

УДК 541.8: 546.284'161-32:547.82:54-145.1

DOI <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2019.1.9877>

РОЗЧИННІСТЬ 2-, 3-, 4-КАРБОКСИМЕТИЛПІРИДИНІЮ, 2-АМІНО-4,6-ДИГІДРОКСИПІРИМІДИНІЮ ТА ОКТЕНІДИНУ ГЕКСАФТОРОСИЛІКАТІВ

В. О. Гельмбольдт, І. О. Шишкін

Одеський національний медичний університет

vgelmboldt@te.net.ua

Мета роботи. Визначення розчинності 2-, 3-, 4-карбоксиметилпіридинію, 2-аміно-4,6-дигідроксипіримідинію та октенідину гексафторосилікатів як перспективних антикарієсних агентів.

Матеріали і методи. 2-, 3-, 4-карбоксиметилпіридинію, 2-аміно-4,6-дигідроксипіримідинію та октенідину гексафторосилікати були синтезовані за описаними раніше методиками. Визначення розчинності гексафторосилікатів проводили відповідно до рекомендацій ДФУ. Ізотермічні умови експериментів за визначенням розчинності солей забезпечували за допомогою ультратермостату U15.

Результати й обговорення. Визначено розчинність у воді, метанолі, етанолі та диметилсульфоксиді нових потенційних антикарієсних агентів – 2-, 3-, 4-карбоксиметилпіридинію, 2-аміно-4,6-дигідроксипіримідинію та октенідину гексафторосилікатів. Сіль 2-аміно-4,6-дигідроксипіримідинію характеризується низькою розчинністю у всіх використаних розчинниках. Встановлено взаємозв'язок між розчинністю у воді вивчених гексафторосилікатів і характеристиками будови відповідних амонієвих катіонів.

Висновки. Встановлено, що 2-, 3-, 4-карбоксиметилпіридинію гексафторосилікати дуже легкорозчинні у воді, розчинні у ДМСО та малорозчинні у метанолі і етанолі. Сіль октенідину легкорозчинна у метанолі, розчинна у етанолі та дуже малорозчинна у ДМСО. Відповідна сіль 2-аміно-4,6-дигідроксипіримідинію малорозчинна у воді та дуже малорозчинна в органічних розчинниках.

Ключові слова: амонієві гексафторосилікати; розчинність у воді та неводних розчинниках; взаємозв'язок розчинності та будови.

Вступ. Карієс зубів є одним з найбільш поширених хронічних захворювань, а для дитячого віку ця патологія має характер пандемії [1]. На даний час у схемах лікування та профілактики карієсу використовують головним чином фторидні засоби – натрію фторид, натрію монофторфосфат, олова(II) фторид [1]. В останні роки як нові потенційні антикарієсні та гіпосенситивні агенти активно вивчають амонієві гексафторосилікати, у тому числі біологічно активні катіони різної будови [2–5]. Серед амонієвих гексафторосилікатів перспективними об'єктами дослідження є солі піридинію та піримідинію у зв'язку з широким спектром біологічної активності похідних вказаних гетероциклів [6, 7], у тому числі антисептичної як важливого чинника в терапії та профілактики карієсу. Слід зазначити, що найважливішою фізико-хімічною характеристикою ліків є розчинність у воді [8]; оцінка розчинності у воді та органічних розчинниках є обов'язковою. У повідомленні наведено результати визначення розчинності 2-, 3-, 4-карбоксиметилпіридинію, 2-аміно-4,6-дигідроксипіримідинію та октенідину гексафторосилікатів, для яких експериментально встановлено наявність антикарієсної активності [4, 5, 9].

Матеріали і методи. 2-, 3-, 4-карбоксиметилпіридинію, 2-аміно-4,6-дигідроксипіримідинію та октені-

дину гексафторосилікати складу $[n\text{-HO(O)CCH}_2\text{C}_5\text{H}_4\text{NH}]_2\text{SiF}_6$ ($n = 2, 3, 4$, I – III відповідно), $[2\text{-NH}_2\text{-4,6-(OH)}_2\text{C}_4\text{HN}_2\text{H}]_2\text{SiF}_6$ (IV) та $(\text{C}_{36}\text{H}_{62}\text{N}_4)\text{SiF}_6$ (V) синтезовані за описаними раніше методиками [4, 5, 10]. Ізотермічні умови при визначенні розчинності солей ($t = 25 \pm 0.2$ °C) забезпечували за допомогою ультратермостату U-15. Органічні розчинники – метанол, етанол (96 %), диметилсульфоксид (ДМСО) були комерційними реагентами і не піддавалися додатковому очищенню. Визначення розчинності проводили відповідно до рекомендацій [12].

Результати й обговорення. Результати визначення розчинності гексафторосилікатів представлені у таблиці 1. Привертає увагу факт високих значень розчинності у воді солей з ізомерними катіонами 2-, 3-, 4-карбоксиметилпіридинію I – III, а також низька розчинність солі IV у воді та органічних розчинниках (рис. 1).

Зазначенні відмінності в поведінці солей можна пояснити виявленим нами раніше взаємозв'язком між розчинністю у воді гексафторосилікатів з гетероциклічними катіонами, що містять N-атоми піридинового типу та числом сильних та середніх Н-зв'язків (або числом Н-донорів) в структурах солей [12, 13]. Як показано [12, 13], має місце антибатна кореляція

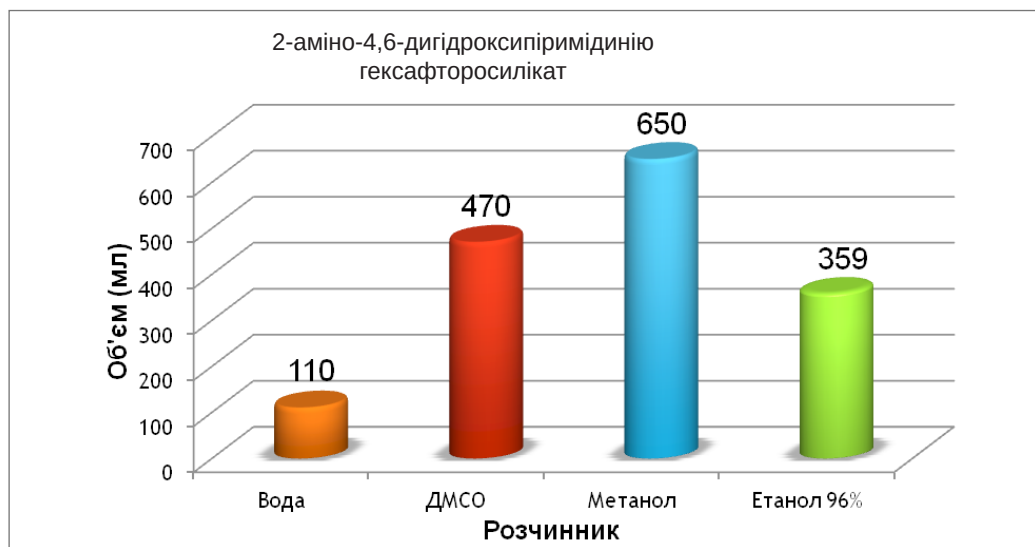


Рис. 1. Розчинність 2-аміно-4,6-дигідроксипіримідинію гексафторосилікату у воді та органічних розчинниках.

між значеннями розчинності солей S (мол. %) та параметром h (табл. 1).

$$h = n/d(D \cdots A)_{av.}$$

де n – число сильних та середніх Н-зв'язків ($D \cdots A \leq 3.2 \text{ \AA}$ [13]), $d(D \cdots A)_{av.}$ – середня відстань донор-акцептор у структурі комплексу. Збільшення значення h

враховує міцнісні характеристики стабілізуючих комплекси Н-зв'язків, супроводжується експоненціальним зменшенням розчинності відповідних солей. Графічний взаємозв'язок значень S і h , включно дані для I – III [4], IV та родинних солей з гетероциклічними катіонами (табл. 2), представлено на рисунку 2.

Таблиця 1. Розчинність гексафторосилікатів у воді, метанолі, етанолі, диметилсульфоксиді

Сполука	Розчинник	Данні щодо розчинності 100 мг порошку субстанції / об'єм розчинника, мл	Розчинність, вимоги [13]
I	Вода	Розчинилися у 0,6 мл розчинника	Дуже легко розчинний
	Метанол	Розчинилися у 110 мл розчинника	Мало розчинний
	Етанол 96 %	Розчинилися у 185 мл розчинника	Мало розчинний
	ДМСО	Розчинилися у 11,5 мл розчинника	Розчинний
II	Вода	Розчинилися у 0,4 мл розчинника	Дуже легко розчинний
	Метанол	Розчинилися у 136 мл розчинника	Мало розчинний
	Етанол 96 %	Розчинилися у 151 мл розчинника	Мало розчинний
	ДМСО	Розчинилися у 13 мл розчинника	Розчинний
III	Вода	Розчинилися у 0,7 мл розчинника	Дуже легко розчинний
	Метанол	Розчинилися у 216 мл розчинника	Мало розчинний
	Етанол 96 %	Розчинилися у 197 мл розчинника	Мало розчинний
	ДМСО	Розчинилися у 14 мл розчинника	Розчинний
IV*	Вода	Розчинилися у 110 мл розчинника	Мало розчинний
	Метанол	Розчинилися у 650 мл розчинника	Дуже мало розчинний
	Етанол 96 %	Розчинилися у 359 мл розчинника	Дуже мало розчинний
	ДМСО	Розчинилися у 470 мл розчинника	Дуже мало розчинний
V	Вода	Розчинилися у 76 мл розчинника	Мало розчинний
	Метанол	Розчинилися у 1 мл розчинника	Дуже легко розчинний
	Етанол 96 %	Розчинилися у 3,5 мл розчинника	Розчинний
	ДМСО	Розчинилися у 392 мл розчинника	Дуже мало розчинний

Примітка: * – у разі малорозчинного IV використовували 50 мг субстанції.

Таблиця 2. Розчинність гексафторосилікатів у воді (мол. %) та значення h

Комплекс	Розчинність, мол. %, 25 °C	h , Å ⁻¹
[2-HO(O)CCH ₂ C ₅ H ₄ NH] ₂ SiF ₆ (I)	0,82 [4]	1,06
[3-HO(O)CCH ₂ C ₅ H ₄ NH] ₂ SiF ₆ (II)	1,02 [4]	0,74
[4-HO(O)CCH ₂ C ₅ H ₄ NH] ₂ SiF ₆ (III)	0,58 [4]	1,33
(2-CH ₃ C ₅ H ₃ NH) ₂ SiF ₆	11,60 [12]	0,71
[2,6-(CH ₃) ₂ C ₅ H ₃ NH] ₂ SiF ₆	9,90 [14]	0,72
[2-HO(O)CC ₅ H ₄ NH] ₂ SiF ₆	5,33 [12]	0,76
[3-HO(O)CC ₅ H ₄ NH] ₂ SiF ₆	3,33 [12]	1,09
[4-HO(O)CC ₅ H ₄ NH] ₂ SiF ₆	0,80 [12]	1,08
(2-H ₂ NC ₅ H ₄ NH) ₂ SiF ₆	5,60 [12]	1,38
[2,6-(H ₂ N) ₂ C ₅ H ₃ NH] ₂ SiF ₆	0,06 [12]	2,35
(2-Br-6-CH ₃ C ₅ H ₃ NH) ₂ SiF ₆ ·H ₂ O	2,01 [14]	1,42
[2,6-(HOCH ₂) ₂ C ₅ H ₃ NH] ₂ SiF ₆	2,52 [14]	1,04
[5-OH-6-CH ₃ -3,4-(HOCH ₂) ₂ C ₅ HNH] ₂ SiF ₆	0,89 [14]	1,68
[2-NH ₂ -4,6-(OH) ₂ C ₄ HN ₂ H] ₂ SiF ₆ (IV)	0,002*	3,0
(C ₂ H ₆ N ₅) ₂ SiF ₆ **	0,28 [15]	1,78

Примітка: * – дані дослідження; ** – (C₂H₆N₅)⁺ – 3,5-діаміно-1,2,4-триазолій катіон.

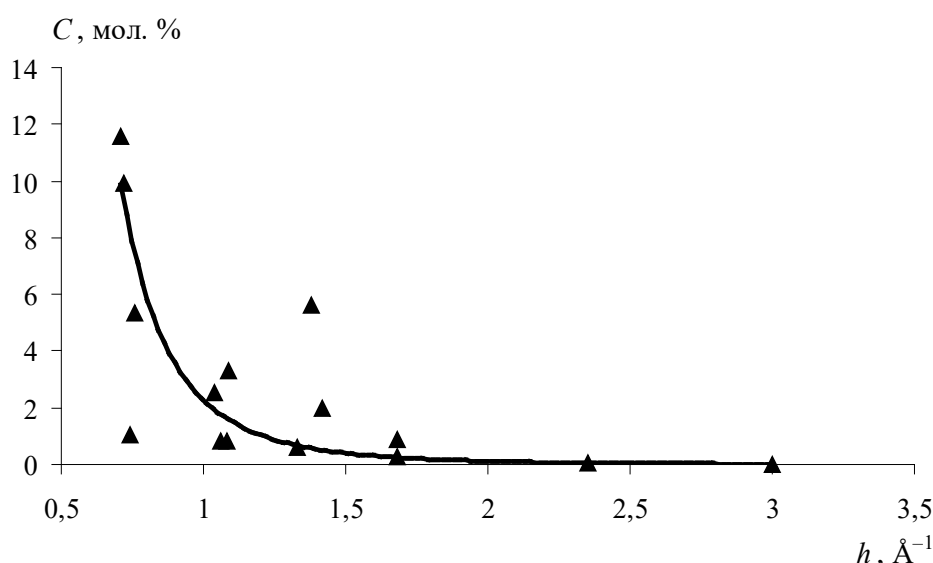


Рис. 2. Взаємозв'язок значень розчинності солей C та параметру h .

Дані таблиці 2 підтверджують що для комплексу IV аномально низьке, на перший погляд, значення розчинності цілком прогнозовано, оскільки саме ця сполука максимально стабілізована ефектами Н-зв'язків. У структурі IV реалізуються 8 Н-зв'язків типу NH...F, NH...O та контакт CH...F ($D \cdots A \leq 3.2$ Å) [5], що забезпечує максимальне значення параметру h .

У свою чергу, істотні відмінності в розчинності солей I – III та V у воді можна віднести за рахунок зміни ліпофільно-гідрофільного балансу для

відповідних амонієвих катіонів: домінування ліпофільної складової в структурі дікатіону октенідину (C₃₆H₆₂N₄)²⁺ (рис. 3; 24 ліпофільних фрагментів (ЛФ) – групи –CH₃, =CH₂, ≡CH, 4 гідрофільних фрагментів (ГФ) – групи =NH, =N⁺–, співвідношення ЛФ : ГФ = 6) і помітно більш збалансоване співвідношення ЛФ/ГФ ізомерних катіонів [2-, 3-, 4-НО(О)CCH₂C₅H₄NH]⁺ (кожний з катіонів містить 5 ЛФ – групи =CH₂, ≡CH, 2 ГФ – групи NH⁺, –COOH, співвідношення ЛФ : ГФ = 5/2).

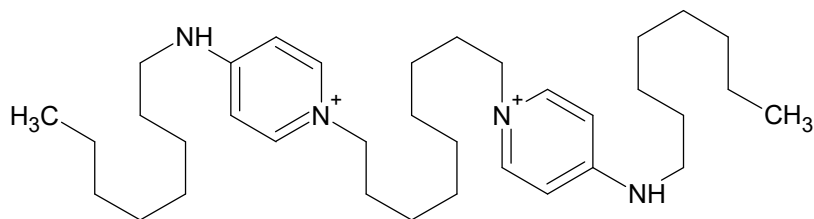


Рис. 3. Будова дикатіону $(C_{36}H_{62}N_4)^{2+}$.

Висновки. Вивчено розчинність 2-, 3-, 4-карбоксиметилпіридинію, 2-аміно-4,6-дигідроксипіримідинію та октенидину гексафторосилікатів у розчинниках різної природи. Встановлено, що солі 2-, 3-, 4-карбоксиметилпіридинію дуже легко розчинні у воді, розчинні в ДМСО та малорозчинні в метанолі та етанолі. Сіль октенидину легко розчинна в мета-

нолі, розчинна в етанолі та дуже малорозчинна в ДМСО. Сіль 2-аміно-4,6-дигідроксипіримідинію малорозчинна у воді та дуже малорозчинна в органічних розчинниках.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.

РАСТВОРИМОСТЬ 2-, 3-, 4-КАРБОКСИМЕТИЛПИРИДИНИЯ, 2-АМИНО-4,6-ДИГИДРОКСИПИРИМИДИНИЯ И ОКТЕНИДИНА ГЕКСАФТОРОСИЛИКАТОВ

В. О. Гельмбольдт, И. О. Шишкин

Одесский национальный медицинский университет
vgelmboldt@te.net.ua

Цель работы. Определение растворимости 2-, 3-, 4-карбоксиметилпиридиния, 2-амино-4,6-дигидроксипиридиния и октенидина гексафторосиликатов как перспективных антикариесных агентов.

Материалы и методы. 2-, 3-, 4-карбоксиметилпиридиния, 2-амино-4,6-дигидроксипиридиния и октенидина гексафторосиликаты были синтезированы по описанным ранее методикам. Определение растворимости гексафторосиликатов проводили в соответствии с рекомендациями ГФУ. Изотермические условия экспериментов по определению растворимости солей обеспечивали с использованием ультратермостата U15.

Результаты и обсуждение. Определена растворимость в воде, метаноле, этаноле и диметилсульфоксиде новых потенциальных антикариесных агентов – 2-, 3-, 4-карбоксиметилпиридиния, 2-амино-4,6-дигидроксипиридиния и октенидина гексафторосиликатов. Соль 2-амино-4,6-дигидроксипиридиния характеризуется крайне низкой растворимостью во всех использованных растворителях. Отмечена взаимосвязь между растворимостью в воде изученных гексафторосиликатов и характеристиками строения соответствующих аммониевых катионов.

Выводы. Установлено, что 2-, 3-, 4-карбоксиметилпиридиния гексафторосиликаты очень легко растворимые в воде, растворимые в ДМСО и мало растворимые в метаноле и этаноле. Соль октенидина легко растворимая в метаноле, растворимая в этаноле и очень мало растворимая в ДМСО. Соответствующая соль 2-амино-4,6-дигидроксипиридиния малорастворимая в воде и очень малорастворимая в органических растворителях.

Ключевые слова: аммониевые гексафторосиликаты; растворимость в воде и неводных растворителях; взаимосвязь растворимости и строения.

SOLUBILITY OF 2-, 3-, 4-CARBOXYMETHYLPYRIDINIUM, 2-AMINO-4,6-DIHYDROXYPYRIDINIUM AND OCTENIDINE HEXAFLUOROSYLICATES

V. O. Gelmboldt, I. O. Shyshkin

Odesa National Medical University
vgelmboldt@te.net.ua

The aim of the work. Determination of the solubility of 2-, 3-, 4-carboxymethylpyridinium, 2-amino-4,6-dihydroxypyridinium and octenidine hexafluorosilicates as promising anti-caries agents.

Materials and Methods. 2-, 3-, 4-carboxymethylpyridinium, 2-amino-4,6-dihydroxypyridinium and octenidine hexafluorosilicates were synthesized according to the previously described procedures. The determination of the solubility

of hexafluorosilicates was carried out in accordance with the recommendations of the State Pharmacopeia of Ukraine. Isothermal conditions of experiments to determine the solubility of salts provided by ultrathermostat U15.

Results and Discussion. The solubility in water, methanol, ethanol and dimethyl sulfoxide of new potential anti-caries agents – 2-, 3-, 4-carboxymethylpyridinium, 2-amino-4,6-dihydropyrimidinium and octenidine hexafluorosilicates was determined. The 2-amino-4,6-dihydropyrimidinium salt is characterized by extremely low solubility in all used solvents. The interrelation between the solubility in water of the studied hexafluorosilicates and the structural characteristics of the corresponding ammonium cations is noted.

Conclusions. It was established, that 2-, 3-, 4-carboxymethylpyridinium hexafluorosilicates are very soluble in water, soluble in DMSO and sparingly soluble in methanol and ethanol. Octenidine salt is freely soluble in methanol, soluble in ethanol and slightly soluble in DMSO. The corresponding 2-amino-4,6-dihydropyrimidine salt is sparingly soluble in water and slightly soluble in organic solvents.

Key words: ammonium hexafluorosilicates; solubility in water and non-aqueous solvents; solubility–structure relationship.

Список літератури

1. Dental caries / N. B. Pitts, D. T. Zero, P. D. Marsh [et al.] // *Nature Reviews. Disease Primers.* – 2017. – Vol. 3, No. 17030. – P. 1–16.
2. Comparative morphology of dentinal tubules occlusion at the use of different desensitizing agents in experiment / N. A. Brsikyan, L. H. Andriasyan, G. R. Badalyan [et al.] // *New Armenian Med. J.* – 2012. – Vol. 6, No. 4. – P. 52–55.
3. Кариеспрофилактические и пародонтопротекторные свойства гелей, содержащих гексафторосиликаты пиридинкарбоновых кислот / В. Ю. Анисимов, И. О. Шишкин, В. О. Гельмбольдт, А. П. Левицкий // *Вестник фармации.* – 2017. – № 4(78). – С. 75–83.
4. Synthesis, crystal structures, properties and caries prevention efficiency of 2-, 3-, 4-carboxymethylpyridinium hexafluorosilicates / V. O. Gelmboldt, V. Yu. Anisimov, I. O. Shyshkin [et al.] // *J. Fluorine Chem.* – 2018. – Vol. 205, No.1. – P. 15–21.
5. Синтез, строение и кариеспротекторная активность гексафторосиликата 2-амино-4,6-дигидроксипиримидиния / В. О. Гельмбольдт, В. Ю. Анисимов, И. О. Шишкин [и др.] // *Хим.-фарм. журн.* – 2018. – Т. 52, № 7. – С. 17–21.
6. A review on the medicinal importance of pyridine derivatives / Ataf Ali Altaf, Adnan Shahzad, Zarif Gul [et al.] // *J. Drug Des. Med. Chem.* – 2015. – Vol. 1, No. 1. – P. 1–11.
7. Therapeutic potential of heterocyclic pyrimidine scaffolds / Sanjiv Kumar, Balasubramanian Narasimhan // *Chem. Centr. J.* – 2018. – Vol. 12. – P. 38. Mode access : <https://doi.org/10.1186/s13065-018-0406-5>
8. Jouyban Abolghasem. Handbook of solubility data for pharmaceuticals / Abolghasem Jouyban. – Boca Raton: CRS Press, 2010. – 538 p.
9. Біологічна активність октенідину гексафторосилікату – нового карієспрофілактичного і антибактеріального агента / І. О. Шишкін, В. Ю. Анісімов, А. П. Левицький, В. О. Гельмбольдт // *Ліки-людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів* : мат. II Міжнар. наук.-практ. конф. (28–29 березня 2018 р.) / у 2-х т. – Х. : НФаУ, 2018. – Т. 2. – С. 330.
10. Гельмбольдт В. О. Синтез октенідину гексафторосилікату – нового потенційного карієспрофілактичного і антибактеріального агента / В. О. Гельмбольдт, В. Ю. Анісімов, І. О. Шишкін // *Фармацевт. часоп.* – 2017. – № 3. – С. 13–16.
11. Державна фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 1-е вид., 4 допов. – Х. : Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2011. – 540 с.
12. Hexafluorosilicates of bis(aminopyridinium). The relationship between H-bonding system and solubility of salts / V. O. Gelmboldt, Ed. V. Ganin, M. S. Fonary [et al.] // *J. Fluor. Chem.* – 2009. – Vol. 130, No. 4. – P. 428–433.
13. Gelmboldt V. O. Effects of hydrogen bonds and the solubility of onium hexafluorosilicates / V. O. Gelmboldt // *Russ. J. Inorg. Chem.* – 2012. – Vol. 57, No. 2. – P. 287–291.
14. Preparation, structure and properties of pyridinium/bipyridinium hexafluorosilicates / V. O. Gelmboldt, Ed. V. Ganin, M. M. Botoshansky [et al.] // *J. Fluorine Chem.* – 2014. – Vol. 160, No. 4. – P. 57–63.
15. Synthesis, crystal structure, IR-spectral data and some properties of 3,5-diamino-1,2,4-triazolium tetrafluoroborate and hexafluorosilicate / E. A. Goreschnik, V. O. Gelmboldt, L. V. Koroeva, Ed. V. Ganin // *J. Fluorine Chem.* – 2011. – Vol. 132, No. 2. – P. 138–142.

References

1. Pitts NB, Zero DT, Marsh PhD, Ekstrand K, Weintraub JA, Ramos-Gomez F, Tagami J et al. Dental caries. *Nature Review Disease Primers.* 2017;17030(3): 1-16.
2. Brsikyan NA, Andriasyan LH, Badalyan GR, Harutyunyan AV, Petrosyan AM, Ghazaryan VV. Comparative morphology of dentinal tubules occlusion at the use of different desensitizing agents in experiment. *The New Armenian Medical Journal.* 2012;6(4): 52-5.
3. Anisimov VYu, Shyshkin IO, Gelmboldt VO. [Caries prophylactic and periodontal protective properties of gels containing pyridinecarboxylic acid hexafluorosilicates]. *Visnyk Farmatsii.* 2017;4(78): 75-83. Ukrainian.
4. Gelmboldt VO, Anisimov VYu, Shyshkin IO, Fonari MS, Kravtsov VCh. Synthesis, crystal structures, properties and caries prevention efficiency of 2-, 3-, 4-carboxymethylpyridinium hexafluorosilicates. *J Fluorine Chem.* 2018;205(1): 15-21.

5. Gelmboldt VO, Anisimov VYu, Shyshkin IO, Fonari MS, Kravtsov VCh. Synthesis, structure and anti-caries activity of 2-amino-4,6-dihydropyrimidinium hexafluorosilicate. *J Chem-Pharm.* 2018;7(52): 17-21.
6. Ataf Ali Altaf, Adnan Shahzad, Zarif Gul Nasir Rasool, Amin Badshah, Bhajan Lal, Ezzat Khan. A review on the medicinal importance of pyridine derivatives *J Drug Des Med Chem.* 2015;1(1): 1-11.
7. Sanjiv Kumar, Balasubramanian Narasimhan. Therapeutic potential of heterocyclic pyrimidine scaffolds. *Chem Centr J.* 2018;38(12). Available from: <https://doi.org/10.1186/s13065-018-0406-5>
8. Jouyban Abolghasem, Abolghasem Jouyban. Handbook of solubility data for pharmaceuticals. Boca Raton: CRS Press. 2010.
9. Shyshkin IO, Anisimov VYu, Levytskyi AP, Gelmboldt VO. Biological activity of octenidine hexafluorosilicate – a new caries prophylactic and antibacterial agent. Modern problems of pharmacotherapy and prescribing medication: Scientific and Practical Conference with International Participation, 2018 Mar 28-9; Kharkiv: National Pharmaceutical University; 2018. p. 330. Ukrainian.
10. Gelmboldt VO, Anisimov VYu, Shyshkin IO. Synthesis of octenidine hexafluorosilicate as new potential caries preventive and antibacterial agent. *Farmats chasop.* 2017;3: 13-6. Ukrainian.
11. The State Pharmacopoeia of Ukraine. [Державна фармакопея України] Kharkiv: Ukrainian Scientific Pharmacopoeia Center of Quality of Medicinal Products. Ukrainian.
12. Gelmboldt VO, Ganin EdV, Fonary MS, Koroeva LV, Ivanov YuEd, Botoshansky M. Hexafluorosilicates of bis(aminopyridinium). The relationship between H-bonding system and solubility of salts. *J Fluor Chem.* 2009;4(130): 428-33.
13. Gelmboldt VO. Effects of hydrogen bonds and the solubility of onium hexafluorosilicates. *Russ J Inorg Chem.* 2012;2(57): 287-91.
14. Gelmboldt VO, Ganin EV, Botoshansky MM., Anisimov VYu, Prodan OV, Kravstov VCh. Preparation, structure and properties of pyridinium/bipyridinium hexafluorosilicates. *J Fluorine Chem.* 2014;160(4): 57-63.
15. Goresnik EA, Gelmboldt VO, Koroeva LV, Ganin EdV. Synthesis, crystal structure, IR-spectral data and some properties of 3,5-diamino-1,2,4-triazolium tetrafluoroborate and hexafluorosilicate. *J Fluorine Chem.* 2011;2(132): 138-42.

Надійшла до редакції / Received: 04.01.2019

Після доопрацювання / Revised: 17.01.2019

Прийнято до друку / Accepted: 19.02.2019

Відомості про авторів:

Гельмбольдт В.О. – д-р. хім. н., проф., завідувач кафедри фармацевтичної хімії, Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна. E-mail: vgelmboldt@te.net.ua, ORCID 0000-0001-8492-964X

Шишкін І.О. – аспірант кафедри фармацевтичної хімії, Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна. E-mail: shishkinivan94@mail.ru, ORCID 0000-0002-5662-6374

Information about authors:

Gelmboldt V.O. – DS (Chemistry), Professor, Chief of Pharmaceutical Chemistry Department, Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine. E-mail: vgelmboldt@te.net.ua, ORCID 0000-0001-8492-964X

Shyshkin I.O. – PhD student, Department of Pharmaceutical Chemistry, Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine. E-mail: shishkinivan94@mail.ru, ORCID 0000-0002-5662-6374