

Л. В. Фізер, Ж. Д. Парацин, О. З. Комаровська-Порохнявець, В. І. Лубенець  
Національний університет “Львівська політехніка”,  
кафедра технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології  
liubov.v.fizer@lpnu.ua

## РОЗРОБКА СКЛАДУ ПРИСИПКИ З ТІОСУЛЬФОНАТНОЮ СКЛАДОВОЮ (ААТС) ТА ВИВЧЕННЯ ЇЇ ПРОТИМІКРОБНОЇ ДІЇ

<https://doi.org/10.23939/ctas2024.01.131>

Наведено результати досліджень із розроблення складу потенційного лікарського засобу із S-етиловим естером 4-ацетиламінобензентіосульфокислоти для нашкірного застосування у формі присипки. Склад присипки обґрунтовано на основі мікробіологічних досліджень введеної сполуки і лікарської форми на її основі. Встановлено раціональний вміст сполуки як біологічно активної речовини у складі присипки та підібрано оптимальний склад допоміжних компонентів. Отримані експериментальні дані мікробіологічних досліджень свідчать про наявність специфічної антибактеріальної та протигрибкової активності присипки.

**Ключові слова:** тіосульфонати; розроблення складу; присипка; рани; антимікробна дія; мікробіологічні дослідження.

### Вступ

Інфекції, викликані бактеріями та грибами, є серйозною проблемою у всьому світі внаслідок виникнення резистентності до протигрибкових і антибактеріальних препаратів [1–5]. Антимікробна резистентність (АМР) є глобальною проблемою охорони здоров'я. Існує тісний взаємозв'язок між прогресуванням АМР та зростанням смертності від інфекційних захворювань, переважно через надмірне використання антибіотиків у традиційній медицині, тваринництві й рибництві, неналежний інфекційний контроль у лікарнях, недотримання курсу лікування, відсутність нових антибіотиків. За прогнозами ВООЗ, смертність від збудників АМР вийде на перше місце в загальній структурі причин смерті до 2050 р. [6,7].

Відкриття нових синтетичних молекул з антимікробною дією – один із провідних коротко-строкових підходів до боротьби з антибіотикорезистентними патогенами, тому актуальним напрямом є синтез сполук-лідерів з фунгібактерицидною активністю як активних фармацевтичних інгредієнтів та подальше створення на їх основі лікарських форм (ЛФ) [8].

У раневих зразках пацієнтів із гнійно-запальними захворюваннями м'яких тканин домінували такі бактерії, як резистентні каталазо-позитивні (*S.aureus*, *S.haemolyticus*, *S.epidermidis*) і каталазонегативні коки (*Enterococcus faecalis* та *Streptococcus spp.*) [9]. Сполуки із тіосульфонатними фрагментами є перспективними сполуками у контексті активності проти різних патогенів, зокрема і вищезгаданих, про що свідчать численні дослідження на протибактеріальну, протигрибкову та протівірусну дію [10–13]. Широкий спектр біологічної активності, зокрема високий рівень протимікробної дії тіосульфонатів, є предметом дослідження самих діючих сполук і розроблення на їх основі ЛФ [14–16]. Лікування ран, спричинених гноєтворними бактеріями, набуває особливого значення у воєнно-польових умовах, в яких перебувають військовослужбовці ЗСУ.

Однією із ЛФ, яку часто застосовують у терапії ран, є присипка – тверда ЛФ, яка, відповідно до Державної фармакопеї України (ДФУ), належить до порошків для нашкірного застосування та використовується виключно зовнішньо [17]. Істотною перевагою присипки є можливість введення

до складу лікарської форми різних за фізико-хімічними властивостями речовин. Ця лікарська форма залишається простою у приготуванні та ефективною для профілактики і лікування захворювань шкіри та раневих поверхонь, коли необхідна висока адсорбувальна здатність.

Аналіз фармацевтичного ринку України щодо асортименту лікарських препаратів у формі порошків для нашкірного 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 нашкірного застосування серед косметичних засобів [19]. Деякі присипки виготовляють в умовах виробничих аптек. У ветеринарії лікарські препарати у формі присипок позиціонують здебільшого як засоби для лікування ран великої рогатої худоби та інших тварин [20].

З метою виготовлення присипок зазвичай використовують хімічно індіферентні мінеральні, рідше рослинні, порошкоподібні речовини – тальк, крохмаль, бентоніт, білу глину, лікоподій. Вибір формотворів як основи присипки ґрунтується на їхніх фізичних властивостях і призначенні препарату. За необхідності вологопоглинання присипки виготовляють на основі крохмалю або бентоніту. З метою зменшення жировиділення в основу присипки вводять цинку оксид або титану діоксид, якщо необхідно зменшити жир- і потовиділення, використовують білу глину [21].

До присипки, яку наносять на ранові поверхні, ставлять додаткові вимоги. Вона повинна мати достатню адгезивність, помірні адсорбувальні властивості й затримуватись на поверхні ран, запобігати мікробній інвазії ран, знижувати відчуття болю та сприяти пришвидженню загоєння рани [21].

Поки що фактично не існує препаратів у формі присипки з комбінованою протигрибковою і антибактеріальною дією, які б задовольняли всі зазначені вимоги.

Враховуючи важливість створення присипок з антимікробними властивостями, до складу нашого продукту ми ввели тіосульфонатну сполуку із протимікробною дією.

**Метою дослідження** є синтез зразків біологічно активної сполуки тіосульфонатної структури, здійснення її оцінювання *in silico* на відповідність загальноприйнятим правилам “лікоподібності”, обґрунтування актуальності створення порошків для нашкірного використання із комбінованою дією, розроблення складу присипки з S-етил-4-ацетиламінобензентіосульфонатом, зокрема вибір вмісту біологічно активної речовини (БАР) та складу допоміжних речовин.

### Матеріали та методи досліджень

Для досліджень використано етиловий естер 4-ацетиламінобензентіосульфоїкислоти (ААТС) як потенційний активний фармацевтичний інгредієнт у складі присипки. Для отримання цільової сполуки використовували такі реагенти: натрію сульфід дев’ятиводний 95 % (“Сфера сім”, Україна), 4-ацетиламінобензенсульфохлорид 98+ % (“Alfa Aesar”, США), диетилсульфат 95 % (“Acros organics”, Бельгія). Будова використаної БАР підтверджується  $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$ -, ІЧ-спектроскопіями, а також елементним аналізом, який був виконаний за допомогою мікроаналізатора Euro Vector EA-3000 (Eurovector SPA, Redavalle, Італія). Також для кількісного визначення сірки в етиловому естері 4-ацетиламінобензентіосульфоїкислоти застосовано колбовий метод Шьонігера, що полягає у спалюванні досліджуваного зразка речовини в колбі, заповненій киснем ( $S_m = 24,71\%$ ). Сульфур окиснюється до сульфат-іона, який потім і визначають, титруючи 0,02 н. водно-спиртовим розчином перхлорату барію  $\text{Ba}(\text{ClO}_4)_2$  у присутності індикаторів – торону і метиленового синього.

З метою оцінювання діючої речовини присипки *in silico* і визначення її “лікоподібності” використовували програму “Molinspiration Cheminformatics”, яка оцінює молекулу в контексті відповідності вимогам правил Ліпінського, Вебера, Хьюза за вісьмома параметрами: logP, площа полярної поверхні молекули і її молекулярний об’єм, кількість акцепторів і донорів водневого зв’язку, кількість зв’язків, що обертаються, молекулярна маса сполуки [22–27].

Як допоміжні компоненти застосували цинку оксид, білу глину, крохмаль та тальк, які широко використовують у фармацевтичній промисловості для виготовлення твердих лікарських засобів у формі порошків для нашкоїрного застосування. Мікробіологічні дослідження полягали у порівнянні протимікробної дії ААТС з поширеним антимікотиком флуконазолом. Наступним кроком було дослідження активності поширених присипок і присипки, яку ми розробили.

#### Методика дослідження антимікробної дії присипок

Визначення чутливості мікроорганізмів до дослідних зразків присипок здійснювали методом дифузії в агар (метод “колодязів”) згідно із вимогами ДФУ.

У дослідах використовували такі музейні культури бактерій: *Escherichia coli* 67, *Staphylococcus aureus* 209P та грибів *Candida tenuis* ВКМ Y-70, *Aspergillus niger* ВКМ F-1119.

Дослідження здійснювали з використанням двох шарів середовища, які розливали у чашки Петрі. Нижній шар складався з 2 % агар-агару (10 мл). На нього встановлювали два скляні стерильні циліндри із зовнішнім діаметром 8 мм та висотою 10 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 в 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 виконували за результатами вимірювання діаметрів зон затримки росту мікроорганізмів згідно із параметрами, наведеними у табл. 1.

Таблиця 1

Параметри оцінювання результатів за методом дифузії речовини в агар

Діаметр зон затримки росту мікроорганізмів, мм	Ступінь чутливості мікроорганізмів до дії дослідної речовини
<10	не чутливі
11–15	малочутливі
16–25	чутливі
>25	високочутливі

#### Результати досліджень та їх обговорення

Новий спосіб одержання БАР, досі жодного разу не введеної у ЛФ, полягав у сонохімічній взаємодії натрій 4-ацетиламінобензентіосульфату із диетилсульфатом (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, алкілантом, який досі не застосовували для синтезу цієї сполуки, без використання органічного розчинника за кімнатної температури. Переваги цього способу отримання ААТС: збільшення виходу цільової сполуки до 90 %, істотне зменшення тривалості реакції, відсутність необхідності використання розчинника із подальшим його видаленням із реакційної маси, і, відповідно, вища екологічність цього методу для навколишнього середовища і науковців, зниження вартості проведення реакції [28]. Загальну схему синтезу подано на рис. 1.

Будова, індивідуальність ААТС, а також його чистота підтверджені даними елементного аналізу, ІЧ-, <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C - ЯМР-спектроскопіями.

Щоб з'ясувати, які процеси відбуватимуться під час взаємодії ААТС з тканинами шкіри, ми виконали розрахунок *in silico* низки значень за допомогою програми “Molinspiration Cheminformatics” (табл. 2). Із восьми досліджених критеріїв значення log P (коефіцієнта розподілу октанол-вода), на нашу думку, є найвагомим. Всмоктування діючих речовин шкірою, зокрема з присипки, залежить від різних чинників, основним з яких є ліпофільність. Більшість речовин проникають через шкіру за 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 ( $\log P < 0$ ). Досліджувана ААТС є нерозчинною у воді, але добре розчинна в органічних розчинниках, тому можна припустити, що вона є ліпофільною.

Для етилового естеру 4-ацетиламінобензентіосульфокислоти згідно із розрахунками  $\log P$  становить 1,34, що узгоджується із загальними правилами Ліпінського, які використовують для

відбору потенційних сполук, що проникають через клітинну мембрану:  $\log P \leq 5$ . Результати досліджень підтверджують високу ліпофільність етилового естеру 4-ацетиламінобензентіосульфокислоти, а отже, проникну здатність, що свідчить про можливість застосування його у складі лікарської форми місцевої дії.

Результати *in silico* молекули досліджуваної БАР відповідають загальновідомим принципам “лікоподібності” Ліпінського.

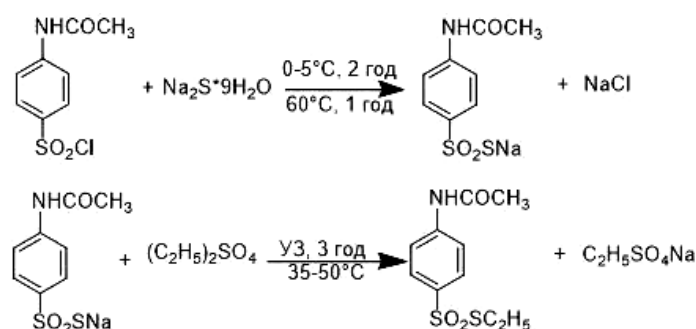


Рис. 1. Хімізм отримання ААТС тіосульфатної будови

Таблиця 2

### Значення критеріїв “лікоподібності” ААТС

Log P	Молекулярна полярна поверхня, Å <sup>2</sup>	Кількість неводневих атомів	Молекулярна маса	Кількість акцепторів водневого зв'язку (атоми О та N)	Кількість донорів водневого зв'язку (групи NH та OH)	Кількість зв'язків, що обертаються	Молекулярний об'єм, Å <sup>3</sup>
1,34	63,24	16	259,35	4	1	4	214,91

Таблиця 3

### Фунгібактерицидна активність досліджуваних сполук

Назва сполуки	Концентрація, %	Діаметр зон пригнічення росту мікроорганізмів, мм				
		<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>M. luteum</i>	<i>C. tenuis</i>	<i>A. niger</i>
ААТС	0,5	12,0	13,0	13,0	26,0	15,0
	0,1	9,0	8,0	0	12,0	8,0
Флуконазол	0,5	0	0	0	28	10
	0,1	0	0	0	8	0

Як видно з табл. 3, ААТС, який ми синтезували, однозначно вигідно виділяється на фоні відомого у всьому світі антимікотика флуконазолу, особливо враховуючи виникнення резистентності препаратів -азолів щодо кандидозів [29].

Розробляючи склад присипки, автори досліджували присипки із використанням кількох допоміжних речовин (тальку, крохмалю, білої глини, цинку оксиду), вибір яких зумовлений тим, що вони повинні мати певні необхідні для присипки фізико-

хімічні та технологічні властивості. Загалом властивості наповнювачів присипок відомі давно, ми спираємося на класичні теоретичні відомості. Крохмаль і тальк використовують як ковзкі речовини для покращення сипкості, цинку оксид – як наповнювач, що виявляє в'язучу і підсушувальну дію у разі нашкірного нанесення, поглинаючи надлишок вологи/ексудату, біла глина також має гідрофільні властивості. Окрім того, крохмаль, тальк і білу

глину можна вважати хімічно індиферентними сполуками. Отже, вищезгадані формотвори мають сприяти прискоренню загоєння ран та запобігати повторному інфікуванню.

На третьому етапі досліджень ми вивчали мікробіологічну активність присипок із класичними діючими речовинами, притаманними цій лікарській формі (табл. 4), із присипкою з ААТС за однакового вмісту (2,5 %).

Таблиця 4

#### Склад поширених присипок

Код присипки	Назва БАР	Кількість БАР, %	Кількість цинку оксиду, %	Кількість допоміжних речовин, %	
				тальк	крохмаль
A	Ксероформ	2,5	5	46,25	46,25
B	Стрептоцид	2,5	5	46,25	46,25
C	Йодоформ	2,5	5	46,25	46,25
D	Відсутня	0	5	47,5	47,5
E	ААТС	2,5	5	46,25	46,25

Таблиця 5

#### Дослідження протимікробної активності поширених присипок методом “колодязів”

№ присипки	Діаметр зон пригнічення росту мікроорганізмів, мм			
	<i>E.coli</i>	<i>S.aureus</i>	<i>C.tenues</i>	<i>A.niger</i>
A	> 50	> 50	17	18
B	30	20	17	17
C	> 50	> 50	12	16
D	0	0	13	11
E	29	30	49	32

Таблиця 6

#### Склад присипок із перспективною БАР

№ присипки	Вміст ААТС, %	Вміст оксиду цинку, %	Тальк, %	Крохмаль, %	Біла глина, %
1	0,5	5	47,25	47,25	0
2	1	5	47	47	0
3	1,5	5	46,75	46,75	0
4	2	5	46,5	46,5	0
5	2,5	5	46,25	46,25	0
6	1	10	44,5	44,5	0
7	1	10	89	0	0
8	1	10	0	0	89
9	1	10	44,5	0	44,5
10	1	10	0	44,5	44,5

Результати показали, що нова присипка виявляє помітно кращу протигрибкову дію порівняно з відомими присипками, які містять ксероформ, йодоформ, стрептоцид як діючі речовини. Така комбінована дія є очевидною перевагою приготованої ЛФ із перспективною БАР.

На четвертому етапі для визначення найкращої кількості діючої речовини у присипці здійснено підбирання оптимального вмісту ААТС і формотворів. На початку експерименту із виготовлення присипок № 1–5 використовували крохмаль і тальк як наповнювачі у співвідношенні 1:1 (табл. 6 і 7), оскільки такі інгредієнти і співвідношення є класичними у присипках. У перших п'яти зразках відрізнявся вміст виключно основної потенційно діючої речовини – ААТС (етилового естеру 4-ацетиламіно-

бензентіосульфокислоти), яка має виражену фунгібактерицидну дію.

Результати вказують, що з-поміж цих п'яти варіацій вмісту БАР оптимальною є 1 % концентрація ААТС у зразку № 2. Підвищення вмісту етилового естеру 4-ацетиламінобензентіосульфокислоти до 1,5–2,5 % вплинуло лише на протикандидозну дію.

На фармацевтичному ринку є дитячі присипки із 10 % вмістом цинку оксиду, тому ми вирішили виготовити ще одну присипку із таким вмістом цинку оксиду – 10 % (№ 6).

Подвійне підвищення вмісту оксиду цинку зумовило збільшення протикандидозної активності щодо *Candida tenuis* на рівні присипки № 5, у якій вміст ААТС є у 2,5 рази вищим порівняно із присипкою № 6, тобто спостерігається явище синергізму.

Таблиця 7

#### Протимікробна активність присипок із різним вмістом ААТС, визначена методом “колодязів”

№ присипки	Вміст ААТС, %	Вміст оксиду цинку, %	Діаметр зон пригнічення росту мікроорганізмів, мм			
			4	5	6	7
			<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>C. tenuis</i>	<i>A. niger</i>
1	0,5	5	22	25	40	30
2	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
1	2	3	4	5	6	7
5	2,5	5	29	30	49	32
6	1	10	25,5	32,5	48	33
7	1	10	24,5	26,5	39	32
8	1	10	29	27,5	42	34,5
9	1	10	26	26,5	37	33
10	1	10	26	27	37	35

Наступним кроком дослідження антимікробної активності присипок був підбір допоміжних речовин. Як формотворні допоміжні речовини присипок № 7–10 використали у комбінаціях білу глину, тальк і крохмаль картопляний, а також окремо сам тальк і білу глину. Зважаючи на зниження тривалості терміну придатності присипки, крохмаль, який може слугувати поживним середовищем для мікроорганізмів, як єдиний формотвор, ми не досліджували у складі присипки. Протимікробна активність присипок № 7–10 не перевищила значення антимікробної актив-

ності присипки № 6 (рис. 2). Доцільне здійснення подальших досліджень присипки № 6 (рис. 3) на ширший діапазон клінічних штамів мікроорганізмів *in vitro* та *in vivo*.

#### Висновки

Розроблено нову методику отримання етилового естеру 4-ацетиламінобензентіосульфокислоти. Ця тіосульфатна сполука не належить до відомих класів антибіотиків, тому особливо цікава для подальших досліджень.

Розробка складу присипки з тіосульфатною складовою (ААТС) та вивчення її протимікробної дії

Визначено важливість розроблення українського лікарського засобу в формі присипки для зовнішнього наскірного використання з комбінованою (протибактеріальною і протигрибковою) дією із метою зміни динаміки загоєння гнійних ран.

Здійснено оцінку *in silico* тіосульфатної сполуки на відповідність загальноприйнятим пра-

вилам “лікоподібності”, яка показала, що молекула ААТС не порушує жодного із них.

Виконано порівняння протимікробної дії флуконазолу і ААТС на музейних штаммах мікроорганізмів. Етиловий естер 4-ацетиламінобензентіосульфоїкислоти, очевидно, краще діє на грибові патогени, а також має бактерицидну дію.

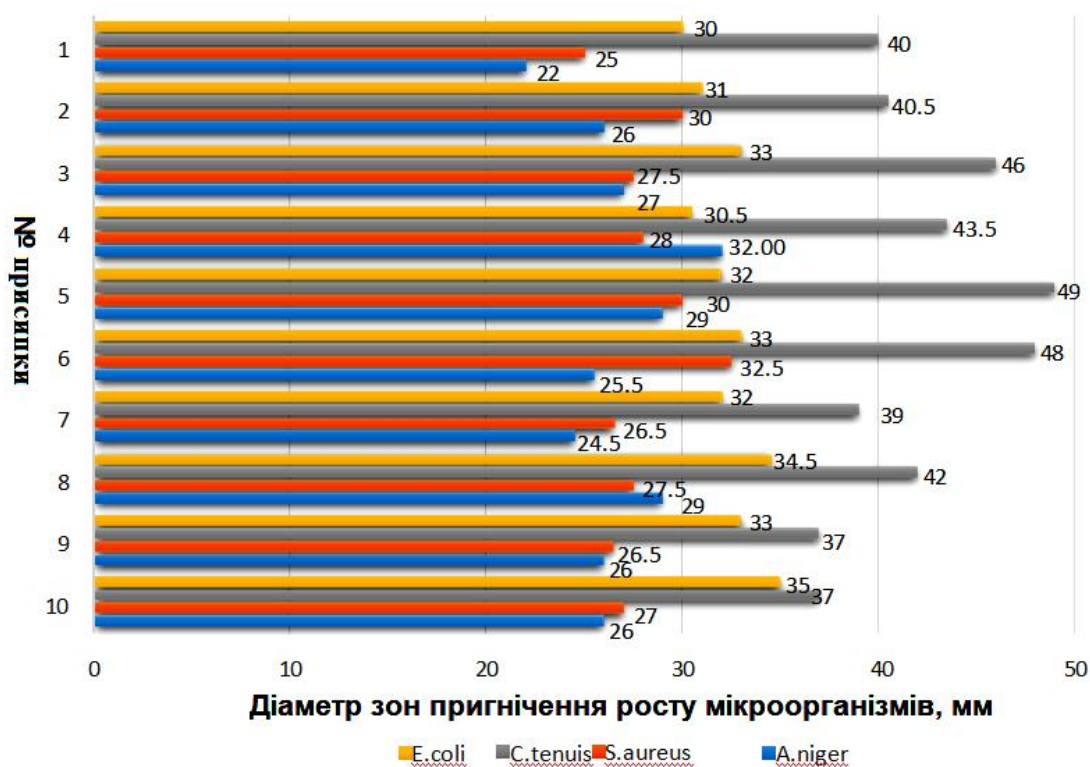


Рис. 2. Протимікробна дія присипок із різним вмістом ААТС

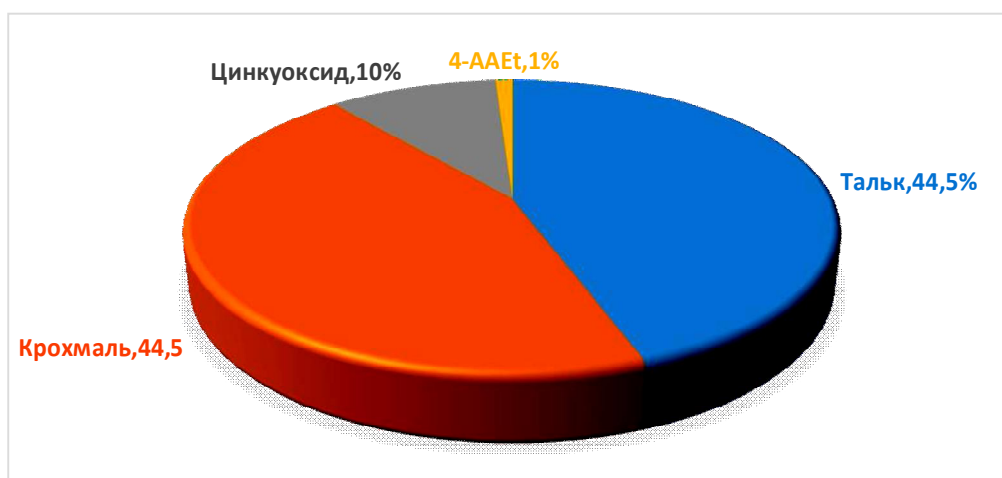


Рис. 3. Склад присипки № 6

Отримані експериментальні результати анти-мікробної активності модельних зразків присипки свідчать про наявність специфічної антимікробної активності зразків, а введення до складу ЛФ ААТС, яка не належить до жодної структурної групи антибіотиків та протигрибкових препаратів, свідчить про її потенційну перевагу над наявними порошками для нашкірного застосування.

Спираючись на отримані результати мікробіологічних досліджень, ми визначили раціональний вміст діючих (цинку оксиду і ААТС) і допоміжних речовин, подальше підвищення відсоткового вмісту яких не приводить до збільшення ефективності потенційного антимікробного комбінованого лікарського препарату.

### References

1. Spivak, E. S., & Hanson, K. E. (2018). *Candida auris*: an Emerging Fungal Pathogen. *Journal of clinical microbiology*, 56(2), e01588-17. <https://doi.org/10.1128/JCM.01588-17>
2. Perlin, D. S., Rautemaa-Richardson, R., & Alastruey-Izquierdo, A. (2017). The global problem of antifungal resistance: prevalence, mechanisms, and management. *The Lancet. Infectious diseases*, 17(12), e383–e392. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30316-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30316-X)
3. Robbins, N., Caplan, T., & Cowen, L. E. (2017). Molecular Evolution of Antifungal Drug Resistance. *Annual review of microbiology*, 71, 753–775. <https://doi.org/10.1146/annurev-micro-030117-020345>
4. Arzanlou, M., Chai, W. C., & Venter, H. (2017). Intrinsic, adaptive and acquired antimicrobial resistance in Gram-negative bacteria. *Essays in biochemistry*, 61(1), 49–59. <https://doi.org/10.1042/EBC20160063>
5. Baran, A., Kwiatkowska, A., & Potocki, L. (2023). Antibiotics and Bacterial Resistance-A Short Story of an Endless Arms Race. *International journal of molecular sciences*, 24(6), 5777. <https://doi.org/10.3390/ijms24065777>
6. Aiken, A. M., Allegranzi, B., Scott, J. A., Mehtar, S., Pittet, D., & Grundmann, H. (2014). Antibiotic resistance needs global solutions. *The Lancet. Infectious diseases*, 14(7), 550–551. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70709-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70709-1)
7. Aslam, B., Wang, W., Arshad, M. I., Khurshid, M., Muzammil, S., Rasool, M. H., Nisar, M. A., Alvi, R. F., Aslam, M. A., Qamar, M. U., Salamat, M. K. F., & Baloch, Z. (2018). Antibiotic resistance: a rundown of a global crisis. *Infection and drug resistance*, 11, 1645–1658. <https://doi.org/10.2147/IDR.S173867>
8. Hutchings, M. I., Truman, A. W., & Wilkinson, B. (2019). Antibiotics: past, present and future. *Current opinion in microbiology*, 51, 72–80. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2019.10.008>
9. Bilyayeva, O. O., Kryzhevs'kyu, Ye. Ye., & Karol', I. V. (2017). Osoblyvosti vydovoho skladu zbudnykh hniyno-zapal'nykh zakhvoryuvan' myakykh tkanyn. *Ukrayins'kyu medychnyy chasopys*, 3 (119), 1–3.
10. Blume, L., Long, T. E., & Turos, E. (2023). Applications and Opportunities in Using Disulfides, Thio-sulfonates, and Thiosulfonates as Antibacterials. *International journal of molecular sciences*, 24(10), 8659. <https://doi.org/10.3390/ijms24108659>
11. Lubenets, V., Stadnytska, N., Baranovych, D., Vasylyuk, S., Karpenko, O., Havryliak, V., & Novikov, V. (2019). Thiosulfonates: The Prospective Substances against Fungal Infections. *Fungal Infection*. <https://doi.org/10.5772/intechopen.84436>
12. 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 (PTS) and Propyl-Propane-Thiosulfonate (PTSO) 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>
13. 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>
14. 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 (PTSO) and Propyl Propane Thiosulfinate (PTS). *Nutrients*, 15(6), 1363. <https://doi.org/10.3390/nu15061363>
15. 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>
16. Aiken, A. M., Allegranzi, B., Scott, J. A., Mehtar, S., Pittet, D., & Grundmann, H. (2014). Antibiotic resistance needs global solutions. *The Lancet. Infectious diseases*, 14(7), 550–551. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70709-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70709-1) 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: SPJ: the official publication of the Saudi Pharmaceutical Society*, 25(2), 266–274. <https://doi.org/10.1016/j.jps.2016.06.007>



17. Derzhavna Farmakopeya Ukrainy : v 3 t. (2015). *Derzhavne pidpryyemstvo "Ukrayins'kyu naukovyuyu farmakopeynuyu tsentr yakosti likars'kykh zasobiv"*, 2-he vydannya, Kharkiv, t. 3, 730.
18. Derzhavnyy reyestr likars'kykh zasobiv. <http://www.drlz.com.ua>.
19. Rybachuk, V. D., & Ruban, O. A. (2020). The marketing analysis of powders for application on the skin presented at the market of Ukraine. *News of Pharmacy*, (1(99)), 46–50. <https://doi.org/10.24959/nphj.20.3>
20. Reyestr veterynarnykh preparativ, kormovykh do-bavok, premiksiv ta hotovykh kormiv. [https://dpssukrainemy.sharepoint.com/:x:/g/personal/y\\_pyshenko\\_dpss\\_gov\\_ua/EVo uDjqogJ1NqoC3KtmgIO0 B6Lz5GzTmEZ7820BWTI3GVg?rtime=V0WVCwte3Eg](https://dpssukrainemy.sharepoint.com/:x:/g/personal/y_pyshenko_dpss_gov_ua/EVo uDjqogJ1NqoC3KtmgIO0 B6Lz5GzTmEZ7820BWTI3GVg?rtime=V0WVCwte3Eg).
21. Rybachuk, V. D., Ruban, O., & Filimonova, N. (2019). Microbiological justification for the choice of antimicrobial substances concentration in powder composition based on natural zeolite (clinoptylolite). *Ukrains'kij Biofarmaceutičnij Žurnal*, 0(1(58)), 4–9. <https://doi.org/10.24959/ubphj.19.196>
22. Kryshchysyn, A. P., Kaminsky, D. V., & Lesyk, R. B. (2015). Creation of innovative drugs (appro-ches 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>
23. Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., & Feeney, P. J. (2012). Experimental and computational ap-proches 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>
24. Veber, D. F., Johnson, S. R., Cheng, H. Y., 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>
25. 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). Physicochemical 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>
26. Kopak, N. A. (2023). Searching of biological activity of s-esters 4- acetylaminobenzenethiosulfoacid using methods of chemoinformatics. *Chemistry, Technology and Application of Substances*, 6(2), 76–86. <https://doi.org/10.23939/ctas2023.02.076>.
27. Molinspiration Cheminformatics (1986). *Molinspiration Cheminformatics Software*. <https://www.molinspiration.com>.
28. *Sposib oderzhannya tiosul'fonatnoyi substantsiyi*. No. 153357/ zayavn. Natsional'nyy universytet "L'vivs'ka politekhniku".u202204890; zayavl. 20.12.2022; opubl. 21.06.2023; byul. No. 25. Lubenets' V. I., Fizer L. V., Zvarych V. I., Mon'ka N. Ya.
29. Escribano, P., & Guinea, J. (2022). Fluconazole-resistant *Candida parapsilosis*: A new emerging threat in the fungi arena. *Frontiers in fungal biology*, 3, 1010782. <https://doi.org/10.3389/ffunb.2022.1010782>.

L. V. Fizer, Zh. D. Parashchyn, O. Z. Komarovska-Porokhnyavets, V. I. Lubenets

Lviv Polytechnic National University,

Department of Technology of Biologically Active Substances, Pharmacy and Biotechnology

#### DEVELOPMENT OF THE POWDER COMPOSITION WITH THIOSULFONATE COMPONENT (AATS) AND STUDY OF ITS ANTIMICROBIAL EFFECT

The paper presents the results of research on the development of a potential drug that consists of S-ethyl ester of 4-acetylaminobenzene sulfonic acid and excipients in the powder dosage form for topical use. The powder composition was substantiated on the basis of microbiological studies of the introduced compound and the dosage form based on it. The rational content of the compound as a biologically active substance in the powder was established. The optimal composition of excipients was selected. The obtained experimental data of microbiological studies indicate the presence of specific antibacterial and antifungal activity of the powder.

**Key words:** thiosulfonates; development of the composition; powder; wounds; antimicrobial action; microbiological studies.