

the European Pharmacopoeia requirements to non-sterile finished medicinal products in forms of tablets. The factors influenced on the microbiological purity of non-sterile medicinal product are analyzed. The set of microbiological studies is performed in order to develop the test procedure of microbiological purity for tablets «Uronefron».

Validation test of test method related to the certain type of microorganisms is carried out.

It is established with performed studies that tablets of «Uronefron» related to the parameter of «Microbiological purity» meet with the European Pharmacopoeia requirements to medicines of category 2.

Standardization of microbiological purity is determined and included to the draft of analytical procedure for tablets «Uronefron».

Keywords: microbiological purity, herbal preparations, urolithiasis.

ная болезнь: эволюция представлений / А. Н. Россоловский, О. Л. Березинец, Б. И. Блюмберг // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. – 2014. – Том 4, № 1.

3. Европейская фармакопея 8.0. – раздел 2.6.12.

4. Шемерянкина, Т. Б. Требования к стандартизации лекарственного растительного сырья и фитопрепаратов на его основе / Т. Б. Шемерянкина, Т. А. Сокольская, Т. Д. Даргаева // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2010. – № 3. – С. 9–12.

5. Гунар, О. В. Требования к микробиологическому качеству лекарственных средств и процедур испытания в различных фармакопеях / О. В. Гунар // Фармация. – 2010. – № 6. – С. 9–13.

6. Note for Guidance on Pharmaceutical Development. – EMEA/CHMP/167068/2004 – ICH (ICH Topic Q8). – May 2006. – 9 p.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аляев, Ю. Г. Мочекаменная болезнь: современные методы диагностики и лечения, руководство / Ю. Г. Аляев. – ГЭОТАР – Медиа, – 2010. – 216 с.

2. Россоловский, А. Н. Мочекамен-

Адрес для корреспонденции:

Украина,
г. Киев, ул. Фрунзе, 63,
ОАО «Фармак»,
тел. +38 067 464 94 96,
Шевина В. Л.

Поступила 15.06.2015 г.

В. О. Гельмбольдт¹, В. Ю. Анисимов¹, И. О. Шишкин¹, Р. Е. Хома²,
К. П. Шабельник³, С. И. Коваленко³

ГЕКСАФТОРОСИЛИКАТЫ 3,5-ДИЗАМЕЩЕННЫХ КАТИОНОВ 1,2,4-ТРИАЗОЛИЯ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ КАРИЕСПРОТЕКТОРНЫЕ АГЕНТЫ

¹Одесский национальный медицинский университет, г. Одесса, Украина

²Одесский национальный университет им. И. И. Мечникова, г. Одесса, Украина

³Запорожский государственный медицинский университет, г. Запорожье, Украина

В работе представлены результаты синтеза и изучения физико-химических характеристик ряда гексафторосиликатов 3,5-дизамещенных катионов 1,2,4-триазолия состава $(LH)_2SiF_6 \cdot nH_2O$ ($L_1 = 3$ -пиридин-3-ил-5-(2'-аминофенил)-1H-1,2,4-триазол, $n = 1$; $L_2 = 3$ -бензофуран-2-ил-5-(2'-амино-3'-метил-фенил)-1H-1,2,4-триазол, $n = 1$; $L_3 = 5$ -(2'-амино-5'-хлоро-фенил)-3-фуран-3-ил-1H-1,2,4-триазол, $n = 1$; $L_4 = 3$ -адамантан-1-ил-5-(2'-амино-фенил)-1H-1,2,4-триазол, $n = 2$; $L_5 = 5$ -(2'-амино-3'-метил-фенил)-3-фуран-3-ил-1H-1,2,4-триазол, $n = 1$; $L_6 = 3$ -тиофен-3-ил-5-(2'-амино-3'-фторо-фенил)-1H-1,2,4-триазол, $n = 2$; $L_7 = 3$ -тиофен-2-ил-5-(2'-амино-3'-фторо-фенил)-1H-1,2,4-триазол, $n = 3$), представляющих интерес в качестве потенциальных кариеспротекторных агентов. Синтез гексафторосиликатов осуществляли путем взаимодействия метанольных растворов гетероциклических оснований L с 45%-ной кремнефторородной кислотой (молярные соотношения $L : H_2SiF_6 = 1 : 3$). Полученные соедине-

ния охарактеризованы методами элементного анализа, ИК-, ЯМР ^{19}F -спектроскопии, масс-спектрометрии, термогравиметрии. Спектральные данные подтверждают ионное строение выделенных продуктов с вероятной реализацией межкатионных H -связей, приводящих к искажению октаэдрической (O_h) геометрии анионов SiF_6^{2-} . По данным расчетов эффективных зарядов на атомах L_1 – L_7 методом РМЗ, центром протонирования в катионах LH^+ является атом азота N_2 пиридинового типа. В водных растворах гексафторосиликаты подвергаются гидролизу с образованием аниона $[\text{SiF}_5(\text{H}_2\text{O})]^-$. Оценка кариеспротекторного действия гексафторосиликатов 1,2,4-триазолия будет являться предметом наших дальнейших исследований.

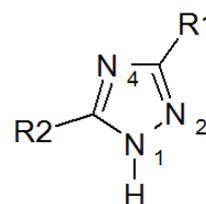
Ключевые слова: гексафторосиликаты, катионы 1,2,4-триазолия, гидролиз, кариеспротекторные агенты.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы благодаря работам исследователей из Японии и США [1–5] была продемонстрирована перспективность использования гексафторосиликата аммония (ГФСА) в качестве кариеспротекторного агента. В частности, результаты [1–5] показали ряд преимуществ ГФСА по сравнению со фторидом диамминсеребра $[\text{Ag}(\text{NH}_3)_2]\text{F}$ [6], активно используемом в практике детской стоматологии Японии, Австралии, Китая, Кубы и Непала. К недостаткам фторида диамминсеребра относят появление потемнения обработанных твердых тканей зубов [7]. Указанный эффект при применении ГФСА отсутствует. В свою очередь, ГФСА обеспечивает кислотоустойчивость зубной эмали и дентина, увеличивает кристалличность зубной эмали, а также уменьшает гиперчувствительность дентина. Публикации [1–5] стимулировали наши исследования, направленные на поиск новых эффективных кариеспротекторных агентов в ряду гексафторосиликатов с биологически активными «ониевыми» катионами. К таким соединениям относятся синтезированные недавно гексафторосиликаты пиридиния/дипиридиния [8], цетилпиридиния [9], замещенных производных гуанидиния [10], катионы которых проявляют антибактериальную активность и другие виды биологической активности. Согласно данным [11], перечисленные «ониевые» гексафторосиликаты обладают высокой кариеспротекторной эффективностью, достоверно превышая по ряду показателей фторид натрия. Настоящая работа выполнена в плане развития исследований [8–11] и посвящена синтезу и изучению физико-химических характеристик гексафторосиликатов 3,5-дизамещенных производных 1,2,4-триазолия.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использовали 45%-ную кремнефтороводородную кислоту (КФК) квалификации «ч.д.а.». Производные 1,2,4-триазола – 3-пиридин-3-ил-5-(2'-аминофенил)-1H-1,2,4-триазол (L_1), 3-бензофуран-2-ил-5-(2'-амино-3'-метил-фенил)-1H-1,2,4-триазол (L_2), 5-(2'-амино-5'-хлоро-фенил)-3-фуран-3-ил-1H-1,2,4-триазол (L_3), 3-адамантан-1-ил-5-(2'-амино-фенил)-1H-1,2,4-триазол (L_4), 5-(2'-амино-3'-метил-фенил)-3-фуран-3-ил-1H-1,2,4-триазол (L_5), 3-тиофен-3-ил-5-(2'-амино-3'-фторо-фенил)-1H-1,2,4-триазол (L_6), 3-тиофен-2-ил-5-(2'-амино-3'-фторо-фенил)-1H-1,2,4-триазол (L_7) синтезированы на кафедре органической и биоорганической химии Запорожского государственного медицинского университета по методике [12].



Синтез гексафторосиликатов осуществляли путем взаимодействия метанольных растворов производных 1,2,4-триазола (L) и раствора 45%-ной КФК (мольное соотношение $\text{L} : \text{КФК} = 1 : 3$), реакционные смеси выдерживали при комнатной температуре до испарения растворителей с образованием окрашенных аморфных продуктов.

Содержание азота определяли по Кьельдалю [13], кремния – фотометрическим методом [14] путем фотометрирования желтого кремнемолибденового комплекса (длина волны 380 нм) с использованием спектрофотометра КФК-3.

ИК-спектры поглощения регистрировали на спектрофотометре Spectrum BX II FT-IR System (Perkin-Elmer) (область 4000–350 см⁻¹, образцы в виде таблеток с KBr). Масс-спектры EI регистрировали на спектрометре MX-1321 (прямой ввод образца в источник, энергия ионизирующих электронов 70 эВ). Спектры ЯМР¹⁹F записывали на спектрометре Varian Gemini-200 (188,14 МГц, растворитель – D₂O, эталон – CFCl₃). Термогравиметрический анализ проводили на дериватографе Q-1500 D системы F. Paulik – J. Paulik – L. Erdey (платиновые тигли, навески вещества 80–100 мг, интервал температур 20–1000°C, скорость нагревания образцов – 10 град/мин, эталон – прокаленный оксид алюминия). Распределение эффективных зарядов на атомах лигандов L₁–L₇ с оптимизированной геометрией рассчитывали полуэмпирическим методом PM3 с использованием программы HyperChem 7.01 [15].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Состав выделенных соединений установлен по данным элементного анализа.

Найдено, %: N – 21,82; Si – 4,39.

Для (L₁H)₂SiF₆·H₂O (I) вычислено, %: N – 22,00; Si – 4,41.

Масс-спектр I: [ML₁]⁺ (*m/z* = 237, *I* = 100%), [SiF₃]⁺ (*m/z* = 85, *I* = 12%).

Спектр ЯМР¹⁹F I (SiF₆²⁻): δ(¹⁹F) = –129,11 м.д.

Найдено, %: N – 15,21; Si – 3,85.

Для (L₂H)₂SiF₆·H₂O (II) вычислено, %: N – 15,09; Si – 3,78.

Масс-спектр II: [ML₂]⁺ (*m/z* = 290, *I* = 100%), [C₈H₆O]⁺ (*m/z* = 118, *I* = 6%), [C₈H₆O-CHO]⁺ (*m/z* = 89, *I* = 6%), [SiF₃]⁺ (*m/z* = 85, *I* = 15%).

Спектр ЯМР¹⁹F II (SiF₆²⁻): δ(¹⁹F) = –130,09 м.д.

Найдено, %: N – 16,28; Si – 4,27.

Для (L₃H)₂SiF₆·H₂O (III) вычислено, %: N – 16,40; Si – 4,11.

Масс-спектр III: [ML₃]⁺ (*m/z* = 260, *I* = 100%), [SiF₃]⁺ (*m/z* = 85, *I* = 66%), [C₄H₄O-CHO]⁺ (*m/z* = 39, *I* = 7%).

Спектр ЯМР¹⁹F III (SiF₆²⁻): δ(¹⁹F) = –130,13 м.д.

Найдено, % N – 14,74; Si – 3,51.

Для (L₄H)₂SiF₆·2H₂O (IV) вычислено, %: N – 14,57; Si – 3,65.

Масс-спектр IV: [ML₄]⁺ (*m/z* = 294,

I = 100%), [C₁₀H₁₅]⁺ (*m/z* = 135, *I* = 5%), [SiF₃]⁺ (*m/z* = 85, *I* = 39%).

Спектр ЯМР¹⁹F IV (SiF₆²⁻): δ(¹⁹F) = –130,29 м.д.

Найдено, %: N – 17,23; Si – 4,43.

Для (L₅H)₂SiF₆·H₂O (V) вычислено, %: N – 17,44; Si – 4,37.

Масс-спектр EI V: [ML₅]⁺ (*m/z* = 240, *I* = 100%), [SiF₃]⁺ (*m/z* = 85, *I* = 37%), [C₄H₄O-CHO]⁺ (*m/z* = 39, *I* = 6%).

Спектр ЯМР¹⁹F V (SiF₆²⁻): δ(¹⁹F) = –130,31 м.д.

Найдено, %: N – 16,08; Si – 3,88.

Для (L₆H)₂SiF₆·2H₂O (VI) вычислено, %: N – 15,99; Si – 4,01.

Масс-спектр VI: [ML₆]⁺ (*m/z* = 260, *I* = 100%), [C₃H₃S]⁺ (*m/z* = 97, *I* = 14%), [SiF₃]⁺ (*m/z* = 85, *I* = 21%), [CHS]⁺ (*m/z* = 45, *I* = 6%), [C₃H₃]⁺ (*m/z* = 39, *I* = 7%).

Спектр ЯМР¹⁹F VI (SiF₆²⁻): δ(¹⁹F) = –130,18 м.д.

Найдено, %: N – 15,67; Si – 4,08.

Для (L₇H)₂SiF₆·3H₂O (VII) вычислено, %: N – 15,60; Si – 3,91.

Масс-спектр VII: [ML₇]⁺ (*m/z* = 260, *I* = 100%), [C₃H₃S]⁺ (*m/z* = 97, *I* = 14%), [SiF₃]⁺ (*m/z* = 85, *I* = 15%), [C₃H₃]⁺ (*m/z* = 39, *I* = 6%).

Спектр ЯМР¹⁹F VII (SiF₆²⁻): δ(¹⁹F) = –129,52 м.д.

В масс-спектрах I–VII регистрируются пики молекулярных ионов [ML]⁺ с максимальной интенсивностью и их фрагментов, а также пики иона [SiF₃]⁺ – характерного продукта фрагментации SiF₄, образующегося при деструкции гексафторосиликатов.

Характеристики ИК-спектров соединений I–VII представлены в таблице 1. Валентные ν(NH), ν(N⁺H), ν(OH) и деформационные колебания δ(NH₂), δ(H₂O) проявляются в областях 3520–3025 и 1650–1600 см⁻¹ соответственно. Уширение полос колебаний ν(NH), ν(N⁺H) и ν(OH) может отражать участие соответствующих фрагментов «ониевых» катионов и молекул воды в Н-связях NH·F и OH·F с анионами SiF₆²⁻. В свою очередь, расщепление полос колебаний ν(SiF) и δ(SiF₂) на две и три компоненты указывает на понижение симметрии анионов SiF₆²⁻ по сравнению с O_h-симметрией (активны одно колебание ν(SiF) (F_{1u}) и одно – δ(SiF₂) (F_{1u})) в результате возмущающего эффекта Н-связей. При отсутствии структурных данных кор-

ректное определение центра протонирования в катионах солей I–VII несколько проблематично. Наиболее вероятным центром локализации протона является один из атомов азота пиридинового типа 1,2,4-триазольного цикла, что подтверждается результатами расчетов эффективных зарядов на атомах L₁–L₇ (таблица 2): максимальный эффективный отрицательный заряд обнаруживается на атоме N₂ гетероциклов. Укажем, что по данным РСА такой тип протонирования реализуется в структуре гексафторосиликата 3,5-диамино-1,2,4-триазолия (C₂H₆N₃)₂SiF₆ [16]. Склонность полученных солей к образованию гидратных форм объясняется, по-видимому, как

заметными Н-акцепторными свойствами аниона SiF₆²⁻, так и наличием в составе катионов нескольких Н-донорных/Н-акцепторных центров, обеспечивающих внешнесферное закрепление молекул воды в структурах I–VII за счет Н-связывания.

Спектры ЯМР¹⁹F насыщенных водных растворов I–VII однотипны и характерны для систем с динамическим фторным обменом: в спектрах в области химических сдвигов δ(¹⁹F) –129,0 ÷ –130,5 м.д. при комнатной температуре регистрируются два синглетных сигнала, которые коалесцируют при повышении температуры. Например, в случае спектра ЯМР¹⁹F соединения.

Таблица 1 – Волновые числа (см⁻¹) максимумов некоторых характеристических полос поглощения в ИК-спектрах гексафторосиликатов 1,2,4-триазолия

Соединение	ν(NH ⁺), ν(NH), ν(OH)	δ(NH ₂), δ(H ₂ O)	ν(SiF)	δ(SiF ₂)
(L ₁ H) ₂ SiF ₆ ·H ₂ O	3437 с.ш. 3338 пл. 3051 с.ш.	1649 пл. 1612 ср.	749 о.с.	482 с. 460 пл.
(L ₂ H) ₂ SiF ₆ ·H ₂ O	3322 с.ш. 3067 с.ш.	1633 ср. 1601 ср.	747 о.с.	482 ср. 440 пл. 427 пл.
(L ₃ H) ₂ SiF ₆ ·H ₂ O	3520 с.ш. 3296 с.ш. 3148 с.ш.	1638 с.	737 о.с.	484 ср. 459 сл.
(L ₄ H) ₂ SiF ₆ ·2H ₂ O	3452 с.ш. 3096 с.ш.	1623 с.	748 о.с.	483 ср. 450 пл. 424 пл.
(L ₅ H) ₂ SiF ₆ ·H ₂ O	3235 с.ш. 3152 с.ш. 3025 пл.	1638 с. 1605 пл.	738 пл. 713 о.с.	478 пл. 467 с. 424 сл.
(L ₆ H) ₂ SiF ₆ ·2H ₂ O	3469 с.ш. 3370 пл. 3108 с.	1638 с.	745 о.с. 721 пл.	481 с.
(L ₇ H) ₂ SiF ₆ ·3H ₂ O	3472 с.ш. 3331 пл. 3087 с.	1633 с.	753 о.с. 717 с.	482 ср. 463 пл.

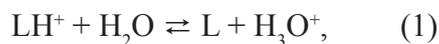
Примечание: о.с. – очень сильная, с. – сильная, сл. – слабая, ср. – средняя, пл. – плечо, ш. – широкая.

Таблица 2 – Эффективные заряды на атомах азота в производных 1,2,4-триазола

Соединение	N ₁	N ₂	N ₄	N _{py}	N _{ph}
L ₁	0,337	-0,267	-0,147	-0,089	0,045
L ₂	0,354	-0,251	-0,149	–	0,02
L ₃	0,105	-0,272	-0,154	–	0,054
L ₄	0,104	-0,273	-0,149	–	0,030
L ₅	0,114	-0,292	-0,159	–	0,003
L ₆	0,335	-0,270	-0,143	–	0,052
L ₇	0,337	-0,262	-0,137	–	0,063

Примечание: N_{py} – атом азота в пиридиновом фрагменте L₁, N_{ph} – атом азота аминогруппы фенильного заместителя.

IV более интенсивный сигнал при $-130,29$ м.д. соответствует аниону SiF_6^{2-} , сигнал при $-129,47$ м.д. может быть отнесен к аниону $[\text{SiF}_5(\text{H}_2\text{O})]^-$ – продукту первой стадии гидролиза аниона SiF_6^{2-} :



Результаты термогравиметрического анализа подтверждают гидратную при-

роду соединений I–VII, причем термоллиз I–VII не сопровождается эффектом плавления. При температуре 79 – 141 °C реализуются процессы дегидратации (таблица 3); дальнейшее нагревание солей приводит к элиминированию в газовую фазу фтороводорода, тетрафторида кремния и продуктов разложения лигандов (эндо-эффекты при 130 – 330 °C) с последующей окислительной деструкцией органических лигандов (экзо-эффекты при 313 – 632 °C).

Таблица 3 – Температуры дегидратации гексафторосиликатов 1,2,4-триазолия

Соединение	Эффект, °C			Убыль массы, %		Отнесение
	тип	t_o	t_m	найдено	вычисл.	
$(\text{L}_1\text{H})_2\text{SiF}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$	эндо	88	112	3,1	2,8	Удаление 1 моля H_2O
$(\text{L}_2\text{H})_2\text{SiF}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$	эндо	87	111	4,5	2,4	–
$(\text{L}_3\text{H})_2\text{SiF}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$	эндо	92	117	3,1	2,6	–
$(\text{L}_4\text{H})_2\text{SiF}_6 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	эндо	79	111	5,9	4,7	Удаление 2 молей H_2O
$(\text{L}_5\text{H})_2\text{SiF}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$	эндо	93	117	2,0	2,8	Удаление 1 моля H_2O
$(\text{L}_6\text{H})_2\text{SiF}_6 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	эндо	86	112	5,9	5,1	Удаление 2 молей H_2O
$(\text{L}_7\text{H})_2\text{SiF}_6 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	эндо	84	111	11,2	7,5	Удаление 3 молей H_2O
	эндо	–	141			

Следует отметить, что, согласно данным [17], для исходных производных 1,2,4-триазола ожидается проявление бактериостатической и бактерицидной активности – важных факторов повышения эффективности фторидсодержащих средств лечения и профилактики кариеса. Оценка кариеспротекторного действия гексафторосиликатов 1,2,4-триазолия будет являться предметом наших дальнейших исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Путем взаимодействия метанольных растворов 3,5-дизамещенных производных 1,2,4-триазола с раствором кремнефтороводородной кислоты синтезированы гидратные формы гексафторосиликатов состава $(\text{LH})_2\text{SiF}_6 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ ($n = 1$ – 3), охарактеризованные с использованием методов ИК-, ЯМР ^{19}F -спектроскопии, масс-спектрометрии и термогравиметрического анализа.

2. Вероятным центром протонирования в катионах солей является атом азота пиридинового типа, что согласуется с результатами расчетов эффективных зарядов на атомах гетероциклических оснований полуэмпирическим методом РМЗ.

3. Согласно данным спектроскопии ЯМР ^{19}F , в водных растворах гексафторосиликаты подвергаются гидролизу с образованием аквапентафторосиликатного аниона $[\text{SiF}_5(\text{H}_2\text{O})]^-$.

4. Гексафторосиликаты 1,2,4-триазолия представляют интерес в качестве объектов дальнейшего изучения как потенциальные кариеспротекторные агенты, обладающие антибактериальной активностью.

SUMMARY

V. O. Gelmboldt, V. Yu. Anisimov,
I. O. Shishkin, R. E. Khoma,
K. P. Shabelnik, S. I. Kovalenko
HEXAFLUOROSILICATES OF
3,5-DISUBSTITUTED 1,2,4-TRIAZOLIUM
CATIONS AS POTENTIAL
CARIES-PREVENTIVE AGENTS

In present communication we are describing some results of synthesis and physico-chemical investigations of seven new salts – 3,5-disubstituted-1,2,4-triazolium hexafluorosilicates with the composition $(\text{LH})_2\text{SiF}_6 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ ($\text{L}_1 = 3$ -pyridine-3-yl-5-(2'-aminophenyl)-1H-1,2,4-triazole, $n = 1$; $\text{L}_2 = 3$ -benzofuran-2-yl-5-(2'-amino-3'-methyl-phenyl)-1H-1,2,4-triazole, $n = 1$;

$L_3 = 5$ -(2'-amino-5'- chloro-phenyl)-3-furan-3-il-1H-1,2,4-triazole, $n = 1$; $L_4 = 3$ -adamantane-1-il-5-(2'-amino-phenyl)-1H-1,2,4-triazole, $n = 2$; $L_5 = 5$ -(2'-amino-3'-methyl-phenyl)-3-furan-3-il-1H-1,2,4-triazole, $n = 1$; $L_6 = 3$ -thiophene-3-il-5-(2'-amino-3'-fluoro-phenyl)-1H-1,2,4-triazole, $n = 2$; $L_7 = 3$ -thiophene-2-il-5-(2'-amino-3'-fluoro-phenyl)-1H-1,2,4-triazole, $n = 3$) for their potential use as caries-preventive agents. Hexafluorosilicates have been isolated as products of interaction of heterocyclic bases L in methanol solution with H_2SiF_6 (45%) in mole ratio 1 : 3. Characteristics of IR spectra of the 1,2,4-triazolium hexafluorosilicates may indicate the participation of groups NH, NH^+ , NH_2 and H_2O molecules in H-bonds NH...F, OH...F with fluorine atoms of hexafluorosilicate anions. Multiplied type vibration bands $\nu(SiF)$ and $\delta(SiF_2)$ (identified in characteristic spectral regions at 753–713 and 484–424 cm^{-1} , respectively) reflect the distortion of the octahedral geometry of the SiF_6^{2-} anion in salts due to interionic H-bonds. The protonation of the heterocyclic N_2 -atom of L in salts structures is confirmed by the results of PM3 calculations. The thermolysis of hexafluorosilicates is accompanied by a stage of elimination in a gas phase of water molecules at 79–141 °C. In aqueous solutions hexafluorosilicates are subjected to hydrolytic transformations with the formation of $[SiF_5(H_2O)]^-$ anion. The study of biological activity of these compounds as caries-preventive agents is the subject of further investigations.

Keywords: hexafluorosilicates, 1,2,4-triazolium cations, hydrolysis, caries-preventive agents.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ammonium hexafluorosilicate elicits calcium phosphate precipitation and shows continuous dentin tubule occlusion / T. Suge [et al.] // *Dent. Mater.* – 2008. – V. 24, № 2. – P. 192–198.
2. Antibacterial activity of ammonium hexafluorosilicate solution with antimicrobial agents for the prevention of dentine caries / S. Shibata [et al.] // *Am. J. Dent.* – 2012. – V. 25, № 1. – P. 31–34.
3. Suge, T. Effects of ammonium hexafluorosilicate concentration on crystallinity of hydroxyapatite powder and enamel / T. Suge, T. Matsuo // *Key. Eng. Mater.* – 2013. –

V. 529–530. – P. 526–530.

4. Effects of ammonium hexafluorosilicate application on demineralization enamel and dentin of primary teeth / Y. Hosoya [et al.] // *J. Oral Science.* – 2012. – V. 54, № 3. – P. 267–272.

5. Effect of ammonium hexafluorosilicate application for arresting caries treatment on demineralized primary tooth enamel / Y. Hosoya [et al.] // *J. Oral Science.* – 2013. – V. 55, № 2. – P. 115–121.

6. Rosenblatt, A. Silver diamine fluoride: a caries “silver-fluoride bullet” / A. Rosenblatt, T. C. M. Stamford, R. Niederman // *J. Dent. Res.* – 2009. – V. 88, № 2. – P. 116–125.

7. Drug-induced discoloration of teeth: an updated review / A. Kumar [et al.] // *Clinical Pediatrics.* – 2012. – V. 51, № 2. – P. 181–185.

8. Preparation, structure and properties of pyridinium/bipyridinium hexafluorosilicates / V. O. Gelmboldt [et al.] // *J. Fluorine Chem.* – 2014. – V. 160, № 4. – P. 57–63.

9. Gelmboldt, V. O. Hexafluorosilicates with antibacterial active guanidine containing cations / V. O. Gelmboldt, V. Yu. Anisimov, O. V. Prodan // *News of Pharmacy.* – 2014. – № 3(79). – P. 42–45.

10. Gelmboldt, V. O. Synthesis and characterization of cetylpyridinium hexafluorosilicate as new potential caries protecting agent / V. O. Gelmboldt, O. V. Prodan, V. Yu. Anisimov // *Am. J. PharmTech. Res.* – 2014. – V. 4, № 6. – P. 513–521.

11. Экспериментальная оценка кариес-профилактической эффективности «ониевых» гексафторосиликатов / В. В. Лепский [и др.] // *Вісник стоматології.* – 2015. – № 2. – С. 10–13.

12. Коваленко, С. І. Синтез та нуклеофільне розщеплення 2-R-[1,2,4] триазоло[1,5-с]хіназолінів / С. І. Коваленко, В. О. Волошина, О. В. Карпенко // *Журнал органічної та фармацевтичної хімії.* – 2010. – Т. 8, Випуск 2(30). – С. 48–56.

13. Климова, В. А. Основные микрометоды анализа органических соединений / В. А. Климова. – М.: Химия, 1975. – 224 с.

14. Мышляева, Л. В. Аналитическая химия кремния / Л. В. Мышляева, В. В. Краснощек. – М.: Наука, 1972. – 212 с.

15. [Электронный ресурс]: <http://hypercube.com>.

16. Synthesis, crystal structure, IR-spectral data and some properties of 3,5-diami-

no-1,2,4-triazolium tetrafluoroborate and hexafluorosilicate / E. A. Goreschnik [et al.] // J. Fluorine Chem. – 2011. – V. 132, № 2. – P. 138–142.

17. Протимікробна та протигрибкова активність похідних хіназоліну, триазолу та їх конденсованих аналогів / С. В. Холодняк [та ін.] // Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація. – 2013. – № 3–4(20–21). – С. 36–42.

Адрес для корреспонденции:

65082, Украина,
г. Одесса, Валиховский пер., 2,
Одесский национальный
медицинский университет,
кафедра фармацевтической химии,
тел.: +38 (048) 712-14-93,
e-mail: vgelmboldt@te.net.ua,
Гельмбольдт В. О.

Поступила 19.10.2015 г.

А. Н. Якубчук¹, Е. Г. Жемерова², Е. Г. Фетисова¹, Л. Н. Андриюкова¹,
Е. В. Дунай², Е. Н. Мельникова²

**ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИМИКРОБНОГО КОНСЕРВИРУЮЩЕГО
ДЕЙСТВИЯ КОМБИНИРОВАННЫХ ГЛАЗНЫХ КАПЕЛЬ ДЛЯ ТЕРАПИИ
ГЛАУКОМЫ**

¹Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

²ООО «Научный центр разработок и внедрений», г. Харьков, Украина

На этапе фармацевтической разработки проведены микробиологические исследования эффективности антимикробного консервирующего действия комбинированных глазных капель антиглаукомного действия с тимолола малеатом и таурином с целью выбора качественного и количественного состава антимикробных консервантов. Проведенные экспериментальные исследования показали, что использование в качестве антимикробного консерванта комбинации бензалкония хлорида (БАХ) 0,01% с эдетатом натрия 0,01% обеспечивает препарату необходимое антимикробное консервирующее действие на уровне критерия А. Установлена возможность снижения концентрации БАХ с 0,01% до 0,006% при наличии в составе эдетата натрия (0,01%) с сохранением соответствия эффективности антимикробного консервирующего действия препарата критерию А. Использование в составе комбинированных глазных капель в качестве антимикробного консерванта только бензалкония хлорида в концентрации 0,006% не позволяет достичь требуемого эффекта: препарат не соответствует требованиям Государственной Фармакопеи Украины (ГФУ) как по критерию А, так и по критерию В.

Ключевые слова: глаукома, глазные капли, тимолола малеат, таурин, антимикробный консервант, эффективность антимикробного консервирующего действия.

ВВЕДЕНИЕ

Фармацевтическая разработка охватывает различные этапы создания лекарственного средства (ЛС), одним из которых для глазных капель, планируемых к производству в многодозовой упаковке, является выбор антимикробного консерванта (АК). Данные исследования направлены на обеспечение требования соответствия необходимому антимикробному консервирующему действию глазных капель в процессе хранения и использования после

вскрытия упаковки в течение 4-х недель для надлежащей защиты от нежелательных эффектов, которые могут быть результатом микробного загрязнения ЛС или размножения в нем микроорганизмов [1]. Исследования по выбору АК наряду с изучением совместимости с компонентами ЛС и стабильностью включают также исследования эффективности антимикробного консервирующего действия ЛС.

Известно, что длительная терапия глаукомы сопровождается такими побочными эффектами, как раздражение поверхности