

ОПТИМІЗАЦІЯ СПОСОБІВ ОДЕРЖАННЯ 4-((5-ДЕЦИЛТІО)-4-МЕТИЛ-4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛ)МЕТИЛ) МОРФОЛІНУ

I.B. Бушуєва¹, M.B. Оглобліна², O.П. Шматенко³, B.П. Мартинишин⁴,
B.M. Гунчак⁴, B.B. Парченко¹

¹Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, м. Запоріжжя, Україна

²Чорноморський національний університет імені Петра Могили, м. Миколаїв, Україна

³Українська військово-медична академія, м. Київ, Україна

⁴Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій
ім. С. З. Гжицького, м. Львів, Україна

Вступ. При цілеспрямованому синтезі нових молекул в їх структури досить часто включають фрагмент 1,2,4-триазолу. Його невеликі розміри, достатня розчинність, висока реакційна здатність та незначна токсичність позитивно впливають на властивості нових сполук, фрагментом яких є 1,2,4-триазол. 1,2,4-Триазол входить до складу структур відомих противірусних (рибавірин), протигрибкових (флуконазол), снодійних (триазолам) препаратів тощо. Відомо, що 4-((5-(децилтіо)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)-метил)морфолін є активним фармацевтичним інгредієнтом (АФІ) ветеринарного препарату «Ветмікодерм», зареєстрованого в Україні у 2022 році. Препарат виявився ефективним засобом для лікування дерматологічних захворювань різної етіології у домашніх тварин.

Мета роботи – розробка нового, ефективного та надійного способу одержання 4-((5-(децилтіо)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)метил)морфоліну шляхом оптимального підбору вихідних реагентів та умов одержання кінцевого продукту за участю мікрохвильового випромінювання.

Матеріали та методи. Вихідні реагенти для синтезу були закуплені у Sigma (Aldrich). ІЧ-спектри знімалися на спектрофотометрі Bruker Alpha в області 7500–400 см⁻¹ із використанням методу нанесення рідини на плівку. Газовий хроматограф Agilent 7890В з мас-спектрометричним детектором 5977В. Для ідентифікації компонентів була використана бібліотека мас-спектрів NIST14. Система мікрохвильового синтезу Milestone Flexi Wave. Для визначення температури плавлення використовували відкритий капілярний метод на приладі OptiMelt MPA100.

Результати. Мікрохвильові умови синтезу вихідної сполуки оцінювали за різних умов: час опромінення в режимі потужності (600 і 500 Вт), так і в різному проміжку часу проходження реакції. Цікаво, що при спробі в режимі потужності при будь-якому налаштуванні протягом 5–15 хвилин було виявлено мало продукту реакції. Через 20, 25, 30 хвилин відбирали із реакційного середовища проби і аналізували за допомогою газової хроматографії. Оптимальними умовами для проведення синтезу при мікрохвильовому випромінюванні, а саме потужність 600W та час – 30 хвилин, дозволяють отримати сполуку 4-((5-(децилтіо)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)метил)морфоліну зі значними виходом 97% для промислового виробництва зазначеної субстанції.

Висновки. Нові умови забезпечують підвищення виходу кінцевого продукту при одночасному зниженні енерговитрат на його одержання та підвищенні продуктивності способу, що обумовлює зниження собівартості кінцевого продукту за умови проведення синтезу при мікрохвильовому випромінюванні, а саме потужність 600W та час – 30 хвилин.

Ключові слова: похідні 1,2,4-триазолу, метод синтезу, фізико-хімічні властивості.

Вступ. При цілеспрямованому синтезі нових молекул в їх структури досить часто включають фрагмент 1,2,4-триазолу [1, 2]. Його невеликі розміри, достатня розчинність, висока реакційна здатність та незначна токсичність позитивно впливають на властивості нових сполук, фрагментом яких є 1,2,4-триазол [3, 4]. 1,2,4-Триазол входить до складу структур відомих противірусних (рибавірин), протигрибкових (флуконазол), снодійних (триазолам) препаратів тощо.

Методи синтезу зазначених сполук визначаються не лише природою замісників, але і можливостями реалізації синтезу, як

методу створення комбінаторних «бібліотек», які складаються з невеликих молекул і призначених для швидкого біохімічного скринінгу [5, 6]. Саме широкий спектр біологічної активності обумовлює особливу привабливість сполук, що містять фрагмент 1,2,4-триазолу. За останні роки для пошуку нових ефективних ліків в якості можливих «мішеней» все більше розглядаються інгібітори різних кіназ [7, 8]. Саме похідні 1,2,4-триазолу є дуже перспективними системами в синтезі кіназно-орієнтованих молекул.

Відомо, що 4-((5-(децилтіо)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)-метил)морфолін є

активним фармацевтичним інгредієнтом (АФІ) ветеринарного препарату «Ветмікодерм», зареєстрованого в Україні у 2022 році. Препарат виявився ефективним засобом для лікування дерматологічних захворювань різної етіології у дрібних тварин [9].

Метою дослідження є розробка нового оригінального методу синтезу перспективної сполуки – 4-((5-(децилтіо)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)-метил)морфоліну для потреб промислового виробництва зазначеної субстанції.

Матеріали і методи дослідження.

Загальні положення. Вихідні реагенти для синтезу були закуплені у Sigma (Aldrich). ІЧ-спектри знімалися на спектрофотометрі Bruker Alpha в області 7500-400 см⁻¹ із використанням методу нанесення рідини на плівку. Система мікрохвильового синтезу Milestone Flexi Wave (технічні характеристики: ротор SK-15, максимальний об'єм - 100 мл, мінімальний об'єм - 10 мл, максимальний робочий тиск - 100 бар, максимальна температура - 300°C, максимальна витримка 220°C - 30 хв.). Для визначення температури плавлення використовували відкритий капілярний метод на приладі OptiMelt MPA100 з платиновим датчиком RTD і вимірювали температуру до 400°C з роздільністю 0,1°C. Елементний аналіз синтезованих сполук проводили на універсальному аналізаторі Elementar Vario L cube (CHNS) (еталон – сульфаніламід).

Газова хроматографія (GCMS). Газовий хроматограф Agilent 7890B з мас-спектрометричним детектором 5977B. Хроматографічна колонка DB-5ms довжиною 30 м, з внутрішнім діаметром 250 мкм і товщиною фази 0,25 мкм. Швидкість газу-

носія (гелій) – 1,4 мл/хв. Об'єм інжекції – 0,5 мкл. Поділ потоку – 1:50. Температура блоку введення проб – 180 °C (початкова), 250 °C (кінцева). Температура термостата: програмована – 40 °C (витримка 1 хв.), до 260 °C зі шв. 250/хв (витримка 0,2 хв.). Для ідентифікації компонентів була використана бібліотека мас-спектрів NIST14.

Результати дослідження та їх обговорення. В реактор, споряджений якірною мішалкою, теплообмінною оболонкою для подачі нагрівального та охолоджувального агентів, термopарою та манометрами, завантажують реагенти у стехіометричному співвідношенні: N-метил-2-(2-морфоліноацетил)гідразінокарботіоамід розчинений у водному розчині калій гідроксиду та 1-бромдекан, заповнюючи реактор на 60-75% його об'єму. Реактор герметизують і нагрівають реакційний розчин при інтенсивному перемішуванні до температури 55 – 65°C за допомогою, наприклад, гострої пари, яку подають в теплообмінну оболонку реактора.

Реакцію взаємодії вихідних реагентів ведуть при заявленій температурі при перемішуванні протягом 30-40 хвилин (рис. 1). N-метил-2-(2-морфоліноацетил)гідразінокарботіоамід і 1-бромдекан добре розчинюються у гарячому водному розчині калій гідроксиду та взаємодіють між собою з утворенням 4-((5-децилтіо)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)метил)морфоліну. Процес взаємодії реагентів в лужному середовищі йде більш швидко і повно без втрат кінцевого продукту. Це обумовлює підвищення виходу кінцевого продукту і зниження енерговитрат на його одержання [10].

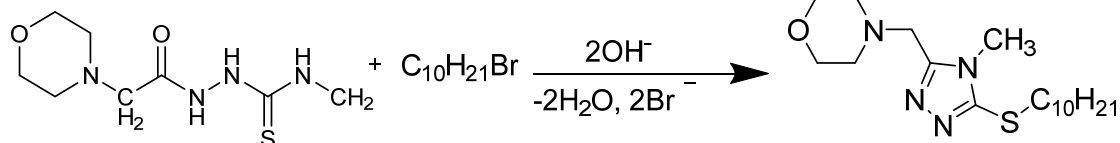


Рисунок. 1. Схема синтезу 4-((5-децилтіо)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)метил)морфоліну

Експериментально встановлено, що оптимальними умовами взаємодії реагентів в герметичному реакторі, заповненому на 60 – 75% його об'єму, є температура нагрівання 55 – 65°C і тривалість процесу нагрівання 30 – 40 хвилин. В цьому разі забезпечується створення оптимальних умов для хімічного перетворення, що сприяє більш повній і

швидкій взаємодії реагентів, внаслідок чого досягається підвищення виходу кінцевого продукту при одночасному зниженні енерговитрат на його одержання та підвищенні продуктивності способу, що обумовлює зниження собівартості кінцевого продукту.

4-((5-Децилтіо)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)метил)морфолін. Вихід 93%.

Кристалічна речовина білого кольору, мало розчинна у воді. $T_{\text{кип.}} = 70-72 \text{ }^{\circ}\text{C}$ (з пропан-2-ола). В ІЧ-спектрі сполуки, що заявляється, наявні смуги поглинання -C=N- групи при 1595 см^{-1} , ножичні смуги при 1473 см^{-1} , що вказують на наявність в структурі молекули метиленових груп, а також відсутні смуги при $2350-2300 \text{ см}^{-1}$, що можуть спричинятися SH- групами.

Вирахувано, %: С - 60,98, Н - 9,67, N-15,80, S-9,04. Знайдено, %: С - 61,20, Н - 9,65, N-15,78, S-9,06.

Зниження тривалості нагрівання реагентів нижче заявленої не забезпечує

достатньо високий вихід кінцевого продукту внаслідок неповної взаємодії вихідних реагентів. Тому для оптимізації даної реакції було запропоновано використовувати засоби мікрохвильового синтезу [11, 12] з використанням системи Milestone Flexi Wave.

Мікрохвильові умови синтезу вихідної сполуки оцінювали за різних умов: час опромінення в режимі потужності (600 і 500 Вт), так і в різному проміжку часу проходження реакції. Отримані дані виходу 4-((5-децилтіо)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)метилморфоліну при різних умовах проведення мікрохвильового синтезу наведені у табл. 1.

Таблиця 1.

Умови проведення мікрохвильового синтезу -((5-децилтіо)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)метилморфоліну

Дослід	Потужність (W)	Час (хв.)	Вихід (%)
1	600	30	97
2	600	25	89
3	600	20	72
4	500	30	88
5	500	25	77
6	500	20	64

Цікаво, що при спробі в режимі потужності при будь-якому налаштуванні протягом 5–15 хвилин було виявлено мало продукту реакції. Через 20, 25, 30 хвилин

відбирали із реакційного середовища проби і аналізували за допомогою газової хроматографії (рис. 2) [13].

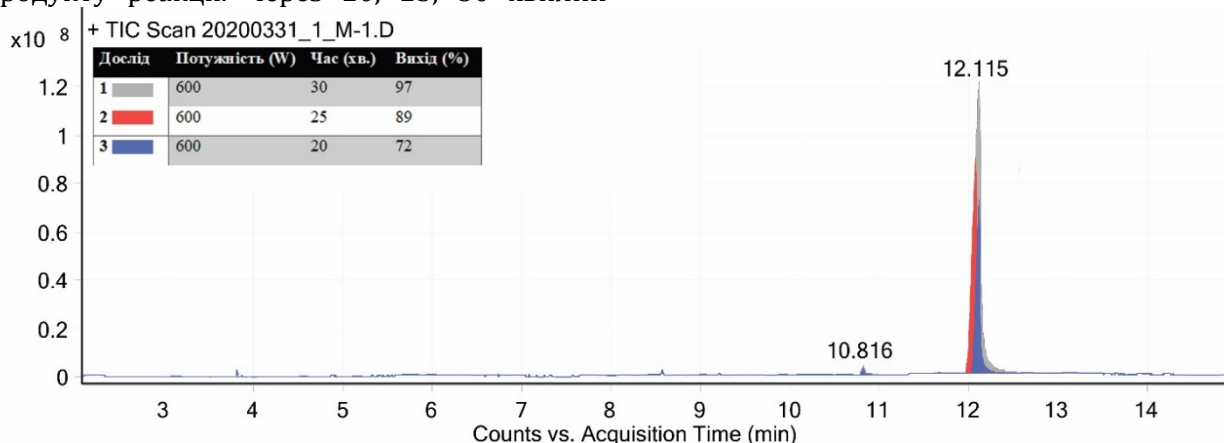


Рисунок 2. Хроматограми 4-((5-децилтіо)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)метилморфоліну при потужності 600W мікрохвильового випромінювання за різних проміжків часу

Оптимальними умовами для проведення синтезу при мікрохвильовому випромінюванні, а саме потужність 600W та час – 30 хвилин, дозволяють отримати сполуку 4-((5-децилтіо)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)метилморфоліну зі значним виходом 97% для промислового виробництва зазначеної субстанції. Нові умови забезпечують підвищення виходу кінцевого продукту при

одночасному зниженні енерговитрат на його одержання та підвищенні продуктивності способу, що обумовлює зниження собівартості кінцевого продукту.

При аналізі мас-спектру 4-((5-децилтіо)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)метилморфоліну [14] (рис. 3) протонований молекулярний іон ледь помітний у спектрі ($m/z = 354$).

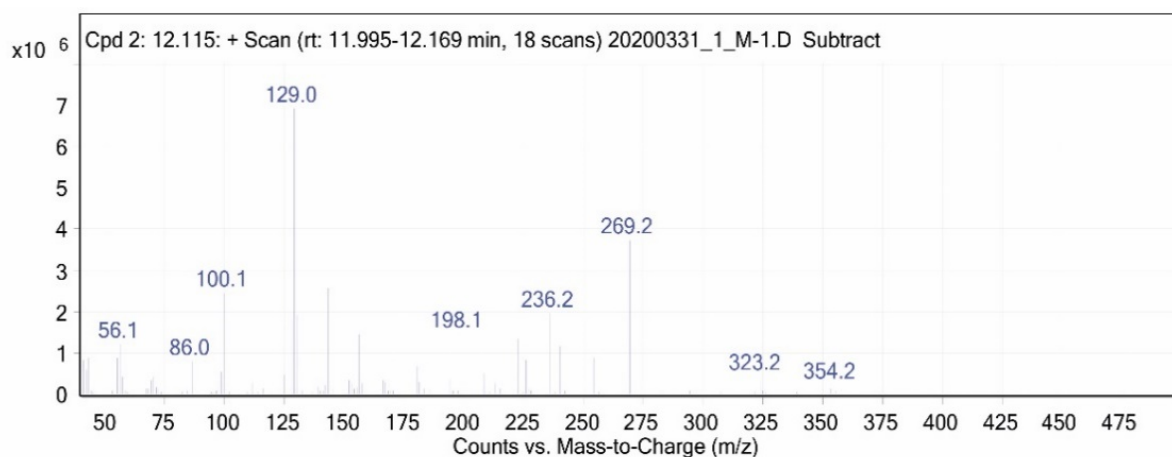


Рис. 3. Мас-спектр (EI, 70 eV) 4-((5-децилтіо)-4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-іл)метил)морфоліну

m/z	Abund
100,1	2455038
124,1	1524870,63
128	1785234,38
129	6921083,5
130	1892060,25
143	2556017,5
156	1461260,75
198,1	1463385,38
212,1	1240309,88
222,2	1331591,75
236,2	1938196,63
269,2	3736168,25

Було виявлено, що молекули 4-((5-децилтіо)-4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-іл)метил)морфоліну фрагментуються до фрагментів алкільних залишків у вигляді радикалів при m/z 143, іони при m/z 129 та m/z 100,1 швидше за все фрагмент $(\text{CH}_3)^+$. Іони m/z 212,1, m/z 222,2, m/z 236,2, m/z 269,2, свідчать про

фрагменти залишків 4-метил-5-(морфолінометил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолу. Ступінь фрагментації 4-((5-децилтіо)-4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-іл)метил)морфоліну також пояснює підвищений RSD для сполуки, оскільки частина вимірюваних мас мала дуже низькі концентрації.

Висновки

Нові умови забезпечують підвищення виходу кінцевого продукту при одночасному зниженні енерговитрат на його одержання та підвищенні продуктивності способу, що обумовлює зниження собівартості кінцевого продукту за умови проведення синтезу при мікрохвильовому випромінюванні, а саме потужність 600W та час – 30 хвилин.

Перспективи подальших досліджень.

Планується продовжити дослідження похідних 1,2,4-триазолу з метою створення ефективних, безпечних, нешкідливих лікарських засобів для потреб ветеринарії.

References

- Karpenko, Y., Hunchak, Y., Gutyj, B., Hunchak, A., Parchenko, M., & Parchenko, V. (2022). Advanced research for physico-chemical properties and parameters of toxicity piperazinium 2-((5-(furan-2-yl)-4-phenyl-4H-1, 2, 4-triazol-3-yl) thio) acetate. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 2(36), 18-25. DOI: <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2022.255848>.
- Khilkovets, A., Karpenko, Y., Bigdan, O., Parchenko, M., & Parchenko, V. (2022). Synthetic and biological aspects of studying the properties of 1, 2, 4-triazole derivatives. *Scientific Journal of Polonia University*, 51(2), 324-331. DOI: <https://doi.org/10.23856/5138>.
- Karpenko, Y., Gulnur, K., Parchenko, V., Burak, T., Parham, T., Omer, F.K. et al. (2023). A biochemistry-oriented drug design: synthesis, anticancer activity, enzymes inhibition, molecular docking studies of novel 1,2,4-triazole derivatives. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*. DOI: 10.1080/07391102.2023.2253906.
- Karpun, Y., Fedotov, S., Khilkovets, A., Karpenko, Y., Parchenko, V., Klochkova, Y. et al. (2023). An in silico investigation of 1,2,4-triazole derivatives as potential antioxidant agents using molecular docking, MD simulations, MM-PBSA free energy calculations and ADME predictions. *Pharmacia*, 70(1), 139-153. Retrieved from: <https://doi.org/10.3897/pharmacia.70.e90783>.
- Bihdan, O.A., & Parchenko, V.V. (2021). Chemical modification and Physicochemical properties of new derivatives 5-(thiophen-3-ylmethyl)-4-R1-1,2,4-triazole-3-thiol. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 14(9), 4621-4629. DOI: 10.52711/0974-360X.2021.00803.
- Karpun, Y. O., Karpenko, Y. V., Parchenko, M. V., & Bihdan, O.A. (2020). Molecular docking and bioavailability of S-alkyl derivatives 5-(3-fluorophenyl)-, 5-(5-bromofuran-2-yl)- and-(((3-(pyridin-4-yl)-1H-1,2,4-triazole-5-yl))thio)methyl)-4-

methyl-4H-1,2,4-triazolein silico methods. *Current Issues in Pharmacy and Medicine: Science and Practice*, 13(1). Retrieved from: <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.1.198122>.

7. Parchenko V.V. (2014). Syntez, fizyko-khimichni ta biolohichni vlastyivosti 5-furylpokhidnykh 1,2,4-triazol-3-tionu [Synthesis, physico-chemical and biological properties of the 1,2,4-triazole-3-thione 5-furilderivatives]: Dis ... Dr. of Pharm. Sciences. Zaporizhzhya, p. 361 [in Ukrainian].

8. Zazharskyi, V., Bigdan, O., Parchenko, V., & Parchenko, M. (2021). Antimicrobial Activity of Some Furans Containing 1,2,4-Triazoles. *Archives of Pharmacy Practice*, 12(2), 60-65.

9. Hunchak, V.M., Martynyshyn, V.P., Gutyj, B.V., Hunchak, A.V., Stefanyshyn, O.M., & Parchenko, V.V. (2020). Impact of 1,2,4-thio-triazole derivative-based liniment on morphological and immunological blood parameters of dogs suffering from dermatomycoses. *Regul. Mech. Biosyst.*, 11(2), 294-298.

10. Parchenko, V.V., Martynyshyn, V.P., & Hunchak, V. M. (2021). Sposib oderzhannya 4-((5-detsyltio-4N-1,2,4-triazolu-3-IL)metyl) morfolinu. Patent Ukrayiny 125007; opubl. 24.02.2021, byul. № 8 [in Ukrainian].

11. Mehdi Kalhor, Sima Samiei, & Seyed Ahmad Mirshokraei (2021). Microwaveassisted one-step rapid synthesis of dicyano imidazoles by HNO₃ as a high efficient promoter. *Green Chemistry Letters and Reviews*, 14(3), 500-508. DOI: 10.1080/17518253.2021.1943005.

12. Lampkowski, J., Maza, J., Verma, S., & Young, D. (2015). Optimization of Solid-Supported Glaser-Hay Reactions in the Microwave. *Molecules*, 20(4), 5276-5285. MDPI AG. Retrieved from: <http://dx.doi.org/10.3390/molecules20045276>.

13. Karpenko, Y.V., Panasenko, T.V., Hencheva, V.I., Karpun, Y.O., & Yarova, M.D. (2020). Research kinetics of the monochloroacetic acid esterification. *Current Issues in Pharmacy and Medicine: Science and Practice*, 13(1). Retrieved from: <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.1.198120>.

14. Martynyshyn, V.P., Hunchak, V.M., Yaroshenko, A.I., Parchenko, V.V., Shcherbyna, R.O., Panacenco, V.V., & Hunchak, A.V. (2019). Chromagraphic Research of Liniment which Active Substance Belongs To New Detivaties of 1,2,4-Triazole. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, RJPBCS, 10(1), 806-811.

OPTIMIZATION OF METHODS OF PREPARATION OF 4-((5-DECYLTHIO)-4-METHYL-4H-1,2,4-TRIAZOL-3-YL)METHYL)MORPHOLINE

I.V. Bushueva¹, M.V. Ogloblina², O.P. Shmatenko³, V.P. Martynyshyn⁴,
V.M. Hunchak⁴, V.V. Parchenko¹

¹Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Zaporizhzhia, Ukraine

²Petro Mohyla Black Sea National University, Mykolaiv, Ukraine

³Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine

⁴Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnology named after S. Z. Gzhitskoho, Lviv, Ukraine

Introduction. In the purposeful synthesis of new molecules, their structures quite often include a 1,2,4-triazole fragment. Its small size, sufficient solubility, high reactivity and low toxicity have a positive effect on the properties of new compounds, the fragment of which is 1,2,4-triazole. 1,2,4-Triazole is part of the structures of well-known antiviral (ribavirin), antifungal (fluconazole), hypnotic (triazolam) drugs, etc. It is known that 4-((5-(decylthio)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-methyl)morpholine is the active pharmaceutical ingredient (API) of the veterinary drug «Vetmikoderm», registered in Ukraine in 2022. The drug proved to be an effective means for the treatment of dermatological diseases of various etiologies in small animals.

The purpose of the work is to develop a new, effective and reliable method of obtaining 4-((5-(decylthio)-4-methyl-4-H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)morpholine, by optimal selection of starting reagents and conditions for obtaining the final product with the participation of microwave radiation.

Materials and methods. The starting reagents for the synthesis were purchased from Sigma (Aldrich). IR spectra were taken on a Bruker Alpha spectrophotometer in the range 7500–400 cm⁻¹ using the liquid-on-film method. Agilent 7890B gas chromatograph with 5977B mass spectrometric detector. The NIST14 mass spectrum library was used to identify the components. Milestone Flexi Wave Microwave Synthesis System. To determine the melting temperature, the open capillary method was used on the OptiMelt MPA100 device.

The results. The microwave conditions of the synthesis of the original compound were evaluated under different conditions: the irradiation time in the power mode (600 and 500 W), as well as in different reaction time intervals. Interestingly, when tried in power mode at any setting for 5–15 minutes, little reaction product was detected. After 20, 25, 30 minutes, samples were taken from the reaction medium and analyzed using gas chromatography. Optimum conditions for synthesis under microwave radiation, namely power 600W and time - 30 minutes, allow to obtain the compound 4-((5-(decylthio)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl) of morpholine with a significant yield of 97% for the industrial production of the specified substance.

Conclusions. the new conditions ensure an increase in the output of the final product while simultaneously reducing energy costs for its production and increasing the productivity of the method, which causes a decrease in the

cost of the final product under the condition of conducting synthesis under microwave radiation, namely, the power of 600W and the time - 30 minutes.

Key words: *1,2,4-triazole derivatives, synthesis method, physicochemical properties.*

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

Бушуєва Інна Володимирівна^{B,C} – доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри управління і економіки фармації та фармацевтичної технології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, м. Запоріжжя, <https://orcid.org/0000-0002-5336-3900>.

Оглобліна Мирослава Володимирівна^{A,D} – кандидат фармацевтичних наук, доцент, доцент кафедри фармації, фармакології, медичної, біоорганічної та біологічної хімії Навчально-наукового медичного інституту Чорноморського національного університету імені Петра Могили, м. Миколаїв, <https://orcid.org/0000-0001-5696-3621>.

Шматенко Олександр Петрович^{C,E} – доктор фармацевтичних наук, професор, начальник кафедри військової фармації Української військово-медичної академії, м. Київ, <https://orcid.org/0000-0002-6145-460X>.

Мартинишин Володимир Петрович^B – доктор філософії кафедри фармакології та токсикології Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького, м. Львів, <https://orcid.org/0000-0001-6429-1722>.

Гунчак Василь Михайлович – доктор ветеринарних наук, професор, член-кореспондент НААН України, завідувач кафедри фармакології та токсикології Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького, м. Львів, <https://orcid.org/0000-0001-9596-2672>.

Парченко Володимир Володимирович^F – доктор фармацевтичних наук, професор кафедри природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, м. Запоріжжя, <https://orcid.org/0000-0002-2283-1695>.

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Information about the authors:

Bushueva Inna Volodymyrivna^{B, C} – Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of the Department of Management and Economics of Pharmacy and Pharmaceutical Technology, Zaporizhia State Medical and Pharmaceutical University, Zaporizhia, <https://orcid.org/0000-0002-5336-3900>.

Ohloblina Myroslava Volodymyrivna^{A, D} – candidate of pharmaceutical sciences, associate professor, Associate Professor of the Department of Pharmacy, Pharmacology, Medical, Bioorganic and Biological Chemistry of the Educational and Scientific Medical Institute of the Black Sea National University named after Peter Mohyla, Mykolaiv, <https://orcid.org/0000-0001-5696-3621>

Shmatenko Oleksandr Petrovych^{C, E} – doctor of pharmaceutical sciences, professor, head of the Department of Military Pharmacy of the Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, <https://orcid.org/0000-0002-6145-460X>

Martynyshyn Volodymyr Petrovych^B – Doctor of Philosophy, Department of Pharmacology and Toxicology, Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnology named after S.Z. Gzhitskoho, Lviv, <https://orcid.org/0000-0001-6429-1722>.

Hunchak Vasyl Mykhailovych – doctor of veterinary sciences, professor, corresponding member of the National Academy of Sciences of Ukraine, head of the department of pharmacology and toxicology of S.Z. Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnology. Gzhitskoho, Lviv, <https://orcid.org/0000-0001-9596-2672>.

Parchenko Volodymyr Volodymyrovych^F – doctor of pharmaceutical sciences, professor of the department of natural sciences for foreign students and toxicological chemistry of the Zaporizhia State Medical and Pharmaceutical University, Zaporizhia, <https://orcid.org/0000-0002-2283-1695>.

A – research concept and design; B – data collection; C – data analysis and interpretation; D – writing an article; E – article editing; F – final approval of the arti

Адреса для листування: вул. Князів Острозьких 45/1, буд.33, м. Київ 01015.

