



Т. В. Ігнатова, ORCID: 0000-0002-7229-6715

Л. В. Висоцька, ORCID: 0000-0002-2587-4754

І. В. Шишкіна, ORCID: 0009-0009-5562-5343

Є. А. Редькіна, ORCID: 0000-0001-9387-2315

ПРИВАТНИЙ ЗАКЛАД ВИЩОЇ ОСВІТИ «МІЖНАРОДНИЙ КЛАСИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ПИЛИПА ОРЛИКА»

IN SILICO АНАЛІЗ ADME-ПАРАМЕТРІВ ПОХІДНИХ 4-R-5-ФЕНЕТИЛ-1,2,4-ТРІАЗОЛ-3-ТІОНІВ

Вступ. Похідні 1,2,4-тріазолу є перспективним класом гетероциклічних сполук із широким спектром біологічної активності. Сучасні підходи до дослідження потенційних активних фармацевтичних інгредієнтів передбачають раннє *in silico* оцінювання їх фармакокінетичних характеристик, що дозволяє прогнозувати придатність сполук до створення лікарських форм.

Мета дослідження – провести *in silico* аналіз ADME-параметрів перспективних похідних 4-R-5-фенетил-1,2,4-тріазол-3-тіонів.

Методи дослідження. Дослідження проведено з використанням бібліосемантичного, аналітичного та порівняльного методів. Прогнозування фармакокінетичних і фізико-хімічних параметрів (LogP, TPSA, LogS, абсорбція в шлунково-кишковому тракті, проникність через біологічні бар'єри, взаємодія з ферментами системи CYP450) здійснювали за допомогою онлайн-платформи SwissADME. Оцінювання відповідності критеріям лікоподібності та синтетичної доступності виконували з позицій сучасної фармацевтичної технології.

Результати й обговорення. Встановлено, що всі досліджувані похідні 4-R-5-фенетил-1,2,4-тріазол-3-тіонів характеризуються сприятливим ADME-профілем, високою прогнозованою абсорбцією в шлунково-кишковому тракті та відповідають основним критеріям лікоподібності. Показано, що сполуки 4–6 мають оптимальний баланс ліпофільності та полярності, тоді як сполуки 2 і 3 вирізняються більш сприятливим прогнозованим метаболічним профілем. На підставі інтегральної оцінки фармакокінетичних і фізико-хімічних характеристик сполуку 6 ідентифіковано як сполуку-лідера, для якої найбільш доцільною є тверда пероральна лікарська форма.

Висновки. Отримані результати підтверджують доцільність використання ADME-параметрів як ефективного інструменту раннього вибору раціональної лікарської форми. ADME-орієнтований підхід забезпечує науково обґрунтовану інтеграцію фармакокінетичних даних у процес фармацевтичного розроблення та створює передумови для подальших технологічних і доклінічних досліджень похідних 4-R-5-фенетил-1,2,4-тріазол-3-тіонів.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: 1,2,4-тріазол; ADME-параметри; активні фармацевтичні інгредієнти; лікарська форма; *in silico* прогнозування; фармацевтична технологія.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ВСТУП. У сучасних умовах розвитку медичної та фармацевтичної науки надзвичайно актуальним залишається пошук нових біологічно активних молекул, здатних стати основою для створення ефективних, безпечних і технологічно перспективних лікарських засобів. Особливе місце серед потенційних фармакофорів посідають гетероциклічні сполуки, зокрема похідні 1,2,4-тріазолу, які характеризуються широким спектром фармакологічної активності та сприятливими фізико-хімічними й токсикологічними властивостями [1–5]. Антимікробна [1; 6–8], протигрибкова [6; 7], гіпоглікемічна [6; 9],

антиоксидантна [2; 6; 10; 11], антипіретична [12; 13], антигіпоксична [6; 14; 15] та протипухлинна [16] дія 1,2,4-тріазольних похідних зумовлює інтерес до цього класу сполук як платформи для розроблення лікарських засобів різного терапевтичного спрямування.

Серед похідних 1,2,4-тріазолу особливу увагу привертають 4-R-5-фенетил-1,2,4-тріазол-3-тіони, для яких у межах попередніх досліджень було виявлено виражені фармакологічні властивості [6]. Разом із тим сучасна концепція фармацевтичної розробки передбачає не лише ідентифікацію біологічно активних молекул, але й раннє оцінювання їх придатності до створення лікарських форм. Саме на початкових етапах

досліджень доцільним є врахування параметрів абсорбції, розподілу, метаболізму та елімінації, які істотно впливають не тільки на ефективність і безпечність майбутнього лікарського засобу, але й на вибір раціонального шляху введення та типу лікарської форми [1–3].

Важливим аспектом сучасної фармацевтичної технології є інтеграція фармакокінетичних і фізико-хімічних характеристик потенційних активних фармацевтичних інгредієнтів у процес прийняття технологічних рішень [2–4]. Оцінення відповідності нових молекул критеріям лікоподібності, прогнозована пероральна біодоступність, водорозчинність і мембранна проникність дозволяють на ранніх етапах обґрунтувати доцільність розроблення тієї чи іншої лікарської форми, що сприяє зменшенню витрат часу і ресурсів на подальших етапах доклінічних досліджень [1–5].

З огляду на все більшу потребу в інноваційних лікарських засобах із прогнозовано сприятливими фармакокінетичними властивостями, що є важливим чинником ефективності та безпечності фармакотерапії різних захворювань, особливої актуальності набуває використання ADME-параметрів (absorption, distribution, metabolism, excretion) не лише як інструменту фармакокінетичного оцінення, а й як основи для вибору раціональної лікарської форми [17]. Такий підхід дозволяє поєднати результати біологічного скринінгу з принципами фармацевтичної технології та забезпечує науково обґрунтований перехід від потенційного активного інгредієнта до лікарського засобу [1–5].

Таким чином, необхідність інтегрованого підходу до аналізу структурно-функціональних особливостей похідних 4-R-5-фенетил-1,2,4-тріазол-3-тіонів, їх фармакологічного потенціалу, прогнозованих ADME-характеристик і технологічних аспектів розроблення лікарських форм визначає доцільність проведення цього дослідження.

Мета дослідження – обґрунтувати вибір раціональної лікарської форми для перспективних похідних 4-R-5-фенетил-1,2,4-тріазол-3-тіонів на основі аналізу їх фізико-хімічних властивостей та прогнозованих ADME-параметрів.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ. Об'єктами дослідження були шість перспективних похідних 4-R-5-фенетил-1,2,4-тріазол-3-тіонів, відібраних за результатами попереднього фармакологічного скринінгу [6]. Прогнозування

фармакокінетичних параметрів та ключових фізико-хімічних показників здійснювали з використанням онлайн-платформи SwissADME [17], яка дозволяє проводити *in silico* оцінювання властивостей потенційних активних фармацевтичних інгредієнтів. Аналіз включав визначення показників ліпофільності (LogP), топологічної полярної поверхні (TPSA), водорозчинності (LogS), прогнозованої абсорбції в шлунково-кишковому тракті, проникності через біологічні мембрани та гематоенцефалічний бар'єр, субстратності щодо P-глікопротеїну, а також можливих взаємодій з основними ізоферментами системи CYP450.

Аналітичний метод застосовано для оцінювання структурних дескрипторів досліджуваних молекул, показників пасивної абсорбції, відповідності сучасним критеріям лікоподібності (правила Ліпінського, Вебера, Еґана та Мюґґе) [17], а також для визначення показника синтетичної доступності, який характеризує складність потенційного масштабування синтезу активних фармацевтичних інгредієнтів.

З метою обґрунтування вибору раціональної лікарської форми результати прогнозованих ADME-параметрів і фізико-хімічних характеристик було проаналізовано з позицій фармацевтичної технології. Порівняльний метод використовували для зіставлення отриманих показників із фармакологічною активністю сполук та для визначення найбільш доцільного шляху введення і типу лікарської форми з урахуванням прогнозованої біодоступності, розчинності та мембранної проникності.

Статистичне оброблення результатів здійснювали з використанням програмних засобів Microsoft Excel 2013 та Statistica for Windows 6.0. Оцінювання проводили із застосуванням стандартних методів варіаційної статистики; достовірність відмінностей визначали за допомогою t-критерію Стьюдента ($p < 0,05$). Систематизація та узагальнення отриманих даних дозволили комплексно схарактеризувати ADME-профіль досліджуваних похідних та обґрунтувати вибір раціональної лікарської форми для їх подальшого фармацевтичного розроблення.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ОБГОВОРЕННЯ. ADME-профіль як передумова фармацевтичного розроблення

На основі результатів *in silico* прогнозування, отриманих за допомогою платформи

SwissADME [17], здійснено комплексний аналіз ADME-профілю шести перспективних похідних 4-R-5-фенетил-1,2,4-тріазол-3-тіонів (рис. 1), відібраних за результатами попереднього фармакологічного скринінгу [6]. Отримані дані дозволили схарактеризувати фармакокінетичні та фізико-хімічні особливості досліджуваних сполук і визначити їх значення для подальшого фармацевтичного розроблення.

Для візуальної оцінки лікоподібності досліджуваних сполук проведено аналіз біодоступнісних радарів, згенерованих за допомогою платформи SwissADME (рис. 2). Радари відображають відповідність сполук оптимальним інтервалам шести ключових молекулярних дескрипторів: ліпофільності (LIPO), молекулярного розміру (SIZE), полярності (POLAR), розчинності (INSOLU), ступеня насиченості (INSATU) та гнучкості (FLEX).

Загалом, аналіз радарних профілів підтверджує варіабельність фізико-хімічних характеристик досліджуваних похідних та їх відповідність основним критеріям лікоподібності, що узгоджується з результатами кількісного ADME-прогнозування.

Установлено, що всі досліджувані похідні відповідають основним критеріям

лікоподібності, не порушують правила Ліпінського, Вебера, Еґана та Мюґґе, а також характеризуються прийнятними значеннями синтетичної доступності. Це свідчить про доцільність їх розгляду як потенційних активних фармацевтичних інгредієнтів і можливість подальшого масштабування синтезу. Прогнозована висока абсорбція в шлунково-кишковому тракті для всіх сполук указує на перспективність їх перорального застосування, що є важливим чинником під час вибору лікарської форми.

Аналіз показників розподілу засвідчив, що сполуки 4–6 мають здатність проникати через гематоенцефалічний бар'єр, що може бути використано в розробленні лікарських засобів із центральною або комбінованою дією. Натомість сполуки 2 та 3 характеризуються відсутністю такої здатності й більш сприятливим прогнозованим метаболічним профілем, що може зменшувати ризики міжлікарських взаємодій. Виявлені відмінності у фармакокінетичних характеристиках дозволяють диференційовано підходити до вибору лікарської форми та напрямів подальшої оптимізації кожної сполуки.

Таким чином, отриманий ADME-профіль досліджуваних похідних не лише підтверджує їх фармакокінетичну придатність, але

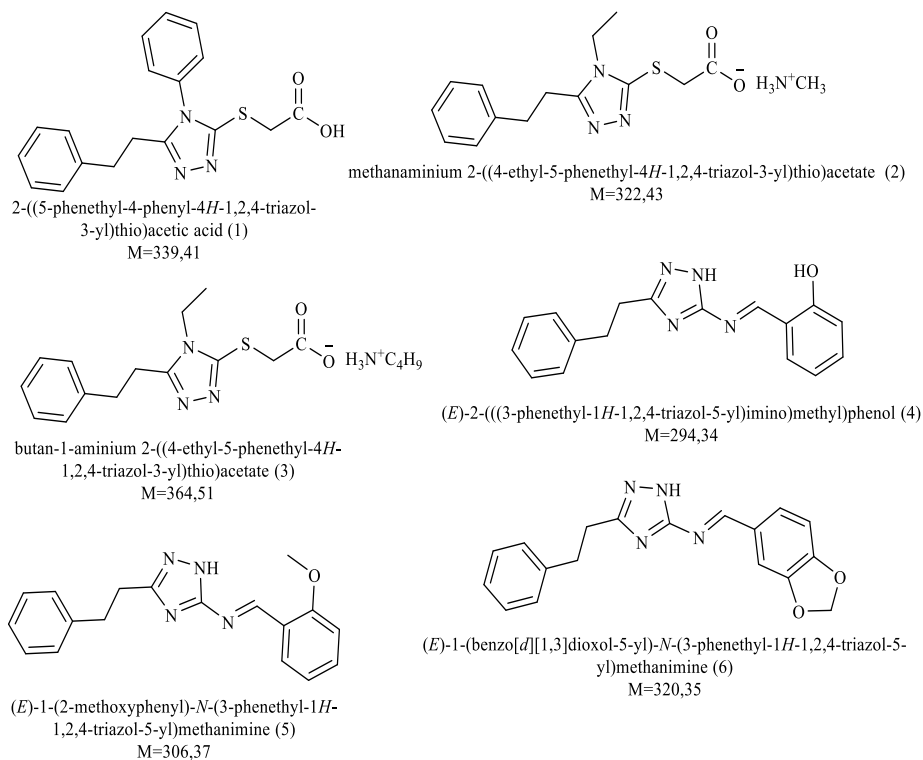
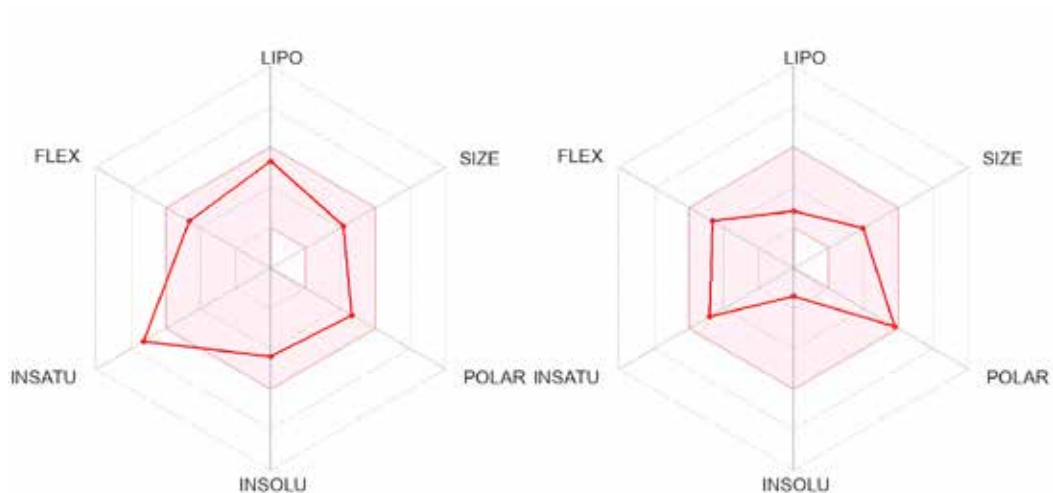
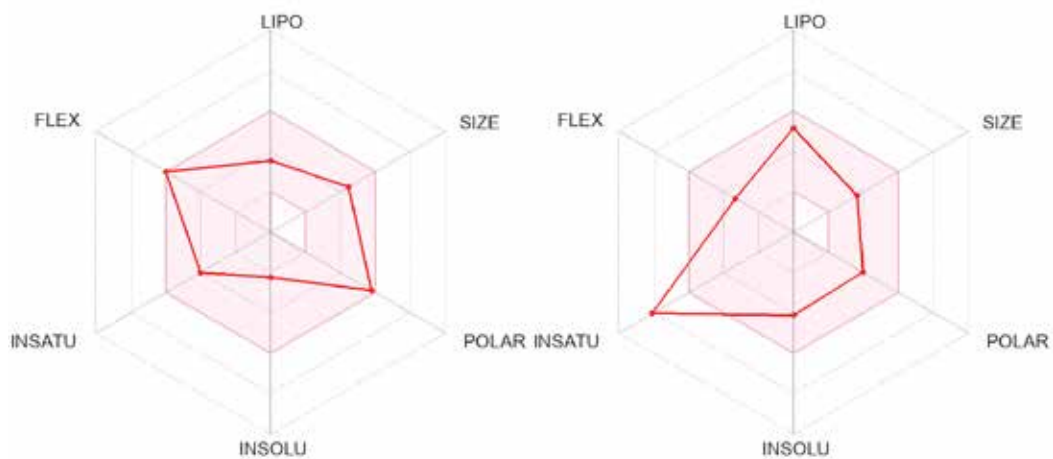


Рис. 1. Структурні формули досліджуваних сполук

Сполука 1; Сполука 2



Сполука 3; Сполука 4



Сполука 5; Сполука 6

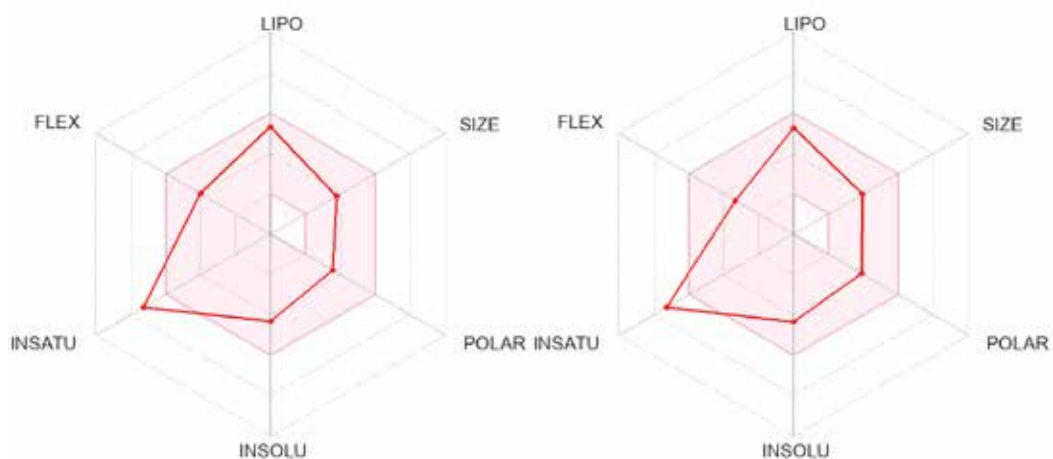


Рис. 2. Біодоступнісні радари досліджуваних похідних 4-R-5-фенетил-1,2,4-тріазол-3-тіонів, згенеровані за допомогою SwissADME

й формує наукове підґрунтя для прийняття технологічних рішень щодо вибору раціональної лікарської форми на ранніх етапах фармацевтичного розроблення.

Вплив ключових ADME-параметрів (LogP, TPSA, LogS) на вибір раціональної лікарської форми

Одними з визначальних чинників у виборі лікарської форми потенційних активних фармацевтичних інгредієнтів є показники ліпофільності, полярності та водорозчинності, які безпосередньо впливають на абсорбцію, біодоступність і технологічні підходи до створення лікарського засобу. У цьому контексті особливу увагу приділяли аналізу значень LogP, топологічної полярної поверхні (TPSA) та показника розчинності (LogS), розрахованих авторами за допомогою *in silico* прогнозування. Кількісні значення зазначених параметрів для досліджуваних сполук наведено в табл. 1.

Прогнозовані значення LogP для досліджуваних сполук знаходяться у межах, характерних для лікоподібних молекул, що забезпечує баланс між мембранною проникністю та розчинністю. Сполуки 4–6 характеризуються помірно підвищеною ліпофільністю, що сприяє їх пасивній дифузії через біологічні мембрани та підтверджує доцільність розроблення пероральних твердих лікарських форм. Водночас нижчі значення LogP у сполук 2 та 3 можуть бути асоційовані з кращою гідрофільністю, що відкриває перспективи для використання альтернативних фармацевтичних підходів, зокрема створення солей або рідких пероральних форм.

Показник TPSA для досліджуваних похідних змінюється в межах, що дозволяють прогнозувати ефективну абсорбцію в шлунково-кишковому тракті. Нижчі значення TPSA,

характерні для сполук 4–6, корелюють із їх здатністю проникати через гематоенцефалічний бар'єр, що є додатковим аргументом на користь перорального шляху введення та застосування твердих лікарських форм. Вищі значення TPSA у сполук 2 та 3 можуть обмежувати проникнення через біологічні бар'єри, однак водночас знижувати ризик небажаної центральної дії.

Аналіз показників водорозчинності (LogS) свідчить про помірно низьку розчинність більшості досліджуваних сполук, що є типовим для гетероциклічних похідних із вираженим ліпофільним складником. Це зумовлює доцільність використання технологічних підходів, спрямованих на підвищення розчинності, зокрема застосування відповідних допоміжних речовин, модифікацію кристалічної структури або створення твердих дисперсій. Разом із тим поєднання прийнятної розчинності з високою прогнозованою абсорбцією підтверджує можливість ефективного використання твердих пероральних лікарських форм.

Узагальнення впливу ключових ADME-параметрів дозволяє зробити висновок, що аналіз LogP, TPSA та LogS є важливим інструментом для науково обґрунтованого вибору раціональної лікарської форми. Отримані результати свідчать про доцільність орієнтації на тверді пероральні лікарські форми як базовий напрям фармацевтичного розроблення досліджуваних похідних 4-R-5-фенетил-1,2,4-тріазол-3-тіонів.

Обґрунтування вибору раціональної лікарської форми для сполуки-лідера (сполука 6)

На підставі комплексного аналізу прогнозованих ADME-параметрів, фізико-хімічних характеристик та результатів попереднього

Таблиця 1 – Результати ADME-прогнозування досліджуваних сполук

Сполука	Молекулярна маса	К-ть акцепторів Н-зв'язків	К-ть донорів Н-зв'язків	TPSA	Log P (середнє)	Log S	Субстрат Р-глікопротеїну	Інгібітор CYP1A2	Інгібітор CYP2C19	Інгібітор CYP2C9	Інгібітор CYP2D6	Інгібітор CYP3A4
1	339,41	4	1	93,31	3,16	-4,39	-	+	+	+	-	-
2	322,43	4	1	123,78	0,35	-1,38	+	-	-	-	-	-
3	364,51	4	1	123,78	1,19	-2,25	+	-	-	-	-	-
4	292,34	4	2	74,16	3,02	-4,11	-	+	+	-	-	-
5	306,36	4	1	63,16	3,41	-4,31	-	+	+	+	+	-
6	320,35	5	1	72,39	3,34	-4,35	-	+	+	+	-	-

фармакологічного скринінгу сполуки 6 ідентифіковано як найбільш перспективного кандидата серед досліджуваних похідних 4-R-5-фенетил-1,2,4-тріазол-3-тіонів для подальшого фармацевтичного розроблення. Вона характеризується оптимальним поєднанням ліпофільності, полярності та водорозчинності, що є визначальним для формування сприятливого фармакокінетичного профілю.

Прогнозована висока абсорбція в шлунково-кишковому тракті свідчить про доцільність перорального шляху введення сполуки 6. Значення LogP перебуває в межах, що забезпечують ефективну мембранну проникність без надмірного зниження розчинності, а показник TPSA не перевищує критичних значень, що підтверджує можливість пасивного транспорту через біологічні мембрани та проникнення через гематоенцефалічний бар'єр. Такий профіль може бути корисним у розробленні лікарських засобів із системною або комбінованою фармакологічною дією.

Водночас прогнозовані значення водорозчинності (LogS) вказують на помірно

низьку розчинність сполуки 6 у водному середовищі, що потребує врахування відповідних технологічних підходів. З позицій фармацевтичної технології це обґрунтовує доцільність розроблення твердої пероральної лікарської форми (таблеток або капсул) із застосуванням допоміжних речовин, здатних покращувати розчинність і швидкість вивільнення активного фармацевтичного інгредієнта.

Таким чином, сукупність прогнозованих ADME-параметрів і фізико-хімічних властивостей дозволяє розглядати тверду пероральну лікарську форму як найбільш раціональний варіант для подальшого фармацевтичного розроблення сполуки 6, що підтверджує її статус сполуки-лідера серед досліджуваних похідних.

Порівняльна характеристика досліджуваних сполук за принципом «ADME-профіль → рекомендована лікарська форма»

Для наочного узагальнення результатів та формування технологічних рекомендацій було здійснено порівняльний аналіз досліджуваних похідних 4-R-5-фенетил-1,2,4-тріазол-3-тіонів

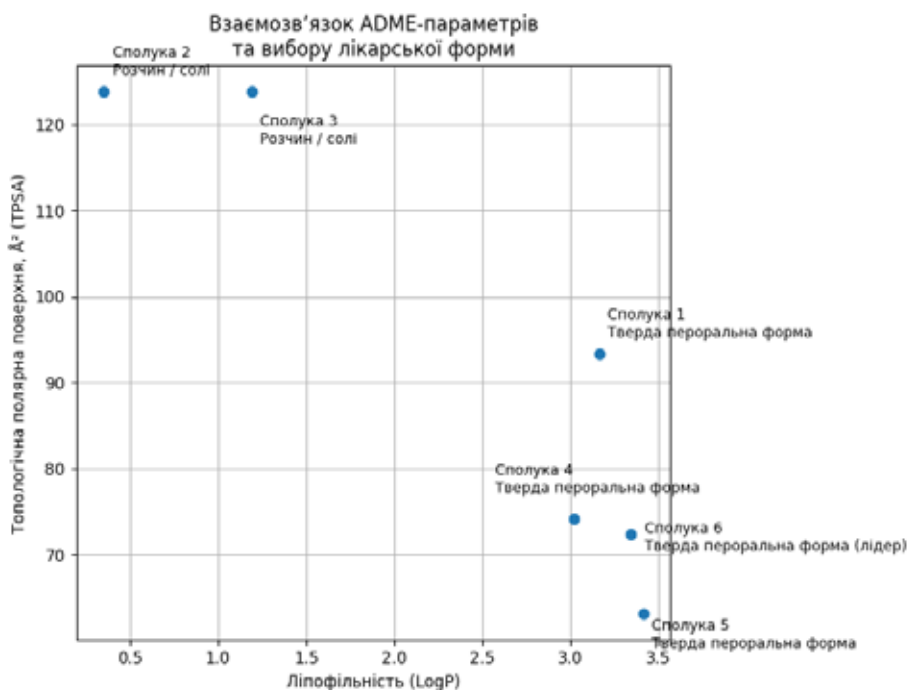


Рис. 3. Взаємозв'язок ADME-параметрів та вибору лікарської форми досліджуваних похідних 4-R-5-фенетил-1,2,4-тріазол-3-тіонів

Примітка: рисунок відображає залежність між показниками ліпофільності (LogP) і топологічної полярної поверхні (TPSA) досліджуваних сполук. На основі інтегральної оцінки зазначених ADME-параметрів для кожної сполуки запропоновано найбільш раціональний тип лікарської форми. Сполуки з оптимальним поєднанням ліпофільності та прогнозовано високою абсорбцією в шлунково-кишковому тракті орієнтовані на тверді пероральні лікарські форми, тоді як для більш гідрофільних молекул доцільним є використання альтернативних лікарських форм (солі або сольватні форми, рідкі пероральні форми (розчини, сиропи)) або спеціальних технологічних рішень (модифіковані системи доставлення, спеціальні допоміжні речовини, інкапсуляція / комплексоутворення).

за ключовими ADME-параметрами з подальшим визначенням доцільного типу лікарської форми. Отримані дані систематизовано у вигляді порівняльного рисунку (рис. 3), який відображає взаємозв'язок між фармакокінетичними характеристиками та технологічними рішеннями.

Отриманий порівняльний аналіз дозволяє не лише візуалізувати взаємозв'язок між ADME-параметрами та рекомендованим типом лікарської форми для окремих сполук, але й сформулювати узагальнений підхід до прийняття фармацевтично-технологічних рішень. З метою концептуалізації цього підходу та демонстрації алгоритму використання ADME-параметрів у процесі фармацевтичного розроблення запропоновано схематичне представлення ADME-орієнтованого підходу до вибору раціональної лікарської форми (рис. 4).

Значення ADME-підходу для фармацевтичної технології

Отримані результати підтверджують, що використання ADME-параметрів на ранніх етапах дослідження потенційних активних фармацевтичних інгредієнтів має важливе значення не лише для прогнозування їх фармакокінетичної поведінки, але й для прийняття обґрунтованих технологічних рішень. Інтеграція даних щодо абсорбції, розподілу, метаболізму та елімінації з фізико-хімічними характеристиками молекул дозволяє раціонально вибирати шлях введення та тип лікарської форми ще до початку експериментального фармацевтичного розроблення.

Застосування ADME-орієнтованого підходу сприяє зменшенню ризиків, пов'язаних із недостатньою біодоступністю або

невідповідністю вибраної лікарської форми властивостям активного інгредієнта. Крім того, такий підхід дозволяє оптимізувати витрати часу і ресурсів, зосередивши подальші дослідження на найбільш перспективних кандидатах і технологічних рішеннях.

Таким чином, ADME-параметри можуть розглядатися як ефективний інструмент фармацевтичної технології, що забезпечує науково обґрунтований перехід від стадії фармакологічного скринінгу до етапу розроблення лікарської форми та підвищує ймовірність успішного створення ефективних і безпечних лікарських засобів.

ВИСНОВКИ 1. На основі результатів *in silico* прогнозування з використанням платформи SwissADME встановлено, що всі досліджувані похідні 4-R-5-фенетил-1,2,4-тріазол-3-тіонів характеризуються сприятливим ADME-профілем, високою прогнозованою абсорбцією в шлунково-кишковому тракті та відповідають основним критеріям лікоподібності, що свідчить про перспективність їх розгляду як потенційних активних фармацевтичних інгредієнтів.

2. Аналіз ключових фізико-хімічних і фармакокінетичних параметрів (LogP, TPSA, LogS, проникність через біологічні мембрани, взаємодія з транспортерами та ферментами метаболізму) показав, що сполуки 4–6 мають оптимальний баланс ліпофільності та полярності, тоді як сполуки 2 і 3 вирізняються більш сприятливим прогнозованим метаболічним профілем.

3. Встановлено, що сукупність ADME-параметрів сполук 4–6 обґрунтовує доцільність орієнтації на тверді пероральні лікарські

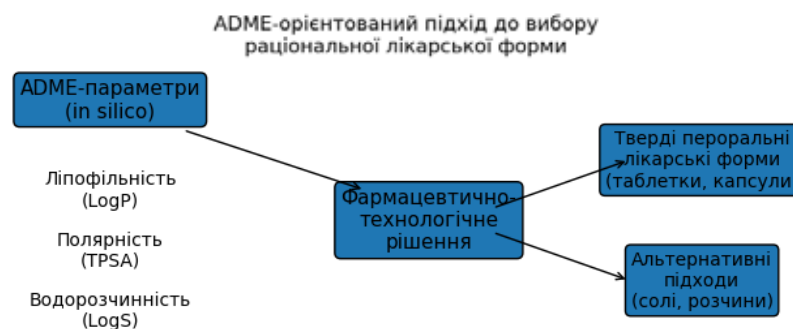


Рис. 4. ADME-орієнтований підхід до вибору раціональної лікарської форми для потенційних активних фармацевтичних інгредієнтів

Примітка: схема ілюструє алгоритм використання прогнозованих ADME-параметрів (ліпофільність – LogP, полярність – TPSA, водорозчинність – LogS), отриманих за допомогою *in silico* методів, для прийняття фармацевтично-технологічного рішення щодо вибору типу лікарської форми. Сукупність оптимальних значень зазначених параметрів обґрунтовує доцільність розроблення твердих пероральних лікарських форм, тоді як відхилення в бік підвищеної гідрофільності зумовлює необхідність альтернативних фармацевтичних підходів.

форми як базовий напрям подальшого фармацевтичного розроблення. Для більш гідрофільних сполук 2 і 3 доцільним є застосування альтернативних фармацевтично-технологічних підходів, спрямованих на оптимізацію їх біофармацевтичних властивостей.

4. За результатами інтегрального оцінювання фармакокінетичних і фізико-хімічних характеристик сполуку 6 ідентифіковано як сполуку-лідера, для якої тверда пероральна лікарська форма є найбільш раціональним варіантом із позицій біодоступності, мембранної проникності та технологічної реалізації.

5. Отримані результати підтверджують доцільність використання ADME-параметрів як ефективного інструменту раннього вибору раціональної лікарської форми та створюють наукове підґрунтя для подальших технологічних і доклінічних досліджень похідних 4-R-5-фенетил-1,2,4-тріазол-3-тіонів.

ВНЕСОК КОЖНОГО З АВТОРІВ: Ігнатова Тетяна Вікторівна – здійснено експериментальне дослідження, аналіз та інтерпретація даних дослідження, обговорення результатів та підготовка оригінального тексту статті; Висоцька Лариса Валеріївна – курація, розроблення концепції та дизайну дослідження; Шишкіна Ірина Володимирівна – написання, редагування та остаточне затвердження статті; Редькіна Євгенія

Анатоліївна – написання, редагування та остаточне затвердження статті.

ІНФОРМАЦІЯ ЩОДО КОНФЛІКТУ ІНТЕРЕСІВ: відсутній.

ІНФОРМАЦІЯ ПРО ФІНАНСУВАННЯ. Автори заявляють про відсутність фінансування для проведення цього дослідження та написання цієї статті.

ІНФОРМАЦІЯ ПРО ДОСТУПНІСТЬ ПЕРВИННИХ ДАНИХ: Первинні дані, що підтверджують результати цього дослідження доступні за обґрунтованим запитом до авторів, з урахуванням вимог конфіденційності та етичних норм.

ІНФОРМАЦІЯ ПРО ВИКОРИСТАННЯ ШТУЧНОГО ІНТЕЛЕКТУ: Автори рукопису засвідчують, що у процесі проведення дослідження та підготовки цього рукопису не використовували жодних інструментів або сервісів генеративного штучного інтелекту для виконання будь-яких завдань, перелічених у Таксономії делегування завдань генеративному штучному інтелекту «GAIDeT» (Generative Artificial Intelligence Delegation Taxonomy, 2025 р.). Усі етапи роботи – від концептуалізації до фінального редагування – виконані без залучення генеративного штучного інтелекту, виключно авторами.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Oderinlo, O. O., Jorjaan, A., Seldon, R., Isaacs, M., Hoppe, H. C., Warner, D. F., Tukulula, M., & Khanye, S. D. (2023). Hydrazone-tethered 5-(pyridin-4-yl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol hybrids: synthesis, characterisation, in silico ADME studies, and in vitro antimycobacterial evaluation and cytotoxicity. *ChemMedChem*, 18 (6): 143–172. DOI: <https://doi.org/10.1002/cmhc.202200572>

2. Karpun, Y., Fedotov, S., Khilkovets, A., Karpenko, Y., Parchenko, V., Klochkova, Y., Bila, Y., Lukina, I., Nahorna, N., & Nahorni, V. (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. DOI: <https://doi.org/10.3897/pharmacia.70.e90783>

3. Jinlian, D., Sen, T., Xueqing, Y. & Zongliang, L. (2022). Synthesis methods of 1.2.3-/ 1.2.4-triazoles. *Frontiers in Chemistry*, 3, 32–56. DOI: <https://doi.org/10.3389/fchem.2022.891484>

4. Dovbnia, D. V., Kaplaushenko, A. H., & Korzhova, A. S. (2021). Synthesis and alkylation of 5-aryl-1,2-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thiones. *Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry*, 19 (2(74)), 53–59. DOI: <https://doi.org/10.24959/ophcj.21.-188135> [in Ukrainian].

5. Kucherenko, L. I., Brytanova, T. S., & Hotsulia, A. S. (2023). Synthesis, molecular docking, and ADME analysis of a series of 4-amino-3,5-dimethyl-1,2,4-triazole derivatives. *Current Issues in Pharmaceutical and Medical Science and Practice*, 42 (2), P. 147–153. DOI: <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2023.2.281039> [in Ukrainian].

6. Ilnatova, T. V. (2021). Synthesis, physicochemical and biological properties of 4-R-5-phenethyl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thiones and their substituted derivatives: dis. PhD: 15.00.02. Zaporizhzhia, 225. [in Ukrainian].

7. Shcherbyna, R., Panasenko, O., Polonets, O., Nedorezaniuk, N., & Duchenko, M. (2021). Synthesis, antimicrobial and antifungal activity of ylidenhydrazides of 2-((4-R-5-R1-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetaldehydes. *J. Fac. Pharm. Ankara*, 45 (3), 504–514. DOI: <https://doi.org/10.33483/jfpau.939418>

8. Gotsulya, A., Zazharskyi, V., Davydenko, P., Kulishenko, O., Parchenko, V., & Brytanova, T. (2022). N'-(2-(5-((Theophylline-7-yl)methyl)-4-ethyl-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetyl)isonicotinohydrazide As Antitubercular Agents. *Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy*, 42 (3), 149–155. DOI: <https://doi.org/10.52794/hujpharm.1011368>

9. Dovbnia, D. V., Kaplaushenko, A. H., & Frolova, Yu. S. (2023). A study of hypoglycemic activity of acids and salts containing 1,2,4-triazole. *Čes. slov. Farm.*,

72, 113–124. Retrieved from: <https://www.prolekare.cz/casopisy/ceska-slovenska-farmacie/2023-3-11/studium-hypoglykemické-aktivity-kyseliny-a-soli-obsahujících-1-2-4-triazol-135087/>

10. Dovbnaya, D. V., Kaplaushenko, A. H., Frolova, Yu. S., & Pruglo, E. S. (2022). Synthesis and antioxidant properties of new (2,4- and 3,4-dimethoxyphenyl)-1,2,4-triazoles. *Pharmacia*, 69 (1), 135–142. DOI: <https://doi.org/10.3897/pharmacia.69.e74107>

11. Shcherbyna, R., Pruhlo, Y., Duchenko, M., Kulagina, M., & Kudria, V. (2022). Evaluation of antioxidant activity of 1,2,4-triazole derivatives with morpholine moiety. *Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy*, № 42 (2), 44–58. DOI: <https://doi.org/10.52794/hujpharm.1033112>

12. Shcherbyna, R., Kalchenko, V., Kulish, S., Salionov, V., Morozova, L., Nedorezaniuk, N., & Mazur, O. (2023). Synthesis, characterization, molecular docking studies of new alkyl derivatives of 5-(2-bromo-4-fluorophenyl)-4-ethyl-4H-1,2,4-triazole-3-thiol. *Czech and Slovak Pharmacy*, 72, 190–200.

13. Fedotov, S. O., Hotsulia, A. S., & Karpenko, Yu. V. (2023). Synthesis and analgesic activity of new pyrazole-

containing derivatives of 1,2,4-triazole-3-thiol. *Current Issues in Pharmaceutical and Medical Science and Practice*, 43 (3), 205–212. DOI: <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2023.3.288364> [in Ukrainian].

14. Ihnatova, T. V., Kaplaushenko, A. H., & Frolova, Yu. S. (2020). Synthesis and study of physicochemical properties of 1,2,4-triazole derivatives containing a phenethyl substituent at position 5. *Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry*, 70 (2), 48–53. DOI: <https://doi.org/10.24959/ophcj.20.175671> [in Ukrainian].

15. Gotsulya, A., Zaika, Y., & Brytanova, T. (2022). Synthesis, properties and biological potential some condensed derivatives 1,2,4-triazole. *J. Fac. Pharm. Ankara*, 46 (2), 308–321. DOI: <https://doi.org/10.33483/jfpau.971602>

16. Abdelrehim, El-sayed M. (2021). Synthesis and screening of new [1,3,4]oxadiazole, [1,2,4]triazole and [1,2,4]triazolo[4,3-b][1,2,4]triazole derivatives as potential antitumor agents on the colon carcinoma cell line (HCT-116). *ACS Omega*, 6, 1687–1696. DOI: <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c05718>

17. SwissADME. Retrieved from: <http://www.swissadme.ch/index.php#>

Адреса для листування: agslmfu@ukr.net

T. V. Ihnatova, L. V. Vysotska, I. V. Shyshkina, Ye. A. Redkina

PRIVATE HIGHER EDUCATION INSTITUTION "PYLYP ORLYK INTERNATIONAL CLASSICAL UNIVERSITY"

IN SILICO ANALYSIS OF ADME PARAMETERS OF 4-R-5-PHENETHYL-1,2,4-TRIAZOLE-3-THIONE DERIVATIVES FOR PREDICTING A RATIONAL DOSAGE FORM

Summary

Introduction. 1,2,4-Triazole derivatives represent a promising class of heterocyclic compounds exhibiting a broad spectrum of biological activity. Modern approaches to the investigation of potential active pharmaceutical ingredients involve early in silico evaluation of their pharmacokinetic characteristics, which allows prediction of the suitability of compounds for dosage form development.

Aim. The aim of the study was to perform an in silico analysis of the ADME parameters of promising 4-R-5-phenethyl-1,2,4-triazole-3-thione derivatives and to assess their significance for predicting a rational dosage form.

Materials and Methods. The study was conducted using bibliosemantic, analytical, and comparative methods. Prediction of pharmacokinetic and physicochemical parameters (LogP, TPSA, LogS, gastrointestinal absorption, permeability through biological barriers, and interaction with CYP450 system enzymes) was performed using the online platform SwissADME. Evaluation of compliance with drug-likeness criteria and synthetic accessibility was carried out in accordance with contemporary pharmaceutical technology principles.

Results and Discussion. All investigated 4-R-5-phenethyl-1,2,4-triazole-3-thione derivatives were found to possess favorable ADME profiles, high predicted gastrointestinal absorption, and compliance with the principal drug-likeness criteria. Compounds 4–6 demonstrated an optimal balance between lipophilicity and polarity, whereas compounds 2 and 3 exhibited a more favorable predicted metabolic profile. Based on an integral assessment of pharmacokinetic and physicochemical characteristics, compound 6 was identified as the lead compound, for which a solid oral dosage form appears to be the most appropriate.

Conclusions. The obtained results confirm the feasibility of using ADME parameters as an effective tool for the early selection of a rational dosage form. The ADME-oriented approach ensures scientifically grounded integration of pharmacokinetic data into the pharmaceutical development process and provides a basis for further technological and preclinical studies of 4-R-5-phenethyl-1,2,4-triazole-3-thione derivatives.

KEY WORDS: 1,2,4-triazole; ADME parameters; active pharmaceutical ingredients; dosage form; in silico prediction; pharmaceutical technology.

Дата першого надходження статті до видання: 25.01.2026

Дата прийняття статті до друку після рецензування: 22.02.2026

Дата публікації (оприлюднення) статті: 28.04.2026