

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

YOUTH PHARMACY SCIENCE

МАТЕРІАЛИ
II ВСЕУКРАЇНСЬКОЇ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ
КОНФЕРЕНЦІЇ З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ

7-8 грудня 2021 року
м. Харків

Харків
НФаУ
2021

УДК 615.1

Редакційна колегія: проф. Котвіцька А. А., проф. Владимірова І. М.

Укладачі: Сурікова І. О., Литкін Д. В., Боднар Л. А., Куриленко Ю. Є.,
Смєлова Н. М., Чорноволенко К. В.

Youth Pharmacy Science: матеріали II Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю (7-8 грудня 2021 р., м. Харків). – Харків: НФаУ, 2021. – 820 с.

Збірка містить матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції «Youth Pharmacy Science», які представлені за пріоритетними напрямками науково-дослідної роботи Національного фармацевтичного університету. Розглянуто теоретичні та практичні аспекти синтезу біологічно активних сполук і створення на їх основі лікарських субстанцій; стандартизації ліків, фармацевтичного та хіміко-технологічного аналізу; вивчення рослинної сировини та створення фітопрепаратів; сучасної технології ліків та екстемпоральної рецептури; біотехнології у фармації; досягнень сучасної фармацевтичної мікробіології та імунології; доклінічних досліджень нових лікарських засобів; фармацевтичної опіки рецептурних та безрецептурних лікарських препаратів; доказової медицини; сучасної фармакотерапії, соціально-економічних досліджень у фармації, маркетингового менеджменту та фармакоекономіки на етапах створення, реалізації та використання лікарських засобів; управління якістю у галузі створення, виробництва й обігу лікарських засобів; інформаційних технологій у фармації та медицині; основ педагогіки та психології; суспільствознавства; філології.

УДК 615.1

© НФаУ, 2021

Considering all beneficial effects of vitamins D and C on COVID-19, most guidelines recommend these drugs for the treatment, especially in severe cases. However, the doses are very high. Since it is "*sola dosis facit venenum*", the side effects are not unexpected. Calciferol is very unlikely to cause severe symptoms of toxicity right away, and symptoms may take months or years to show up. High doses of vitamin D can cause hypercalcemia without toxicity symptoms but can also cause toxicity symptoms without hypercalcemia. Vitamin C is likely safe for most people. However, it is well known that large doses of ascorbic acid may cause acidification of the urine that promotes stone formation in the urinary tract. Thus, special care should be taken when using high doses of the above-mentioned vitamins, especially when they are used together, which is very often observed during the COVID-19 treatment. Even though side effects are registered in clinical practice, no data from animal experiments were found regarding the safety of the simultaneous use of high doses of vitamins C and D. This emphasizes the necessity of corresponding experiments.

Aim. The study of rats' urine microscopy under the conditions of oral administration of high doses of vitamins C and D for determination of the type of crystalline calculus.

Materials and methods. The studies were carried out on 60 male rats, divided into 6 equal groups (controls and experimental groups of vitamin C 200 mg/kg + vitamin D 1000 IU/kg with/without calcium 2500 mg/kg). After 14 days of oral administration, 24-hour urine samples were collected in metabolic cages, urine pH was analyzed by pH meter pH-150MI, urine microscopy was performed without staining by microscope «Granum L3003» in optical magnification 250x and 400x, The type of salt that formed the crystal was determined by the form; if necessary, microchemical reactions were used.

Results and discussion. Separate administration of active substances did not lead to changes in microscopic view of rats' urine, crystals corresponded to neutral and slightly alkaline urine, but rats, which were administrated vitamin C, have a little decreased urine pH. Under the combined administration of vitamins C and D or vitamin D and calcium combination, it was observed the significant increasing of crystals in urine, which were represented mainly by amorphous phosphates and calcium oxalate. Also it caused significant changes in urine pH. It should be noted that the increase in the number of crystals did not correlate with calcium intake, but was caused precisely by high doses of vitamin C and D.

Conclusions. High-dose use of vitamins C and D for a long time obviously leads to a decrease in the pH of urine and an increase in the intake of calcium in the primary urine. This, in turn, causes an increased formation of insoluble calcium salts, which are not absorbed. Thus, combination therapy with these drugs has a high risk of provoking the development of urolithiasis.

SYNTHESIS AND PHYSICO-CHEMICAL PROPERTIES OF ESTERS OF 2- (4-R-5- (5-BROMOTHIOPHEN-2-YL)-4H-1,2,4-TRIAZOL-3-YLTHIO) ACETIC ACIDS

Salionov V. O., Vasylyev D. A., Novik Y. V.

Scientific supervisor: Aleksandrova K. V.

Zaporizhia State Medical University, Zaporizhia, Ukraine

salionov.88@ukr.net

Introduction. Modern medicines must have certain characteristics, one of which is low toxicity and high efficacy. Thus, in recent decades, the attention of scientists has been attracted by

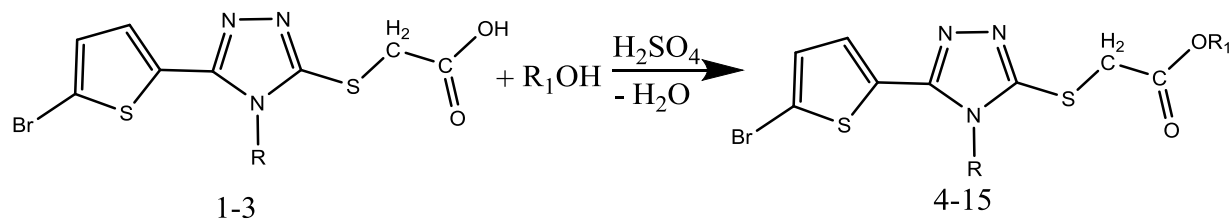
the heterocyclic system of 1,2,4-triazole. On its basis, promising biologically active substances are created, which are then introduced into medical and veterinary practice in the form of new original drugs. Special attention should be paid to esters of 2-(1,2,4-triazol-3-ylthio) acetic acids. Information has been found that compounds of this class are capable of analgesic, neuroleptic, diuretic, anti-inflammatory, moderate antimicrobial and other biological activities and can also be intermediates for the synthesis of amides, hydrazides, ylidene hydrazides and bicyclic structures - 1,2,4-triazole derivatives. Moreover, the strength of action and toxicity of these compounds are affected by both substituents on the nucleus of 1,2,4-triazole, and the structure of a complex ester group.

Aim. Therefore, we considered it expedient to synthesize a number of esters of 2-(4-R-5-(5-bromothiophen-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio) acetic acids and to investigate their physicochemical properties.

Materials and methods. The chemical names of the compounds are given according to the IUPAC nomenclature (1979) and the IUPAC recommendations (1993). Studies of physicochemical properties of the obtained compounds were performed according to the methods given in the State Pharmacopoeia of Ukraine. The melting point was determined on an automatic instrument for determining the melting point of OptiMelt Stanford Research Systems MPA100 (manufactured in the USA). The elemental composition of the new compounds was determined on an elemental analyzer Elementar Vario L cube (CHNS) (standard - sulfonamide). The data of elemental analysis correspond to the calculated ones. The IR spectra of the synthesized compounds were recorded on a Bruker ALPHA FT-IR spectrophotometer using the ALPHA-T module in the range of 4000-400 cm^{-1} . The ^1H NMR spectra of the compounds were recorded using a Mercury-400 spectrometer, the solvent was DMSO- d_6 , and the internal standard was tetramethylsilane (TMS) and decoded using the computer program SpinWorks.

Synthesis of esters of 2-((4-(methyl-, ethyl-, phenyl-)-5-(5-bromothiophen-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio) acetic acids (compounds 4-15). A mixture of 0.01 mol of the corresponding 2-((4-(methyl-, ethyl-, phenyl-)-5-(5-bromothiophen-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio) acetic acid, 30 ml of the corresponding alcohol (methanol, ethanol, i-propanol, n-butanol) and 1 ml of concentrated sulfuric acid are boiled for 40 hours, the solvent is evaporated, the residue is neutralized with sodium bicarbonate solution, filtered. Obtain light yellow (compounds 4-15) crystalline substances, sparingly soluble in water, soluble in organic solvents. For analysis, compounds 4-15 were purified by recrystallization from isopropanol.

Results and discussion. Esters of 2-((4-R-5-(5-bromothiophen-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio) acetic acids (compounds 4-15) were obtained by esterification of the corresponding 2-((4-R-5-(5-bromothiophen-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio) acetic acids (compounds 1-3) with methyl, ethyl, isopropyl and butyl alcohols in the presence of a catalytic amount of concentrated sulfuric acid (Scheme. 1).



R = CH₃, C₂H₅, C₆H₅; R₁ = CH₃, C₂H₅, C₃H₇-i, C₄H₉-n;

Scheme 1. Synthesis of esters of 2-((4-R-5-(5-bromothiophen-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio) acetic acids

In all cases, the structure of the synthesized compounds was confirmed by the integrated use of elemental analysis, chromato-mass spectrometry, IR spectrophotometry and ^1H NMR spectrometry. In the analysis of chromato-mass spectra of esters of 2-((4-R-5-(5-bromothiophen-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio) acetic acids, peaks of pseudomolecular ions were found (MH^+), m/z which correspond to the molecular weights of the studied compounds.

In the IR spectra of esters of 2-(4-(methyl, ethyl)-5-(5-bromothiophen-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio) acetic acids (compounds 4-11) there are absorption bands $\text{C}=\text{N}$ -groups at $1633\text{--}1583\text{ cm}^{-1}$, $\text{C}-\text{S}$ -groups at $717\text{--}680\text{ cm}^{-1}$, there are fluctuation bands of thiophene heterocycle in the range of $740\text{--}700\text{ cm}^{-1}$, CH_2 -groups at $2980\text{--}2870\text{ cm}^{-1}$, absorption bands in the range of $1760\text{--}1715\text{ cm}^{-1}$, which are characteristic of aliphatic esters, as well as the available absorption bands of CH_3 -groups within (n_s $1340\text{--}1385\text{ cm}^{-1}$, n_{as} $1475\text{--}1430\text{ cm}^{-1}$). For esters of 2-(4-phenyl-5-(5-bromothiophen-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio) acetic acids (compounds 12-15) are characterized by absorption bands within $1506\text{--}1496\text{ cm}^{-1}$, which may indicate the presence of an aromatic radical.

Analyzing the results of spectral studies, it should be noted that in the ^1H NMR spectrum of methyl 2-((4-methyl-5-(5-bromothiophen-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate (compound 4) signals of protons of methyl substituent bound to the nucleus of 1,2,4-triazole at 3.61 (3H) in the form of a singlet, signals of protons of the methyl group in the form of a singlet at 3.72 are recorded including (3H), the proton signals of the methylene group bound to the sulfur atom as a singlet at 4.10 (2H). Thiophene nucleus signals are also available, which are recorded as 2 doublets at 7.23 ppm (1H) and 7.63 ppm (1H).

Conclusions. Esterification of the corresponding 2-((4-R-5-(5-bromothiophen-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio) acetic acids with methyl, ethyl, isopropyl and butyl alcohols in the presence of catalytic amount of concentrated sulfuric acid obtained 12 new compounds. The structure of the synthesized compounds was confirmed by the complex use of elemental analysis, chromato-mass spectrometry, IR spectrophotometry and ^1H NMR spectrometry. Most theoretical calculations coincide with experimental data.

DEVELOPMENT OF AN INTEGRATED APPROACH TO *IN SILICO* PREDICTION OF PROBABLE PATHWAYS OF METABOLISM OF PROMISING BIOLOGICALLY ACTIVE MOLECULES

Shatilova S. O., Podolsky I. M.

National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

medchem@nuph.edu.ua

Introduction. Nowadays, the FDA (U.S. Food and Drug Administration) has recognized that the pharmaceutical industry faces a significant challenge to improve the successful identification of candidate molecules and avoid late-stage failures due to toxicity and bad pharmacokinetics. It is well known, the metabolic transformations of pharmaceuticals profoundly impact their bioavailability, efficacy, chronic toxicity, excretion rate and route. Both the parent molecule and the metabolites may also interfere with endogenous metabolism or the metabolism of other co-administered compounds. Drug attrition due to bad pharmacokinetics in the drug discovery process leads to high developmental costs and take extra time.

**СЕКЦІЯ 1. СИНТЕЗ ФІЗІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН
SYNTHESIS OF PHYSIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES**

Ахременко Д. С.; Н. к.: Старчікова І. Л.	5
Беляєва Д. О., Власов С. В.	6
Бричак А. І., Сюмка Є. І.; Н. к.:Шпичак Т. В.	7
Гончарова М. М.; Н. к.:Старчікова І. Л.	9
Животовська Я. В., Кареліна О. Ю.; Н. к.:Горяча Л. М.	11
Капріор І. О., Криворучко З. С.; Н. к.:Сюмка Є. І.	12
Масюра Ю. С.; Н. к.:Старчікова І. Л.	14
Матус Т. А.; Н. к.:Бризицька О. А.	16
Михальченко Є. К., Смирна О. В.; Н. к.:Александрова К. В.	19
Себій С. М.; Н. к.:Бризицька О. А.	20
Харіс С. Р.; Н. к.:Старчікова І. Л.	22
Шалаєва І. В., Цапко Є. О., Вельма С. В.; Н. к.:Тітко Т. О.	24
Mohylna H. V.; S.s.:Yeromina H. O.	25
Pohuliai A. O., Lytkin D. V., Podolsky I. M.	26
Salionov V. O., Vasylyev D. A., Novik Y. V.; S.s.:Aleksandrova K. V.	27
Shatilova S. O., Podolsky I. M.	29

**СЕКЦІЯ 2. ДОСЛІДЖЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ РОСЛИН ТА СТВОРЕННЯ ФІТОПРЕПАРАТІВ
STUDY OF MEDICINAL PLANTS AND CREATION OF HERBAL MEDICINAL PRODUCTS**

Авад А. А. Дж. А., Король В.В.	32
Адамик І. І., Вельма В. В., Скребцова К. С., Попик А. І.; Н. к.:Тартинська Г. С.	33
Арістова М. А.; Н. к.:Король В. В.	34
Аута Уссама, Гонтова Т. М., Машталер В. В., Кулагіна М. А.; Н. к.:Мала О. С.	36
Бащак Ю. О.; Н. к-и.: Ільїна Т. В., Ковальова А. М.	37
Бережна Т.С.; Н. к.: Владимірова І. М.	38
Бобер Л. М., Процька В. В.; Н. к.:Журавель І. О.	40
Бурлака І. С., Кисличенко В. С., Фролов Д.; Н. к.:Омельченко З. І.	41
Бутенко О. П.; Н. к.:Хохлова Л. М.	42
Ведмідь О. С., Процька В. В.; Н. к.:Журавель І. О.	44
Гвоздецька В. А.; Н. к.:Бурда Н. Є.	45
Гуріна В. О.; Н. к.:Король В. В.	46
Гусев В. Є.; Н. к.:Михайленко О. О.	47
Джебраїлова Г. Н., Ромась К. П.; Н. к.: Ковальова Т. М.	47
Дорошенко С. Р.; Н. к-и.:Гонтова Т. М., Козира С. А.	49
Драган Д. Є., Марчук М. О.; Н. к-и.: Бородіна Н. В., Ковальова А. М.	51
Дяченко Н. В.; Н. к.:Процька В. В.	53
Єгоркіна Д. М.; Н. к.:Король В. В.	54
Журавель У. П.; Н. к.: Конечна Р. Т., Купка Т.	55
Закарія В., Дорошенко С. Р., Козира С. А.; Н. к-и.: Гонтова Т. М., Машталер В. В.	56
Ільїна С. К.; Н. к.:Кошовий О. М.	58
Калюжна О. В.; Н. к.:Процька В. В.	59
Кім М. Г., Діхтяренко Т. О., Гошта О. В.; Н. к.:Бородіна Н. В.	60
Коврегін О.В.;Н. к.: Владимірова І. М.	61
Лагунець Т. О., Горяча О. В.; Н. к-и.: Ковальова А. М., Ільїна Т. В.	63
Лагутіна А. С., Луняка Ю. В.; Н. к.:Очкур О. В.	65
Левченко К.О.; Н. к.:Король В.В.	65
Маліванчук Ю. М., Могільницька Т. І.; Н. к.:Король В. В.	66
Маркіна Ю. Є.; Н. к.:Процька В. В.	67
Матвієнко А. О., Дронова А. О.; Н. к.:Зубченко Т. М.	68
Михайлова Ю. А., Ковальчук А. С., Звагольська В. С., Дашченко А. В.; Н. к.:Процька В. В.	70
Михайловська К. І.; Н. к.:Васенда М. М.	71
Мінухіна У.А.; Н. к.:Король В.В.	73
Моргунов С.В.; Н. к.:Король В.В.	73
Назарик Т.О.;Н. к.: Владимірова І. М.	74
Немашкало В. В., Процька В. В.; Н. к.:Кисличенко В. С.	76
Огора Т. М.; Н. к.:Михайленко О. О.	77