lalge, R. M., Marathe, S. P., Mulay, T. D., Fatima, T., Alshammari, A., Lee, H. K., Repka, M. A., & Murthy, S. N. (2018). Excipient Stability in Oral Solid Dosage Forms: A Review. *AAPS PharmSciTech*, 19(1), 12–26. <https://doi.org/10.1208/s12249-017-0864-4>
364. Akdag, Y., Gulsun, T., Izat, N., Çetin, M., Oner, L., & Sahin, S. (2020). Evaluation of preparation methods for orally disintegrating tablets. *Medicine Science | International Medical Journal*, 9, 259.
365. Van Der Merwe, J., Steenekamp, J., Steyn, D., & Hamman, J. (2020). The Role of Functional Excipients in Solid Oral Dosage Forms to Overcome Poor Drug Dissolution and Bioavailability. *Pharmaceutics*, 12(5), 393. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12050393>
366. Chimombe T., Mukhopadhyay S., Veroniain H., Han L., Xu X., & Wu Z. (2019). Orally disintegrating tablets: formulation, preparation, evaluation and recent advances: a review. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 9, 304–328. [10.20959/wjpps20201-15337](https://doi.org/10.20959/wjpps20201-15337).

367. Markl, D., & Zeitler, J. A. (2017). A review of disintegration mechanisms and measurement techniques. *Pharmaceutical Research*, 34(5), 890–917. <https://doi.org/10.1007/s11095-017-2129-z>
368. Lambros, M., Tran, T., Fei, Q., & Nicolaou, M. (2022). Citric Acid: A Multifunctional Pharmaceutical Excipient. *Pharmaceutics*, 14(5), 972. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14050972>
369. Hroshovyi, T. A., Demchuk, M. B., Beley, N. M., Nayda, Y. V., & Pavliuk, B. V. (2020). Дизайн експерименту при проведенні досліджень із створення таблетованих лікарських засобів. *Фармацевтичний Часопис*, 2, 101–110. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2020.2.11204>
370. Грошовий, Т. А., та ін. (2008). *Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації*. Тернопіль: Укрмедкнига.
371. Fukleva, L. A., Saliy, O. O., Baula, O. P., Puchkan, L. O., & Hrechana, O. V. (2024). Methods of mathematical planning of the experiment and their use in the development of the composition of the ointment with essential oil thymus vulgaris l. For vaginal application. *News of Pharmacy*, 107(1), 74–79. <https://doi.org/10.24959/nphj.24.130>
372. Banerjee, P., Kemmler, E., Dunkel, M., & Preissner, R. (2024). ProTox 3.0: a webserver for the prediction of toxicity of chemicals. *Nucleic acids research*, 52(W1), W513–W520. <https://doi.org/10.1093/nar/gkae303>

ДОДАТКИ**Додаток А****Допоміжні речовини присипок**

№	Назва допоміжної речовини, виробник/постачальник, країна	Функціональне призначення і характеристика
1	Цинку оксид, «Хімфармінвест» ЄФ 01/2022:0252	Білий/злегка жовтуватий аморфний порошок з пом'якшувальною та захисною дією
2	Крохмаль картопляний ЄФ 01/2014:0355	Наповнювач, адсорбент, антифрикційний агент
3	Крохмаль кукурудзяний, ЄФ 01/2014:0344	Наповнювач, адсорбент, антифрикційний агент
4	Тальк, «Хімфармінвест», Україна, ЄФ 01/2022:0438	Наповнювач, адсорбент, антифрикційний агент
5	Біла глина, ТОВ «Исток-Плюс», Україна, ЄФ 01/2017:0503	Наповнювач з помірними адсорбуючими і антифрикційними властивостями
6	Ефірна олія м'яти перцевої, ТОВ «Ароматика», Україна, ЄФ 04/2019:0405	Пахуча речовина із характерним запахом і смаком, що супроводжується відчуттям холоду.

Допоміжні речовини мазей

№	Назва допоміжної речовини, виробник/постачальник, країна	Функціональне призначення і характеристика
1	Поліетиленгліколь - 400, ТзОВ "Сфера Сім", ЄФ 01/2015:2444	Складові мазевої основи з осмотичною дією, не є середовищем для розвитку мікроорганізмів
2	Поліетиленгліколь -1500, ТзОВ "Сфера Сім", ЄФ 01/2015:2444	
3	Пропіленгліколь, ТзОВ "Сфера Сім", USP	
4	Рицинова олія, АТ «Лубнифарм», Україна, ЄФ 07/2021:0051	Поліфункціональна речовина
5	Обліпихова олія, «ТОВ «МЕДЕО-ФАРМ»	Поліфункціональна речовина
6	Вазелін, ДФУ 2.0, том 2, с.109	Мазева основа
7	Ланолін, ЄФ, 04/2012:0134	Складова мазевої основи, пластифікатор і емульгатор
8	Вазелінова олія, ПрАТ Фармацевтична фабрика «Віола», ЄФ 07/2018:0239	Поліфункціональна речовина
9	Твін-80, "Хімпостачання", ЄФ 07/2023:0428	Емульгатор

Допоміжні речовини таблеток

№	Назва допоміжної речовини, виробник/постачальник, країна	Функціональне призначення і характеристика
1	2	3
1	Лактози моногідрат 200, Meggler, Німеччина, ЄФ 04/2023:0187	Наповнювач, поліфункціональна речовина
2	Лудіпрес, BASF, Німеччина Japanese Pharmacopoeia	Суміш лактози моногідрату, повідону 30 (Kollidon® 30) та кросповідону (Kollidon CL); поліфункціональна речовина, наповнювач
3	Манітол 60, Roquette, Франція ЄФ 01/2023:0559	Наповнювач, поліфункціональна речовина
4	Сорбітол, Roquette, Франція, ЄФ, 07/2019:0435	Наповнювач, поліфункціональна речовина
5	Крохмаль кукурудзяний, Roquette, Франція, ЄФ 01/2014:0344	Розпушувач
6	Натрію кроскармелоза, SOLUTAB® Roquette, Франція, ЄФ, 01/2022:0985	Розпушувач
7	Натрію карбоксиметилкрохмаль, Roquette, Франція, Японська фармакопея	Розпушувач
8	Натрію крохмалгліколят, GLYCOLYS®, Roquette, Франція ЄФ, 07/2023:0983	Розпушувач
9	МКЦ 102, МКЦ 200, МКЦ 500, Blanver Farmaceutica Ltda, Бразилія, ЄФ, 04/2021:0316	Поліфункціональна речовина, наповнювач
12	Просолв CM 90, Prosolv MCC ®90, JRS Pharma, Німеччина. Японська фармакопея, Handbook of Pharmaceutical Excipients	Суміш мікрокристалічної целюлози з модифікованим кремнію діоксидом; поліфункціональна речовина, наповнювач
13	Кальцію стеарат, ТОВ НВП «Електрогазохім», Україна. ТУ У 22942814. 004 – 2000.	Змащувальні речовини
14	Магнію стеарат, Roquette, Франція, ЄФ 01/2022:0229	Змащувальні речовини
15	Натрію стеарилфумарат, PRUV®, JRS Pharma, Німеччина, ЄФ 07/2010:1567	Змащувальні речовини
16	Натрію лаурилсульфат, "Хімпостачання", ЄФ 01/2021:0098	Змащувальні речовини

Додаток Б
Результати прогнозування впливу 4-AAETS і АМАБТ на серцево-судинні
захворювання із використанням ресурсу SuperPred 3.0

№	Назва мішені	Індикатор хвороби	Вірогідність (точність моделі), %	
			4-AAETS	АМАБТ
1	2	3	4	5
1	Прегнан Х рецептор	Артеріосклероз [ICD-11: BD40]	95.97 (94.73)	95.16 (94.73)
2	Білок натрієвих каналів типу ІІІ альфа-субодиниця	Стенокардія [ICD-11: BA40]	87.86 (96.9)	85.65 (96.9)
3	Рецептор аденозину А2b	Гостра та хронічна серцева недостатність [ICD-11: BD1Z]	85.26 (98.59)	76,08 (98.59)
		Гіпертонічна хвороба [ICD-11: BA00-BA0]	85.26 (98.59)	76,08 (98.59)
		Пароксизмальна надшлуночкова тахікардія [ICD-11: BC81.Z]	85.26 (98.59)	76,08 (98.59)
4	Рецептор аденозину А1	Гостра та хронічна серцева недостатність [ICD-11: BD1Z]	83.49 (95.93)	64,14 (95.93)
		Фібриляція передсердь ICD-11: BC81.31	83.49 (95.93)	64,14 (95.93)
		Глаукома/очна гіпертензія ICD-11: 9C611	83.49 (95.93)	64,14 (95.93)
		Серцеві аритмії ICD-11: BC9Z1	83.49 (95.93)	64,14 (95.93)
		Захворювання серця ICD-11: BA00-BE2Z1	83.49 (95.93)	64,14 (95.93)
		Серцева недостатність ICD-11: BD10-BD131	83.49 (95.93)	64,14 (95.93)
		Гіпертензія ICD-11: BA00-BA041	83.49 (95.93)	64,14 (95.93)
5	Епоксид гідратаза	Гіпертензія ICD-11: BA00-BA041	80.06 (94.09)	75,7 (94.09)
6	Катепсин D	Гіпертензія [ICD-11: BA00-BA04]	77.63 (98.95)	71,03 (98.95)

1	2	3	4	5
7	Нейронний ацетилхоліновий рецептор; альфа4/бета4	Гіпертонічний криз [ICD-11: BA03]	75.15 (100)	69,35 (100)
		Гіпотензія ICD-11: BA20-BA211	75.15 (100)	69,35 (100)
8	PI3-кіназа p110-бета субодиниця	Тромбоз ICD-11: DB61-GB901	66.48 (98.75)	71.92 (98.75)

Результати прогнозування впливу 4-AAETS і АМАБТ на захворювання, пов'язані з ожирінням і порушенням обміну речовин із використанням ресурсу SuperPred 3.0

№	Назва мішені	Індикатор хвороби	Вірогідність (точність моделі), %	
			4-AAETS	АМАБТ
1	Циклін-залежна кіназа 1/циклін B1	Ожиріння [ICD-11: 5B81]	91.61 (91.24)	94.25 (91.24)
	Рецептор аденозину A2b	Інсулінонезалежний діабет ICD-11: 5A111	85.26 (98.59)	76.08 (98.59)
	Рецептор аденозину A1	Аутоімунний діабет ICD-11: 5A101	83.49 (95.93)	64.14 (95.93)
		Ускладнення діабету ICD-11: 5A2Y1	83.49 (95.93)	64.14 (95.93)
		Гіперліпідемія ICD-11: 5C801	83.49 (95.93)	64.14 (95.93)
		Гіпертригліцеридемія ICD-11: 5C80.11	83.49 (95.93)	64.14 (95.93)
2	Циклінзалежна кіназа 5/CDK5 активатор 1	Ожиріння ICD-11: 5B811	80.86 (93.03)	84.28 (93.03)
3	Кіназа Aurora B/ Білок внутрішньої центромери	Діабетичне ускладнення [ICD-11: 5A2Y]	77.97 (97.5)	75.89 (97.5)
4	CDK2/Циклін A	Ожиріння ICD-11: 5B811	76.16 (91.38)	82.87 (91.38)
5	Циклін-залежна кіназа 5	Ожиріння ICD-11: 5B811	70.59 (79.09)	75.89 (79.09)
6	Циклін-залежна кіназа 2/циклін E1	Ожиріння [ICD-11: 5B81]	66.66 (92,88)	92.88 (65,53)

Результати прогнозування впливу 4-AAETS і АМАБТ на різні форми раку із використанням ресурсу SuperPred 3.0

№	Назва мішені	Індикатор хвороби	Вірогідність (точність моделі), %	
			4-AAETS	АМАБТ
1	2	3	4	5
1	Циклін-залежна кінза 1/циклін В1	Гострий лімфобластний лейкоз [ICD-11: 2A85]	91.61 (91.24)	94.25 (91.24)
		Рак молочної залози [ICD-11: 2C60-2C65]	91.61 (91.24)	94.25 (91.24)
		Гематологічні злоякісні новоутворення	91.61 (91.24)	94.25 (91.24)
		Мантійноклітинна лімфома	91.61 (91.24)	94.25 (91.24)
		Рак носоглотки [ICD-11: 2B6B]	91.61 (91.24)	94.25 (91.24)
		Недрібноклітинний рак легенів	91.61 (91.24)	94.25 (91.24)
		Солідна пухлина/рак [ICD-11: 2A00-2F9Z]	91.61 (91.24)	94.25 (91.24)
2	PI3-кіназа p110-альфа/p85-альфа	Рак молочної залози [ICD-11: 2C60-2C65]	90.65 (94.33)	90.39 (94.33)
		Фолікулярна лімфома [ICD-11: 2A80]	90.65 (94.33)	90.39 (94.33)
		Неходжкінські лімфоми [ICD-11: 2B33.5]	90.65 (94.33)	90.39 (94.33)
		Рак простати [ICD-11: 2C82.0]	90.65 (94.33)	90.39 (94.33)
		Солідна пухлина/рак [ICD-11: 2A00-2F9Z]	90.65 (94.33)	90.39 (94.33)
3	Цитохром P450 3A4	Солідна пухлина/рак [ICD-11: 2A00-2F9Z]	85.41 (91.19)	88,09 (91.19)
4	Рецептор аденозину A2b	Недрібноклітинний рак легенів [ICD-11: 2C25.Y]	85.26 (98.59)	76,08 (98.59)
		Солідна пухлина/рак [ICD-11: 2A00-2F9Z]	85.26 (98.59)	76,08 (98.59)

1	2	3	4	5
5	Індоламін 2,3-діоксигеназа	Гострий мієлоїдний лейкоз ICD-11: 2A601	83.02 (96.38)	-
		В-клітинна лімфома ICD-11: 2A861	83.02 (96.38)	-
		Рак головного мозку ICD-11: 2A001	83.02 (96.38)	-
		Рак товстої кишки ICD-11: 2B91.Z1	83.02 (96.38)	-
		Аденокарцинома шлунка ICD-11: 2B721	83.02 (96.38)	-
		Гліома ICD-11: 2A00.01	83.02 (96.38)	-
		Рак голови та ший ICD-11: 2D421	83.02 (96.38)	-
		Рак легень ICD-11: 2C25.01	83.02 (96.38)	-
		Лімфома ICD-11: 2A80-2A861	83.02 (96.38)	-
		Меланома ICD-11: 2C301	83.02 (96.38)	-
		Клітинна карцинома Меркеля [ICD-11: 2C34]	83.02 (96.38)	-
		Рак носоглотки ICD-11: 2B6B1	83.02 (96.38)	-
		Недрібноклітинний рак легенів [ICD-11: 2C25.Y]	83.02 (96.38)	-
		Рак яєчників ICD-11: 2C731	83.02 (96.38)	-
		Рак підшлункової залози ICD-11: 2C101	83.02 (96.38)	-
		Рак простати ICD-11: 2C82.01	83.02 (96.38)	-
		Рецидивуюча гліобластома ICD-11: 2A00.001	83.02 (96.38)	-
		Нирково-клітинний рак [ICD-11: 2C90]	83.02 (96.38)	-
		Солідна пухлина/рак [ICD-11: 2A00-2F9Z]	83.02 (96.38)	-

1	2	3	4	5
6	Кіназа Aurora В/білок внутрішньої центроміри	Гострий мієлоїдний лейкоз [ICD-11: 2A60]	77.97 (97.5)	75,89 (97.5)
		Гематологічні злоякісні новоутворення [ICD-11: 2B33.Y]	77.97 (97.5)	75,89 (97.5)
		Рак простати [ICD-11: 2C82.0]	77.97 (97.5)	75,89 (97.5)
		Солідна пухлина/рак [ICD-11: 2A00-2F9Z]	77.97 (97.5)	75,89 (97.5)
7	CDK2/Циклін А	Гострий лімфобластний лейкоз [ICD-11: 2A85]	76.16 (91.38)	82.97 (91.38)
		Анапластична астроцитома [ICD-11: 2A00.0]	76.16 (91.38)	82.97 (91.38)
		Гематологічні злоякісні новоутворення [ICD-11: 2B33.Y]	76.16 (91.38)	82.97 (91.38)
		Лімфома [ICD-11: 2A80-2A86]	76.16 (91.38)	82.97 (91.38)
		Рак носоглотки [ICD-11: 2B6B]	76.16 (91.38)	82.97 (91.38)
		Недрібноклітинний рак легенів [ICD-11: 2C25.Y]	76.16 (91.38)	82.97 (91.38)
		Рецидивуюча гліобластома [ICD-11: 2A00.00]	76.16 (91.38)	82.97 (91.38)
		Ретинобластома [ICD-11: 2D02.2]	76.16 (91.38)	82.97 (91.38)
		Солідна пухлина/рак [ICD-11: 2A00-2F9Z]	76.16 (91.38)	82.97 (91.38)
		Рак виличкової залози [ICD-11: 2C27]	76.16 (91.38)	82.97 (91.38)
8	Гістондеацетилаза 3	Солідна пухлина/рак [ICD-11: 2A00-2F9Z]	-	77.86 (95)

1	2	3	4	5
9	Білок Mdm4	Гострий мієлоїдний лейкоз [ICD-11: 2A60]	61,59 (90.2)	77.36 (90.2)
		Гематологічні злоякісні новоутворення [ICD-11: 2B33.Y]	61,59 (90.2)	77.36 (90.2)
		Солідна пухлина/рак [ICD-11: 2A00-2F9Z]	61,59 (90.2)	77.36 (90.2)
10	ДНК-топоізомераза II альфа	Солідна пухлина/рак [ICD-11: 2A00-2F9Z]	74,52 (89)	76.97 (89)
11	Глутатіон S-трансфераза P1	Солідна пухлина/рак [ICD-11: 2A00-2F9Z]	59.82 (93.81)	72.82 (93.81)
12	Протеїн-тирозинфосфатаза 2C	Солідна пухлина/рак [ICD-11: 2A00-2F9Z]	73,12 (94.42)	72.59 (94.42)
13	PI3-кіназа p110-бета субодиниця	Рак молочної залози [ICD-11: 2C60-2C65]	66,48 (98.75)	71.92 (98.75)
		Рак простати [ICD-11: 2C82.0]	66,48 (98.75)	71.92 (98.75)
		Солідна пухлина/рак [ICD-11: 2A00-2F9Z]	66,48 (98.75)	71.92 (98.75)
14	Казеїнкіназа II альфа/бета	Холангіокарцинома [ICD-11: 2C12.10]	73,35 (99.23)	71.51 (99.23)
		Солідна пухлина/рак [ICD-11: 2A00-2F9Z]	73,35 (99.23)	71.51 (99.23)
15	ADAM10	Рак молочної залози [ICD-11: 2C60-2C65]	66,4 (97.5)	70.59 (97.5)
		Солідна пухлина/рак [ICD-11: 2A00-2F9Z]	66,4 (97.5)	70.59 (97.5)

Додаток В
Показники якості дослідного зразка S-етил 4-
ацетамідобензенсульфонотіоату

Показники якості	Параметри	Методи контролю
Температура плавлення	88°C	Фізичний (ДФУ, 2.2.14)
Питомий коефіцієнт поглинання у спирті етиловому 96% при $\lambda_{\max}$ 280,5 нм	750	Спектрофотометричний (ДФУ)
Елементний склад, %	S – 24, 7272 N – 5, 4008 C – 46, 3065 H – 5, 0125	Елементний аналіз
Хімічні зсуви δ (ppm) і мультиплетність сигналів взаємодії	Згідно таблиці 3.14	Спектрометрія ядерного резонансу (2.2.33)
Кількісне визначення	98,0+ %	УФ- спектрометрія
Втрата в масі при висушуванні	0,1 %	Фізичний (ДФУ 2,0, 2.2.32)

Показники якості дослідного зразка S-аліл 4-
метакрилацетамідобензенсульфонотіоату

Показники якості	Параметри	Методи контролю
Температура плавлення	94°C	Фізичний (ДФУ, 2.2.14)
Питомий коефіцієнт поглинання у спирті етиловому 96% при $\lambda_{\max}$ 287 нм	1220	Спектрофотометричний (ДФУ)
Елементний склад, %	S – 21, 5635 N – 4, 7098 C – 52, 4966 H – 5, 0437	Елементний аналіз
Хімічні зсуви δ (ppm) і мультиплетність сигналів взаємодії	Згідно таблиці 3.14	Спектрометрія ядерного резонансу (ДФУ 2.2.33)
Кількісне визначення	98,0 %	УФ- спектрометрія
Втрата в масі при висушуванні	0,1 %	Фізичний (ДФУ, 2.2.32)

Додаток Г

Результати дисперсійного аналізу експериментальних даних порошкових мас та таблеток [59]

Джерело дисперсії	Число ступенів свободи	Сума квадратів	Середній квадрат	$F_{\text{експ.}}$	$F_{0,05}$	Гіпотеза H_0
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>	<i>7</i>
у – насипна маса вільна						
Фактор <i>A</i>	3	0,011	0,0036	192,98	3,2	$\alpha_i \neq 0$
Фактор <i>B</i>	3	0,01	0,0033	180,19	3,2	$\beta_j \neq 0$
Фактор <i>C</i>	3	0,08	0,026	2766,44	3,2	$\gamma_k \neq 0$
Фактор <i>D</i>	3	0,009	0,003	76,86	3,2	$\delta_l \neq 0$
Залишок (взаємодія)	3	0,0005	0,0005	27,77	3,2	$res \neq 0$
Похибка всередині клітинки	16	0,0003	0,000018			
Загальна сума	31	0,10				
у – насипна маса після ущільнення						
Фактор <i>A</i>	3	0,002	0,00066	365,95	3,2	$\alpha_i \neq 0$
Фактор <i>B</i>	3	0,001	0,00033	153,34	3,2	$\beta_j \neq 0$
Фактор <i>C</i>	3	0,02	0,0066	2886,92	3,2	$\gamma_k \neq 0$
Фактор <i>D</i>	3	0,001	0,00033	141,28	3,2	$\delta_l \neq 0$
Залишок (взаємодія)	3	0,0006	0,00020	8,0	3,2	$res \neq 0$
Похибка всередині клітинки	16	0,0004	0,000025			
Загальна сума	31	0,08				
у – кут відкосу						
Фактор <i>A</i>	3	122,63	40,88	8,07	3,2	$\alpha_i \neq 0$
Фактор <i>B</i>	3	151,13	50,38	9,95	3,2	$\beta_j \neq 0$
Фактор <i>C</i>	3	95,13	31,71	6,26	3,2	$\gamma_k \neq 0$
Фактор <i>D</i>	3	33,63	11,21	2,21	3,2	$\delta_l \neq 0$
Залишок (взаємодія)	3	16,38	5,46	1,07	3,2	$res \neq 0$
Похибка всередині клітинки	16	81,00	5,0625			
Загальна сума	31	499,88				

<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>	<i>7</i>
У - стійкість таблеток до роздавлювання						
Фактор <i>A</i>	3	24167,22	8055,74	13,31	3,2	$\alpha_i \neq 0$
Фактор <i>B</i>	3	6305,34	2101,78	3,47	3,2	$\beta_j \neq 0$
Фактор <i>C</i>	3	172510,36	57503,45	95,03	3,2	$\gamma_k \neq 0$
Фактор <i>D</i>	3	7028,47	2342,82	3,87	3,2	$\delta_l \neq 0$
Залишок (взаємодія)	3	976,73	325,58	0,53	3,2	$res \neq 0$
Похибка всередині клітинки	16	9681,69	605,1056			
Загальна сума	31	220669,81				
У - стираність таблеток						
Фактор <i>A</i>	3	0,04	0,01	12,57	3,2	$\alpha_i \neq 0$
Фактор <i>B</i>	3	0,11	0,04	36,70	3,2	$\beta_j \neq 0$
Фактор <i>C</i>	3	0,18	0,06	61,84	3,2	$\gamma_k \neq 0$
Фактор <i>D</i>	3	0,50	0,17	173,22	3,2	$\delta_l \neq 0$
Залишок (взаємодія)	3	0,14	0,05	50,00	3,2	$res \neq 0$
Похибка всередині клітинки	16	0,02	0,0010			
Загальна сума	31	0,98				
У - розпадання таблеток						
Фактор <i>A</i>	3	36686,13	12228,71	42,01	3,2	$\alpha_i \neq 0$
Фактор <i>B</i>	3	3470,63	1156,88	3,97	3,2	$\beta_j \neq 0$
Фактор <i>C</i>	3	11189,63	3729,88	12,81	3,2	$\gamma_k \neq 0$
Фактор <i>D</i>	3	6489,38	2163,13	7,43	3,2	$\delta_l \neq 0$
Залишок (взаємодія)	3	5055,13	1685,04	5,76	3,2	$res \neq 0$
Похибка всередині клітинки	16	4657,00	291,0625			
Загальна сума	31	67547,88				

ДОДАТОК Д



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **153357** (13) **U**
 (51) МПК (2023.01)
C07C 315/00
C07C 381/04 (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
 ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
 ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
 "УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
 ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
 ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

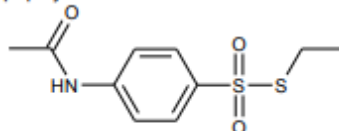
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2022 04890 (22) Дата подання заявки: 20.12.2022 (24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 22.06.2023 (46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 21.06.2023, Бюл.№ 25	(72) Винахідник(и): Лубенець Віра Ільківна (UA), Фізер Любов Віталіївна (UA), Зварич Віктор Ігорович (UA), Монька Наталія Ярославівна (UA) (73) Володілець (володільці): НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ "ЛЬВІВСЬКА ПОЛІТЕХНІКА", вул. Степана Бандери, 12, м. Львів, 79013 (UA)
---	---

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ТІОСУЛЬФОНАТНОЇ СУБСТАНЦІЇ

(57) Реферат:

Спосіб одержання тіосульфатної субстанції включає взаємодію натрію 4-ацетиламінобензентіосульфату та алкілуючого реагенту при 20 °С, фільтрування, промивання водою, сушіння. При цьому як алкілуючий реагент використовують діетилсульфат, а процес алкілювання здійснюють під впливом ультразвуку впродовж 5 годин, після осад суспензують у воді, відфільтровують осад, промивають водою, висушують, отримують сполуку формули:



U
UA 153357

ДОДАТОК Е



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **128362** (13) **C2**
(51) МПК (2024.01)
C07C 315/00
C07C 381/04 (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: **а 2022 04891**
(22) Дата подання заявки: **20.12.2022**
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: **20.06.2024**
(41) Публікація відомостей про заявку: **19.07.2023, Бюл.№ 29**
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: **19.06.2024, Бюл.№ 25**

(72) Винахідник(и):
**Лубенець Віра Ільківна (UA),
Фізер Любов Віталіївна (UA),
Зварич Віктор Ігорович (UA),
Монька Наталія Ярославівна (UA)**
(73) Володівець (володілиця):
**НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ "ЛЬВІВСЬКА
ПОЛІТЕХНІКА",
вул. Степана Бандери, 12, м. Львів, 79013 (UA)**
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
Естери тиосульфокислот: одержання, властивості та перспективи застосування / Н. Я. Монька та ін. // Український хімічний журнал. 2018. Том 84 (10). С. 65-97
Баранович Д. Б., Лубенець В. І. Синтез, властивості та скринінг біологічної активності S-естерів тиосульфокислот із 3,4-дизаміщеними арильними фрагментами // Український хімічний журнал. 2003. Т. 69 (8). С. 114–122
Монька Н. Я. Синтез та властивості алкілових, карбо- та гетероциклічних естерів тиосульфокислот: автореф. дис. на здоб. наук. ступеня канд. хім. наук: 02.00.03 / Національний університет "Львівська політехніка". Львів, 2016. 24 с.
Болдырев Б. Г., Трофимова Т. А. Исследование в области тиосульфокислот // Журнал общей химии. 1960. Том XXX. С. 3993-3998
Синтез тиосульфоестерів з бензилфталімідним фрагментом та віртуальний скринінг їх біологічної активності / Н. Я. Монька та ін. // Тези доповідей Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 80-річчю з дня народження доктора фармацевтичних наук, професора О. М. Гайдукевича. 2018. С. 81-82
Ultrasound-Accelerated Synthesis of Asymmetrical Thiosulfonate S-Esters by Base-Promoted Reaction of Sulfonyl Chlorides with Thiols / Hien Thi Pham et al. // Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements. 2015.Vol.190. Issue 11. P. 1934-1941
Лубенець В. І. Синтез і властивості тиосульфонатів // Український хімічний журнал. 2003. Т. 69 (7). С. 114-122
Development of new antimicrobial compositions of thiosulfonate structure / Lubenets et al. / Chemistry & Chemical technology. 2013. Vol. 7 (2). - P. 119-124

UA 128362 C2

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ S-ЕТИЛ-4-АЦЕТАМІДОБЕНЗЕНСУЛЬФОТІОАТУ

(57) Реферат:

Винахід стосується способу одержання S-етил-4-ацетамідобензенсульфотіоату, який включає взаємодію натрію 4-ацетиламінобензентіосульфонату та алкілувального реагенту - діетилсульфату при 20 °С, причому процес алкілування здійснюють за відсутності розчинника

ДОДАТОК Ж



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор

з науково-педагогічної роботи
Національного університету
«Львівська політехніка»

Олег ДАВИДЧАК

2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Розробка складу противірусних таблеток, що диспергуються перорально, з тіосульфатним компонентом - аліловим естером 4-метакрилоїламінобензенітіосульфонові кислоти.

2. **Установа, її адреса, виконавці:** м. Львів, вул. С. Бандери, 12 Кафедра технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національний університет «Львівська політехніка»

Доктор хімічних наук, проф. Лубенець В.І., аспірант Фізер Л.В.

3. Джерела інформації:

3.1. Fizer, L. V., Parashchyn, Z. D., Komarovska-Porokhnyavets, O. Z., & Lubenets, V. I. (2024). Development of the composition of orally disintegrating antiviral tablets with thiosulfonate component, allyl ester of 4-methacryloylaminobenzenethiosulfonic acid. "Odes'kij medicnij žurnal", 3(3), 91–96. <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-3-15>

3.2. Zaczynska E., Czarny A., Karpenko O., Vasylyuk S., Monka N., Stadnytska N., Fizer L., Komarovska-Porokhnyavets O., Jaranowski M., Lubenets V., Zimecki M. Obtaining and determining antiviral and antibacterial activity of S-esters of 4-R-aminobenzenethiosulfonic acid // Chemistry & Chemical Technology. – 2023. – Vol. 17, № 2. – P. 315–324.

3.3. Фізер Л. В., Лубенець В. І. Дослідження із вибору допоміжних речовин з метою отримання таблеток «Вірулін» методом прямого пресування для розсмоктування у ротовій порожнині // Актуальні проблеми хімії, матеріалознавства та екології : матеріали III Міжнародної наукової конференції, (Луцьк, 1–3 червня 2023 року). – 2023. – С. 175–177.

4. **Впроваджено** для використання в навчальному процесі кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології при вивченні відповідних тем з освітньої компоненти «Хімія і технологія активних фармацевтичних інгредієнтів, частина 1» для студентів 2 курсу спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація».

5. **Термін впровадження** з 01.10.2024 року.

6. **Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації:

Показники	За даними	
	розробників	установи, що затверджує
Результати наукових досліджень впроваджені до навчального процесу та використовуються викладачами кафедри під час підготовки лекцій та слухачами/інтернами.		

7. **Зауваження, пропозиції:** розповсюдити отримані позитивні результати впровадження для застосування у навчальному процесі закладів вищої освіти України.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри
технології біологічно активних сполук,
фармації та біотехнології
Національного університету
«Львівська політехніка»
доктор хімічних наук, професор
«__» _____ 2025 року

Віра ЛУБЕНЕЦЬ

ДОДАТОК К



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження:

Отримання та визначення противірусної та антибактеріальної активності S-естерів 4-R-амінобензенетіосульфокислоти.

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:

м. Львів, вул. С. Бандери, 12 Кафедра технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національний університет «Львівська політехніка»

Доктор хімічних наук, проф. Лубенець В.І., аспірант Фізер Л.В.

3. Джерела інформації:

1. Zaczynska E., Czarny A., Karpenko O., Vasylyuk S., Monka N., Stadnytska N., Fizer L., Komarovska-Porokhnyavets O., Jaranowski M., Lubenets V., Zimecki M. Obtaining and determining antiviral and antibacterial activity of S-esters of 4-R-aminobenzenethiosulfonic acid // Chemistry & Chemical Technology. – 2023. – Vol. 17, № 2. – P. 315–324.
<https://doi.org/10.23939/chcht17.02.315>

2. Фізер Л. В., Парашин Ж. Д., Комаровська-порохнявець О. З., Лубенець В. І. Розробка складу присипки з тіосульфатною складовою (ААТС) та вивчення її протимікробної дії // Chemistry, Technology and Application of Substances = Хімія, технологія речовин та їх застосування. – 2024. – Vol. 7, № 1. – P. 131–139.

4. Рекомендовано впровадити: для використання в науково-дослідній роботі кафедри – синтез, дослідження, технологія та біотехнологія нових фармацевтичних субстанцій, органічних сполук і функціональних матеріалів, яким притаманні біологічна активність та комплекс інших практично цінних властивостей.

5. Термін впровадження з 01.11.2024 р.

6. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, що викладені в п.3

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, що впроваджує
Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям наведеним в джерелі інформації. Дана розробка застосовується у навчально-дослідній роботі студентів та науковій роботі кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології.		

7. Зауваження, пропозиції: немає.

Завідувач кафедри технології
біологічно активних сполук,
фармації та біотехнології,
доктор хімічних наук, професор

Віра ЛУБЕНЕЦЬ

ДОДАТОК Л

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

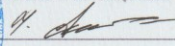
Перший проректор

з науково-педагогічної роботи

Львівського національного

медичного університету

імені Данила Галицького



Солонько Ірина Іллівна

2025 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження:

Дослідження антимікробної дії сполук сульфонотіатної структури

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:

м. Львів, вул. С. Бандери, 12

Кафедра технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології

Національний університет «Львівська політехніка»

д.х.н., проф. Лубенець В.І., аспірант Фізер Л.В.

3. Джерела інформації:

1. Fizer, L., Parashchyn, Z. D., Komarowska-Porokhnyavets, O. Z., & Lubenets, V. I. (2024). Development of the powder composition with thiosulfonate component and study of its antimicrobial effect. *Chemistry Technology and Application of Substances*, 7(1), 131–139. <https://doi.org/10.23939/ctas2024.01.131>

2. Fizer, L. V., Parashchyn, Z. D., Komarowska-Porokhnyavets, O. Z., & Lubenets, V. I. (2024). Development of the composition of orally disintegrating antiviral tablets with thiosulfonate component, allyl ester of 4-methacryloylaminobenzenethiosulfonic acid. *Odessa Medical Journal*, 3, 91–96. <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-3-15>

4. Впроваджено: у навчальний процес кафедри мікробіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

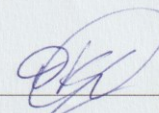
5. Термін впровадження: січень–квітень 2025 р.

6. Ефективність впровадження:

Результати досліджень антимікробної активності S-етил-4-ацетамідобензенсульфонотіату і S-аліл-4-метакрилоїламідобензенсульфонотіату представлені у вищевказаних публікаціях та впроваджені у навчальний процес при вивченні дисципліни «Мікробіологія з основами імунології» та вибіркової дисципліни «Мікроорганізми у біотехнологічних процесах» спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація».

7. Зауваження, пропозиції — немає.

Завідувач кафедри мікробіології,
д.м.н., професор



Олена КОРНІЙЧУК

ДОДАТОК М



Завідувач Навчально-виробничої
аптеки №1 ЛНМУ
імені Данила Галицького
Фетько М.М.
18 квітня 2024 р.

**АКТ
АПРОБАЦІЇ ТЕХНОЛОГІЇ
В УМОВАХ ВИРОБНИЧОЇ АПТЕКИ**

Даний акт складено в тому, що в умовах Навчально-виробничої аптеки № 1 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького апробовано технологію присипки з *етиловим естером 4-ацетиламінобензентіосульфокислоти* як активним фармацевтичним інгредієнтом (розробка кафедра технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету "Львівська політехніка" та перевірено відтворюваність розробленої технологічної інструкції на виготовлення присипки в умовах аптек.

Фармацевт-технолог вищої категорії
Навчально-виробничої аптеки №1
ЛНМУ імені Данила Галицького

Алексеева Г.Ф

ДОДАТОК Н

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Технічний директор АТ «Фармак»

Гой А.М.

«15» травня 2025 р.

АКТ

про впровадження результатів науково-дослідної роботи
Фізер Любові Віталіївни

1. **Назва пропозиції для впровадження:** S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоат, як біологічно активна сполука з антимікробними властивостями.

2. **Установа, автори:** Національний університет «Львівська політехніка»
79013, м. Львів, вул. С. Бандери, 12

д. х. н., проф. Лубенець В.І., аспірант Фізер Л.В.

3. **Джерело інформації:**

1) патент на корисну модель - Спосіб одержання тіосульфатної субстанції. № 153357/ заявл. Національний університет "Львівська політехніка".-u202204890; заявл. 20.12.2022; опубл. 21.06.2023; бюл. № 25. Лубенець В. І., Фізер Л. В., Зварич В.І., Монька Н.Я. <https://sis.nipo.gov.ua/uk/search/detail/1744487/>.

2) патент на винахід - Спосіб одержання S-етил-4-ацетамідобензенсульфотіоату. № 128362/ заявл. Національний університет "Львівська політехніка".- a202204891; заявл. 20.12.2022; опубл. 19.06.2024, бюл.№ 25. Лубенець В. І., Фізер Л. В., Зварич В.І., Монька Н.Я. <https://sis.nipo.gov.ua/uk/search/detail/1805581/>.

4. **Впроваджено:** В умовах хімічної лабораторії по синтезу АФІ відтворено методики отримання S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату із 4-ацетамідобензенсульфохлориду.

5. **Термін впровадження:** II-III квартал 2023 року

6. **Ефективність впровадження:** Встановлено, що апробація запропонованого способу одержання S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату при алкілюванні діетилсульфатом натрій 4-ацетамідобензенсульфонотіоату, попередньо одержаного із 4-ацетамідобензенсульфохлориду, в умовах, близьких до "solvent-free" під дією ультразвуку, пройшла успішно із виходом 90% з отриманням цільової сполуки високої чистоти.

7. **Зауваження і пропозиції:** немає

Відповідальні за впровадження:

Начальник лабораторії синтезу АФІ,
д-р філософії

Керівник департаменту
досліджень та розробки

«15» травня 2025 р.

Віталій РУДЮК

Роман СМІШКО

ДОДАТОК П

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Технічний директор АТ «Фармак»

Гой А.М.

«15» травня 2025 р.

АКТ

про впровадження результатів науково-дослідної роботи
Фізер Любові Віталіївни

1. **Назва пропозиції для впровадження:** S-аліл 4-метакрилоїламідобензенсульфонотіоат, як біологічно активна сполука з протигерпетичними властивостями.

2. **Установа, автори:** Національний університет «Львівська політехніка»

79013, м. Львів, вул. С. Бандери, 12

д. х. н., проф. Лубенець В.І., аспірант Фізер Л.В.

3. **Джерело інформації:**

Zaczynska E., Czarny A., Karpenko O., Vasylyuk S., Monka N., Stadnytska N., Fizer L., Komarovska-porokhnyavets O., Jaranowski M., Lubenets V., Zimecki M. Obtaining and determining antiviral and antibacterial activity of S-esters of 4-R-aminobenzenethiosulfonic acid // Chemistry & Chemical Technology. – 2023. – Vol. 17, № 2. – P. 315–324.

4. **Впроваджено:** В умовах хімічної лабораторії по синтезу АФІ відтворено методику отримання біологічно активної сполуки, S-аліл 4-метакрилоїламідобензенсульфонотіоату, із вихідного 4-ацетамідобензенсульфохлориду.

5. **Термін впровадження:** I-II квартал 2024 року

6. **Ефективність впровадження:** Встановлено, що апробація запропонованого способу одержання S-аліл 4-метакрилоїламідобензенсульфонотіоату при N-ацилюванні S-аліл 4-амінобензенсульфонотіоату, попередньо одержаного із 4-ацетамідобензенсульфохлориду, в середовищі тетрагідрофурану при охолодженні пройшла успішно із виходом 83,1% і високої чистоті цільової сполуки.

7. **Зауваження і пропозиції:** немає

Відповідальні за впровадження:

Начальник лабораторії синтезу АФІ,
д-р філософії



Віталій РУДЮК

Керівник департаменту
досліджень та розробки



Роман СМІШКО

«15» травня 2025 р.

ДОДАТОК Р

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Технічний директор АТ «Фармак»
 Гой А.М.
 «15» травня 2025 р.

АКТ
 про впровадження результатів науково-дослідної роботи
 Фізер Любов Віталіївни

1. **Назва пропозиції для впровадження:** таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині, з антивірусною (протигерпетичною) дією із S-аліл 4-метакрилоїламідобензенсульфонотіоатом, як діючим компонентом.

2. **Установа, автори:** Національний університет «Львівська політехніка»
 79013, м. Львів, вул. С. Бандери, 12
 д. х. н., проф. Лубенець В.І., аспірант Фізер Л.В.

3. **Джерело інформації:**
 Fizer, L. V., Parashchyn, Z. D., Komarovska-Porokhnyavets, O. Z., & Lubenets, V. I. (2024). Development Of The Composition Of Orally Disintegrating Antiviral Tablets With Thiosulfonate Component, Allyl Ester Of 4-Methacryloylaminobenzenethiosulfonic Acid. Одеський Медичний Журнал, 3(3), 91–96. <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-3-15>

4. **Впроваджено:** В умовах технологічної лабораторії відтворено методики отримання таблеток, що диспергуються в ротовій порожнині, з S-аліл 4-метакрилоїламідобензенсульфонотіоатом методом прямого пресування.

5. **Термін впровадження:** IV квартал 2024 - I квартал 2025 року

6. **Ефективність впровадження:** Встановлено, що використання у складі таблеток лудіпресу (20%), натрію карбоксиметилкрохмалю (8%), просолву СМ 90 (69%), натрій лаурилсульфату (1%), як допоміжних речовин, і S-аліл 4-метакрилоїламідобензенсульфонотіоатом (1%), як діючого протигерпетичного компонента, забезпечують відповідність порошкових мас і таблеток на їх основі прийнятним в ДФУ діапазоном фармако-технологічних показників.

7. **Зауваження і пропозиції:** немає

Відповідальні за впровадження:

Начальник відділу технологічної розробки,
 доктор фарм. наук, професор

Світлана ГУРЕСВА

Керівник департаменту
 досліджень та розробки

Роман СМІШКО

«15» травня 2025 р.

ДОДАТОК С

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Технічний директор АТ «Фармак»
Гой А.М.
«15» травня 2025 р.

АКТ
про впровадження результатів науково-дослідної роботи
Фізер Любов Віталіївни

1. **Назва пропозиції для впровадження:** порошок нашкірний із S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоатом з антибактеріальною і протигрибковою дією для терапії ран.

2. **Установа, автори:** Національний університет «Львівська політехніка»
79013, м. Львів, вул. С. Бандери, 12
д. х. н., проф. Лубенець В.І., аспірант Фізер Л.В.

3. **Джерело інформації:**
Фізер Л. В., Парашин Ж. Д., Комаровська-Порохнявець О. З., Лубенець В. І. Розробка складу присипки з тіосульфатною складовою (ААТС) та вивчення її протимікробної дії // Chemistry, Technology and Application of Substances. – 2024. – Vol. 7, № 1. – P. 131–139.

4. **Впроваджено:** В умовах технологічної лабораторії відтворено методики отримання порошка нашкірного з S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоатом.

5. **Термін впровадження:** IV квартал 2024 - I квартал 2025 року

6. **Ефективність впровадження:** Встановлено, що використання складу присипки із 1%-ою масовою часткою S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату, як діючого компонента, і 10%-ою часткою цинк оксиду, крохмалю картопляного і тальку по 44,5%, як допоміжних речовин, забезпечує високу активність композиції щодо бактерій і грибів. Тому запропоновані авторами наукові результати можуть бути використані для подальших досліджень та розробки технології отримання нашкірних лікарських засобів у формі порошка з S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоатом для лікування ран.

7. **Зауваження і пропозиції:** немає

Відповідальні за впровадження:

Начальник відділу технологічної розробки,
доктор фарм. наук, професор

Світлана ГУРЕЄВА

Керівник департаменту
досліджень та розробки

Роман СМІШКО

«15» травня 2025 р.