

UDC 615.322

Summary

Filenco S.V., Litvinenko V.I.

To discuss the proposals of appropriate rules for storage of medicinal plants

For the production of original new modern complex of herbal medicines need new kinds of medicinal plants. Due to the fact that the quality of herbal remedies is directly dependent on the quality of raw materials on which they are made, high quality raw materials should be standard. MH Quality — the main criterion in the production of herbal remedies, in turn, depends on primary key primary production: growing, harvesting (collecting), drying, storage. Therefore, each step in the production of medicinal plants collected in the wild or cultivated in order to ensure its quality and use in the creation of the drug should be standardized according to the rules GACP.

One of the stages of production of high quality raw materials are appropriate rules for storage. Overview available scientific and reference data storage of medicinal plants in Ukraine. Developed by «Manual of storage of medicinal plants» which harmonized with the modern requirements of production of medicinal plants of good quality.

Keywords: medicinal herbs, quality, standardization, storage.

Філенко Світлана Вікторівна. Завідувач відділу фармакогнозії та інноваційної діяльності ДСЛР ІАП НАН.

Литвиненко Василь Іванович. Д.х.н., професор, завідувач лабораторії хімії та технології фітохімічних препаратів ДП «ДНЦЛЗ».

Будова і властивості

УДК 543.421/424:547.856'872/874

Кривошай О.В.

Запорізький державний медичний університет

Дослідження УФ-спектрів анельованих сполук похідних триазинохіназолінів

З метою опрацювання можливості цілеспрямованого синтезу похідних триазинохіназолінів, встановлення залежності між характером їх УФ-спектрів та виявлення основного хромофора були вивчені УФ-спектри поглинання похідних (3-оксо-3,4-дигідро-2Н-[1,2,4]триазино[4,3-с]хіназолін-4-іл)оцтової кислоти, а саме бензилового ефіру (сполука I) та бензиламіду (сполука II), у розчинниках різної полярності (вода, 95% етанол, 0.1 М розчин хлористоводневої кислоти та 0.1 М розчин натрію гідроксиду). Встановлено, що УФ-спектри досліджуваних сполук у зазначених розчинниках характеризуються трьома смутами поглинання з максимумами відповідно в межах 191–217 нм, 274–284 нм та 330–346 нм (сполука I), а також в межах 192–215 нм, 274–285 нм та 327–348 нм (сполука II). Ідентифіковано типи електронних переходів, які обумовлюють виникнення спостережуваних смуг поглинання.

Ключові слова: похідні триазинохіназолінів, УФ-спектри, переходи електронів, смуги поглинання.

Україна має власну фармацевтичну промисловість і виробляє певну частину ліків, що необхідні для лікування різноманітних хвороб [1]. При цьому слід зауважити, що для виробництва різних лікарських форм (розчини для ін'єкцій, таблетки, супензії, мазі тощо) фармацевтичній промисловості вкрай необхідні субстанції, значна частина яких імпортується із далекого зарубіжжя [2, 3].

Нові лікарські засоби з'являються у продажу доволі часто, однак у більшості випадків вони є генеричними, тобто повними терапевтичними еквівалентами відповідних оригінальних препаратів, їх випускаються після закінчення терміну патентного захисту останніх [4]. Багато лікарських засобів, особливо закордонних, є аналогами, так як мають однакові діючі речовини у складі. Зростання витрат на розробку ліків примушує нашу фармацевтичну промисловість для виробництва лікарських засобів купувати ліцензії на виробництво препаратів або

імпортувати субстанції. При цьому питання виробництва якісних вітчизняних лікарських засобів має важливе соціальне значення для країни, адже значною мірою впливає на можливості держави у підтриманні здоров'я нації. Тому важливо продовжувати розвиток вітчизняної фармацевтичної індустрії в поєднанні з новітніми дослідженнями науковців України з розробки оригінальних субстанцій.

Безумовним є той факт, що хіміки фармацевтичної галузі при створенні субстанцій мають керуватися теорією цілеспрямованого синтезу. Одним з таких напрямків є вивчення залежності хімічної структури органічної сполуки від характеру її електронного спектра, який дозволяє віднайти основний хромофор, що часто співпадає із фармакофором, відповідальним за фармакологічну активність одержаної речовини [5, 6].

При цьому для встановлення будови органічних сполук найчастіше застосовують ІЧ-, ¹H, ¹³C

ЯМР- та мас-спектроскопічні методи. Як свідчать дані наукової літератури, взаємоз'язок між будовою похідних триазинохіазолінів і характером їх УФ-спектрів вивчено недостатньо. Так, серед небагатьох інформаційних джерел можна відзначити УФ-спектроскопічні дослідження 3-R-6-тио-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-c]хіазолін-2-онів [7].

У зв'язку із зазначенним вище метою даної роботи було дослідження УФ-спектрів поглинання бензилового ефіру (3-оксо-3,4-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[4,3-c]хіазолін-4-іл)оцтової кислоти (сполука I) та бензиламіду (3-оксо-3,4-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[4,3-c]хіазолін-4-іл)оцтової кислоти (сполука II) у розчинниках різної полярності для встановлення залежності між характером УФ-спектрів та будовою досліджуваних сполук. Одержані результати дозволяють визначити типи переходів електронів, які обумовлюють смуги поглинання, що спостерігаються, та встановити основний хромофор у молекулах сполук I та II.

Матеріали та методи

Ступінь чистоти досліджуваних сполук перевірявся методом тонкошарової хроматографії за методикою Державної Фармакопеї України та визначенням температури плавлення [8]. Використані реагенти та розчинники мали кваліфікацію «хімічно чисті» і повністю відповідали вимогам до абсорбційного спектрофотометричного аналізу в ультрафіолетовій та видимій областях.

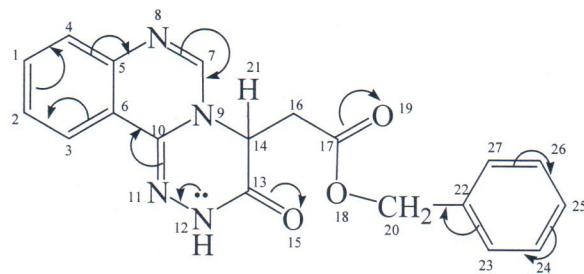
Вимірювання УФ-спектрів досліджуваних сполук здійснювали за допомогою спектрофотометра Optizen POP, виробник Mecasys Co. Ltd., Корея, у кварцових кюветах із товщиною робочого шару 10 мм. Результати дослідження УФ-спектрів сполук I та II наведені у Табл. 1.

Експериментальна частина

За результатами проведеного фармакологічного скринінгу методами *in vitro* та *in vivo* похідних (3-оксо-3,4-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[4,3-c]хіазолін-4-іл)оцтової кислоти досліджувані речовини (сполуки I та II) виявили найвищу антиоксидантну, антигіпоксичну та антиамнестичну активність [9]. За хімічною будовою досліджувані речовини являють собою складні органічні сполуки, основою структури яких є анельовані між собою молекули 1,2,4-триазину та хіазоліну. Крім того, сполука I являє собою бензиловий ефір, а сполука II є бензиламідом зазначененої вище структури (Рис. 1 і 2).

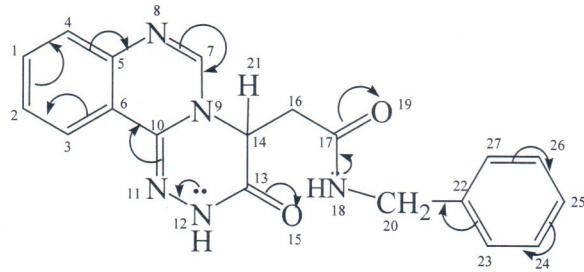
Згідно з одержаними даними (Табл. 1), УФ-спектри сполук I та II характеризуються трьома смутами поглинання з максимумами в меж-

Рисунок 1



Структурна формула бензилового ефіру (3-оксо-3,4-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[4,3-c]хіазолін-4-іл)оцтової кислоти

Рисунок 2



Структурна формула бензиламіду (3-оксо-3,4-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[4,3-c]хіазолін-4-іл)оцтової кислоти

ах 191-217 нм, 274-284 нм та 330-346 нм (сполука I), інтенсивність яких ($\epsilon_{\text{макс}}$) коливається в межах від 9 930 (третя смуга, розчинник — 0.1 М розчин кислоти хлористоводневої) до 30 690 (перша смуга, розчинник — вода). Максимуми сполуки II знаходяться відповідно до одержаних даних в межах 192-215 нм, 274-285 нм та 327-348 нм, а значення $\epsilon_{\text{макс}}$ коливаються в межах від 7 720 (третя смуга, розчинник — 0.1 М розчин кислоти хлористоводневої) до 39 000 (перша смуга, розчинник — 0.1 М розчин на трію гідроксиду).

Однією з вагомих особливостей характеристичного УФ-поглинання шестичленних нітrogenовмісних ароматичних гетероциклів є їх значна схожість із відповідними ароматичними аналогами [10]. Заміна групи =CH— в ароматичній сполузі на атом азоту (=N—) незначною мірою впливає на розташування основних смут поглинання. Слід відзначити, що ця особливість властива більшості ароматичних азагетероциклів [11].

Молекули, які вміщують в собі кратні зв'язки за участю атомів азоту, проявляють в УФ-спектрі смуты, які відповідають $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходам. Так, некон'юговані азагетероцикли (триазин та хіазолін) в УФ-спектрі проявляють інтенсивну смугу в області 190-200 нм та смугу середньої інтенсивності в області 270-280 нм. Їх незначне

Таблиця 1

Спектральна характеристика бензилового ефіру (3-оксо-3,4-дигідро-2Н-[1,2,4]триазино[4,3-с]хіназолін-4-іл)оцтової кислоти (сполука I) та бензиламіду (3-оксо-3,4-дигідро-2Н-[1,2,4]триазино[4,3-с]хіназолін-4-іл)оцтової кислоти (сполука II)

Досліджувана сполука	Концентрація/розчинник	$\lambda_{\text{макс}} \text{ нм}$	$\epsilon_{\text{макс}}$	$\lg \epsilon$	Перехід електронів
Сполука I	$2.87 \times 10^{-5} \text{ M}$ / вода	208	30690	4.49	$\pi \rightarrow \pi^*$ -перехід
		274	11430	4.06	$\pi \rightarrow \pi^*$ -перехід
		284	13900	4.14	$\pi \rightarrow \pi^*$ -перехід
		335	10140	4.01	p-π-кон'югація
Сполука I	$2.87 \times 10^{-5} \text{ M}$ / етанол 95 %	191	19610	4.29	$\pi \rightarrow \pi^*$ -перехід
		194	20550	4.31	$\pi \rightarrow \pi^*$ -перехід
		197	18600	4.27	$\pi \rightarrow \pi^*$ -перехід
		208	35920	4.56	$\pi \rightarrow \pi^*$ -перехід
		275	12820	4.11	$\pi \rightarrow \pi^*$ -перехід
		284	14460	4.16	$\pi \rightarrow \pi^*$ -перехід
		339	10450	4.02	p-π-кон'югація
Сполука I	$2.87 \times 10^{-5} \text{ M}$ / 0.1 M HCl	191	22610	4.35	$\pi \rightarrow \pi^*$ -перехід
		194	17450	4.24	$\pi \rightarrow \pi^*$ -перехід
		199	32190	4.51	$\pi \rightarrow \pi^*$ -перехід
		208	25220	4.40	$\pi \rightarrow \pi^*$ -перехід
		274	13590	4.13	$\pi \rightarrow \pi^*$ -перехід
		283	15430	4.19	$\pi \rightarrow \pi^*$ -перехід
		330	9930	3.99	p-π-кон'югація
Сполука I	$2.87 \times 10^{-5} \text{ M}$ / 0.1 M NaOH	193	15680	4.20	$\pi \rightarrow \pi^*$ -перехід
		195	13940	4.14	$\pi \rightarrow \pi^*$ -перехід
		201	16650	4.22	$\pi \rightarrow \pi^*$ -перехід
		208	17280	4.24	$\pi \rightarrow \pi^*$ -перехід
		212	14700	4.17	$\pi \rightarrow \pi^*$ -перехід
		217	33550	4.53	$\pi \rightarrow \pi^*$ -перехід
		284	12200	4.09	$\pi \rightarrow \pi^*$ -перехід
Сполука II	$3.24 \times 10^{-5} \text{ M}$ / вода	346	10370	4.02	p-π-кон'югація
		210	28490	4.45	$\pi \rightarrow \pi^*$ -перехід
		274	10080	4.00	$\pi \rightarrow \pi^*$ -перехід
		284	11470	4.06	$\pi \rightarrow \pi^*$ -перехід
Сполука II	$3.24 \times 10^{-5} \text{ M}$ / етанол 95 %	334	8170	3.91	p-π-кон'югація
		192	32430	4.51	$\pi \rightarrow \pi^*$ -перехід
		201	36940	4.57	$\pi \rightarrow \pi^*$ -перехід
		205	35920	4.56	$\pi \rightarrow \pi^*$ -перехід
		274	11130	4.05	$\pi \rightarrow \pi^*$ -перехід
		283	12060	4.08	$\pi \rightarrow \pi^*$ -перехід
Сполука II	$3.24 \times 10^{-5} \text{ M}$ / 0.1 M HCl	339	8510	3.93	p-π-кон'югація
		193	13400	4.13	$\pi \rightarrow \pi^*$ -перехід
		195	17090	4.23	$\pi \rightarrow \pi^*$ -перехід
		197	17140	4.23	$\pi \rightarrow \pi^*$ -перехід
		204	23550	4.37	$\pi \rightarrow \pi^*$ -перехід
		274	10850	4.04	$\pi \rightarrow \pi^*$ -перехід
		283	11870	4.07	$\pi \rightarrow \pi^*$ -перехід
		327	7710	3.89	p-π-кон'югація

зміщення ($\pm 2\div 5$ нм) із збереженням інтенсивності пов'язано із впливом полярності використаних розчинників [12].

Відповідно до класифікації Klevens, Plat [13], УФ-спектр бензену характеризується трьома смугами поглинання, які позначають як ${}^1\text{B}$ (180 нм), ${}^1\text{L}_a$ (200 нм) та ${}^1\text{L}_b$ (250 нм). Таким чи-

ном, відповідно до літературних даних [10, 11] та враховуючи наявність конденсованої структури триазинохіназолін, смуги поглинання сполук I та II в межах 192-217 нм обумовлені $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходами електронів, і їх слід класифікувати як ${}^1\text{L}_a$ -смугу, а смугу для обох сполук у межах 274-285 нм — як ${}^1\text{L}_b$ -смугу.

Таблиця 1 (продовження)

Досліджувана сполука	Концентрація/розчинник	$\lambda_{\text{макс}} \text{ нм}$	$\epsilon_{\text{макс}}$	$\lg \epsilon$	Перехід електронів
Сполука II	$3.24 \times 10^{-5} \text{ M} / 0.1 \text{ M NaOH}$	194	39000	4.59	$\pi \rightarrow \pi^*$ -перехід
		196	14800	4.17	$\pi \rightarrow \pi^*$ -перехід
		198	22140	4.35	$\pi \rightarrow \pi^*$ -перехід
		203	39680	4.60	$\pi \rightarrow \pi^*$ -перехід
		206	3180	3.50	$\pi \rightarrow \pi^*$ -перехід
		209	25870	4.41	$\pi \rightarrow \pi^*$ -перехід
		215	28730	4.46	$\pi \rightarrow \pi^*$ -перехід
		277	10050	4.00	$\pi \rightarrow \pi^*$ -перехід
		285	10050	4.00	$\pi \rightarrow \pi^*$ -перехід
		348	8230	3.92	p- π -кон'югація

У структурах досліджуваних речовин присутні фенільні радикали (Рис. 1 і 2), і, таким чином, остаточно слід визнати, що максимуми абсорбції першої і другої смуг поглинання є результатом накладання $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходів електронів конденсованої структури триазинохіазолін на бензольне поглинання фенільних субституентів.

Третю смугу поглинання досліджуваних речовин з максимумами в межах 330-346 нм (сполука I) та 327-348 нм (сполука II) слід класифікувати як p- π -кон'югацію у конденсованій структурі триазинохіазолін, яку слід вважати основним хромофором обох досліджуваних речовин.

Висновки

Вивчені УФ-спектри поглинання бензилового ефіру (3-оксо-3,4-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[4,3-с]хіазолін-4-іл)оцтової кислоти (сполука I) та бензиламіду (3-оксо-3,4-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[4,3-с]хіазолін-4-іл)оцтової кислоти (сполука II) у розчинниках різної полярності: вода, етанол 95 %, 0.1 М розчин кислоти хлористоводневої та 0.1 М розчин натрію гідроксиду.

Встановлено, що для досліджуваних сполук характерні три смуги поглинання з максимумами в межах 191-217 нм, 274-284 нм та 330-346 нм (сполука I) і в межах 192-215 нм, 274-285 нм та 327-348 нм (сполука II).

Виходячи з характеру УФ-спектрів, в залежності від полярності розчинників виявлено, що перші дві смуги обох речовин обумовлені $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходами електронів у конденсованій структурі триазинохіазоліну, і їх можна класифікувати відповідно як 1L_a -смугу (перша смуга поглинання) та 1L_b -смугу (друга смуга поглинання).

Третю смугу поглинання, що у використаних розчинниках характеризується максимумами в межах 330-346 нм (сполука I) та 327-348 нм (спо-

лука II), слід розглядати як p- π -кон'югацію в анельованій структурі триазинохіазоліну.

Проведені дослідження із встановленням залежності між будовою досліджуваних сполук та їх УФ-спектрами дозволили виявити основний хромофор, будова якого дозволяє встановити взаємозв'язок між електронною природою спектрів поглинання та їх характером.

ЛІТЕРАТУРА

- Лекарственные препараты Украины / [Беловол А.Н., Георгянц В.А., Гладченко О.М. и др.]; под ред. В.П. Черныха, И.А. Зупанца. — Харьков: Изд-во НФаУ: Золотые страницы, 2005. — 512 с.
- Міністерство охорони здоров'я України. Департамент фармацевтичної діяльності. Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України. «Державний реєстр лікарських засобів України» [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://www.drlz.kiev.ua/>.
- Закон України «Про лікарські засоби» № 123/96-ВР зі змінами, від 04.04.1996 [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://zakon5.rada.gov.ua/laws/show/123/96-%D0%B2%D1%80>.
- Енциклопедичний тлумачний словник фармацевтичних термінів: українсько-латинсько-російсько-англійський [навч. посіб. для студ. вищих навч. закладів] / [Перцев І.М., Світлична Є.І., Рубан О.А. та ін.]; за ред. В.П. Черниха. — Вінниця: Нова Книга, 2014. — 824 с.
- Carey F.A. Advanced Organic Chemistry: Part A: Structure and Mechanisms / F.A. Carey, R.J. Sundberg. — 5th Ed. — Germany: Springer, 2007. — 1199 p.
- Carroll A. Felix. Perspectives on Structure and Mechanism in Organic Chemistry / Felix A. Carroll. — 2nd Ed. — Wiley, 2010. — 944 p.
- Берест Г.Г. 3-R-6-тио-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіазолін-2-они: синтез, функціоналізація, фізико-хімічні та біологічні властивості: дис. на здобуття наук. ступеня кандидата фарм. наук: 15.00.02 / Берест Галина Григорівна. — Львів, 2012. — 240 с.
- Державна Фармакопея України : в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2-е вид. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. — Т. 1. — 1128 с.
- Кривошев О.В. Синтез, фізико-хімічні і біологічні властивості похідних (6-R-3-оксо-3,4-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[4,3-с]хіазолін-4-іл)оцтових кислот: дис. на здобуття наук. ступеня кандидата фарм. наук: 15.00.02 / Кривошев Оксана Вікторівна. — Львів, 2009. — 152 с.
- Anslyn E.V. Modern Physical Organic Chemistry / E.V. Anslyn, D.A. Dougherty. — UK: University Science Books, 2006. — 1095 p.

11. Smith B. Michael. March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure / Michael B. Smith, Jerry March. – 6th ed. – John Wiley, 2007. – 2384 p.
12. Clark B.J. Ultraviolet Spectrometry Group (Great Britain) / B.J. Clark, T. Frost, M.A. Russell. – Oxford University Press, 1993. – 146 p.
13. Klevens H.B. Spectral Resemblance of Cata-Condensed Hydrocarbons / H.B. Klevens, J.R. Piatt // J. Chem. Phys. – 1949. – V. 17, № 5. – P. 470-481.

УДК 543.421/424:547.856'872/874

Резюме

Кривошай О.В.

Запорожский государственный медицинский университет

Исследование УФ-спектров анилированных соединений производных триазинохиназолинов

С целью разработки возможности целенаправленного синтеза производных триазинохиназолинов, определения зависимости между характером их УФ-спектров и выявления основного хромофора были изучены УФ-спектры поглощения производных (3-оксо-3,4-дигидро-2H-[1,2,4]триазино[4,3-c]хиназолин-4-ил)уксусной кислоты, а именно бензилового эфира (соединение I) и бензиламида (соединение II), в растворителях различной полярности (вода, 95 % этанол, 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты и 0,1 М раствор натрия гидроксида). Установлено, что УФ-спектры исследованных соединений в указанных растворителях характеризуются тремя полосами поглощения с максимумами соответственно в пределах 191-217 нм, 274-284 нм и 330-346 нм (соединение I), а также в пределах 192-215 нм, 274-285 нм и 327-348 нм (соединение II). Идентифицированы типы электронных переходов, обусловливающих возникновение наблюдавшихся полос поглощения.

Ключевые слова: производные триазинохиназолинов, УФ-спектры, переходы электронов, полосы поглощения.

UDC 543.421/424:547.856'872/874

Summary

Kryvoshey O.V.

Zaporozhye State Medical University, Ukraine

UV-spectral study of the condensed triazinoquinazoline derivatives

It is the common knowledge, that evaluation of relationships between UV-spectra characteristics, structure and biological activity is quite reasonable for the purposeful search of bioactive compounds with specified pharmacological action.

In spite of the potential of [1,2,4]triazino[4,3-c]quinazoline derivatives as promising bioactive compounds, their electronic spectra has not been studied. Present manuscript aimed to

the estimation of relationships of molecular structure with the nature of their UV-spectra and identifying spectral patterns of pharmacophore that determines the pharmacological activity of the substances. Mentioned information is certainly a contribution to the development of the theory of the purposeful synthesis of organic compounds.

Object of research: benzyl 2-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-[1,2,4]triazino[4,3-c]quinazolin-4-yl)acetate (substance I) and N-benzyl 2-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-[1,2,4]triazino[4,3-c]quinazolin-4-yl)acetamide (substance II).

The purity and authenticity of the studied compounds were estimated by thin-layer chromatography according to recommendations of the State Pharmacopoeia of Ukraine. Elemental analysis of compounds was performed on EL cube instrument (Elementar Analysensysteme GmbH, Germany). UV-spectra were registered on scanning spectrophotometer Optizen POP (Mecasys Co. Ltd., Korea). Water, 95 % ethanol, 0,1 M hydrochloric acid, 0,1 M solution sodium hydroxide were used as a solvents. All reagents and chemicals used were of analytical grade.

The UV-spectra of benzyl 2-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-[1,2,4]triazino[4,3-c]quinazolin-4-yl)acetate (substance I) and N-benzyl 2-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-[1,2,4]triazino[4,3-c]quinazolin-4-yl)acetamide (substance II) in solvents with different polarity (water, 95 % ethanol, 0,1 M hydrochloric acid, 0,1 M solution sodium hydroxide) have been studied.

It has been showed that UV-spectra of studied compounds in used solvents are characterized by UV three absorption bands with maximums in the range of 191-217 nm, 274-284 nm and 330-346 nm (substance I) and in the range of 192-215 nm, 274-285 nm and 327-348 nm (substance II).

Considering the features of absorption spectra patterns in solvents with different polarity, it was found, that the first two bands of both compounds caused by $\pi \rightarrow \pi^*$ transition of electrons in condensed triazinoquinazoline system. Mentioned bands may be classified as 1L_a -band (the 1st – absorption band) and 1L_b -band (the 2nd – absorption band).

The third bands, depending on the solvent are characterized by maximums in the range of 330-346 nm (substance I) and 327-348 nm (substance II), and caused by p- π -conjugation of condensed triazinoquinazoline structure.

It has been found, the main chromophore, the structure of which allows to establish the relationship between the electronic nature of the absorption spectra and their nature.

Keywords: triazinoquinazoline derivatives, ultraviolet spectra, electron transitions, absorption bands.

Кривошай Оксана Вікторівна. К.фарм.н. (2009). Доцент кафедри фармацевтичної хімії Запорізького державного медичного університету (2015).