

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я  
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
імені О.О. БОГОМОЛЬЦЯ**

**ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ  
КАФЕДРА АНАЛІТИЧНОЇ, ФІЗИЧНОЇ ТА КОЛОЇДНОЇ ХІМІЇ**

**ВИПУСКНА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА**

**на тему «QSAR ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕЧІНКОВОГО  
МЕТАБОЛІЧНОГО КЛІРЕНСУ ОРГАНІЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ  
РЕЧОВИН»**

Виконав: здобувач вищої освіти 5 курсу  
групи 10805  
напряму підготовки 22 «Охорона здоров'я»  
спеціальності 226 «Фармація, промислова  
фармація»  
освітньої програми «Фармація»  
Пустільнік Володимир Сергійович

Керівник: кандидат хімічних наук, доцент  
Пушкарьова Я.М.

Рецензент: кандидат медичних наук, доцент  
Половинка В.О.

КИЇВ-2025

## ЗМІСТ

|                                                                          |    |
|--------------------------------------------------------------------------|----|
| ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ .....                                          | 3  |
| ВСТУП .....                                                              | 4  |
| ОСНОВНА ЧАСТИНА.....                                                     | 7  |
| 1. ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД .....                                              | 7  |
| 1.1. Важливість печінкового метаболічного кліренсу для фармації .....    | 7  |
| 1.2. Експериментальне визначення печінкового метаболічного кліренсу..... | 8  |
| 1.3. Комп'ютерні методи прогнозування печінкового кліренсу .....         | 11 |
| Висновки до розділу 1 .....                                              | 12 |
| 2. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА .....                                        | 14 |
| 2.1. Створення бази даних для моделювання.....                           | 14 |
| 2.2. Оцінка інформативності дескрипторів .....                           | 21 |
| 2.3. Розробка ефективної QSAR моделі.....                                | 24 |
| Висновки до розділу 2 .....                                              | 35 |
| ВИСНОВКИ.....                                                            | 36 |
| СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ.....                                                   | 37 |
| ДОДАТОК.....                                                             | 40 |
| SUMMARY .....                                                            | 41 |

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

|                                      |                                                               |
|--------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| QSAR                                 | Quantitative Structure-Activity Relationship                  |
| CL <sub>h</sub>                      | печінковий метаболічний кліренс (hepatic metabolic clearance) |
| MW                                   | молекулярна маса                                              |
| HBD                                  | кількість донорів водневих зв'язків                           |
| HBA                                  | кількість акцепторів водневих зв'язків                        |
| RotB                                 | кількість обертових зв'язків                                  |
| PSA                                  | площа полярної поверхні                                       |
| log <i>P</i>                         | логарифм коефіцієнта розподілу між двома розчинниками         |
| <i>X</i> <sub>1</sub>                | торсійна енергія                                              |
| <i>X</i> <sub>2</sub>                | момент інерції молекули вздовж певної осі                     |
| <i>X</i> <sub>3</sub>                | проекція дипольного моменту молекули на вісь Z                |
| <i>X</i> <sub>4</sub>                | кластерний індекс Kier ChiV4                                  |
| <i>X</i> <sub>5</sub>                | кількість шестиатомних циклів у молекулі                      |
| <i>X</i> <sub>6</sub>                | кількість метильних груп у молекулі                           |
| <i>X</i> <sub>7</sub>                | енергія найнижчої незаповненої молекулярної орбіталі          |
| <i>X</i> <sub>8</sub>                | енергія найвищої заповненої молекулярної орбіталі             |
| <i>X</i> <sub>9</sub>                | сумарний дипольний момент молекули                            |
| <i>R</i> <sup>2</sup>                | коефіцієнт детермінації                                       |
| <i>R</i> <sup>2</sup> <sub>adj</sub> | скоригований коефіцієнт детермінації                          |
| <i>R</i>                             | коефіцієнт кореляції                                          |

## ВСТУП

*Актуальність теми.* Печінковий метаболічний кліренс є важливим фармакокінетичним параметром, який дозволяє оцінити, як швидко та ефективно лікарський засіб метаболізується в печінці і виводиться з організму. Це має велике значення для оцінки дозування препаратів, прогнозування тривалості дії лікарського засобу, мінімізації токсичності та побічних ефектів через контроль метаболічного процесу.

Традиційні методи дослідження печінкового метаболічного кліренсу потребують складних і дорогих експериментів, які можуть тривати багато років. Використання QSAR (Quantitative Structure Activity Relationship) моделей для прогнозування метаболічного кліренсу дозволяє значно прискорити процес досліджень, зменшити витрати та час на проведення лабораторних випробувань. Це особливо важливо на етапі розробки нових лікарських засобів, де кожен етап тестування вимагає великих ресурсів.

У зв'язку з розвитком нових технологій, таких як штучний інтелект, великі дані (big data) та машинне навчання, є можливість удосконалити QSAR моделі, щоб вони давали більш точні результати при прогнозуванні метаболічного кліренсу. Це дозволяє отримати нові підходи до створення більш ефективних та безпечних ліків.

QSAR прогнозування печінкового метаболічного кліренсу органічних лікарських речовин є надзвичайно важливим інструментом у сучасних дослідженнях та розробці лікарських засобів. Це не тільки допомагає підвищити ефективність і безпеку терапії, але й дозволяє значно знизити витрати і час на розробку нових препаратів.

*Мета і завдання дослідження.* Розробити QSAR модель для прогнозування печінкового метаболічного кліренсу органічних лікарських речовин на основі їх структурних характеристик.

*Основні завдання:*

- визначити ключові молекулярні характеристики, які впливають на метаболічний кліренс;
- розробити різні QSAR моделі для прогнозування печінкового метаболічного кліренсу органічних сполук;
- перевірити точність отриманих моделей за допомогою експериментальних даних та провести їх валідацію.

*Методи дослідження.* У дослідженні були використані такі методи:

- множинна лінійна регресія – для розробки QSAR моделей, що дозволяють прогнозувати печінковий метаболічний кліренс органічних лікарських речовин;
- кореляційний аналіз – для вивчення взаємозв'язку між характеристиками молекул та експериментально отриманими значеннями кліренсу;
- статистичний аналіз – для аналізу розроблених QSAR моделей.

Програмне забезпечення – Matlab R2024b (trial license), Microsoft Excel 2010.

*Новизна та значення одержаних результатів.* Розроблено нову QSAR модель для прогнозування печінкового метаболічного кліренсу на основі фізико-хімічних, електронних та топологічних дескрипторів. Встановлено, що серед досліджених параметрів найбільший вплив на кліренс мають енергія найнижчої незаповненої молекулярної орбіталі, енергія найвищої заповненої молекулярної орбіталі, торсійна енергія, кількість акцепторів водневих зв'язків і сумарний дипольний момент молекули. Отримані результати розширюють уявлення про механізми печінкового метаболізму та дозволяють більш точно прогнозувати метаболічну стабільність лікарських речовин.

Запропонована модель може бути використана для раннього прогнозування метаболічного кліренсу нових лікарських сполук, що дозволяє оптимізувати їх молекулярний дизайн та підвищити ефективність фармакокінетичних досліджень. Використання цієї моделі сприяє

скороченню витрат на експериментальні дослідження, зменшенню кількості необхідних лабораторних випробувань та прискоренню розробки нових лікарських препаратів.

*Апробація результатів дослідження.* Результати цієї роботи були представлені на VIII Міжнародній науково-практичній конференції «Debats scientifiques et orientations prospectives du developpement scientifique», 04.04.2025, Париж, Франція.

*Публікації.* Опубліковано тези доповідей: Пустільнік В.С., Пушкарьова Я.М. QSAR прогнозування печінкового метаболічного кліренсу органічних лікарських речовин. Матеріали VIII Міжнародній науково-практичній конференції «Debats scientifiques et orientations prospectives du developpement scientifique», 04.04.2025, Париж, Франція. С. 365-366.

*Структура роботи:* 42 сторінки, 2 розділи, 1 додаток, список використаних джерел містить 23 публікації.

## ОСНОВНА ЧАСТИНА

### 1. ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД

#### 1.1. Важливість печінкового метаболічного кліренсу для фармації

Печінковий кліренс включає [1, 2]:

1. Метаболізм лікарського засобу в печінці – це процес, за якого ферменти, такі як цитохром P450, перетворюють активні молекули ліків на неактивні чи токсичні метаболіти.

2. Екстракцію препарату з плазми крові через печінку – цей процес включає фільтрацію і секрецію ліків в жовч.

Печінковий метаболічний кліренс (hepatic metabolic clearance,  $CL_h$ ) – це фармакокінетичний параметр, що описує ефективність метаболізму та екстракції лікарського засобу в печінці, тобто швидкість, з якою препарат очищається з плазми крові під час його проходження через печінку.

Кліренс не є показником конкретної швидкості виведення молекул ліків з організму, а мірою ефективності процесу їх очищення з об'єму плазми крові протягом певного періоду часу [3, 4].

Таким чином,  $CL_h$  визначає об'єм плазми крові, очищений від лікарського засобу за одиницю часу.

Печінковий кліренс є важливим параметром у фармацевтичних дослідженнях і практиці з кількох причин [5-7]:

##### 1. Розрахунок дозування лікарських засобів

Кліренс допомагає визначити оптимальну дозу лікарського засобу для пацієнта. Лікарські засоби з низьким кліренсом можуть накопичуватися в організмі, що підвищує ризик токсичності, а препарати з високим кліренсом потребують корекції дозування для досягнення терапевтичного ефекту.

Тривалість дії лікарських засобів: препарати з високим кліренсом виводяться швидше, що може вимагати більш частого прийому.

## 2. Визначення ефективності лікарських засобів

Лікарські засоби, які швидко метаболізуються і виводяться з організму, можуть мати коротшу тривалість терапевтичної дії. Це важливо при виборі препаратів для певних показань, де потрібна тривала дія або, навпаки, швидкий ефект.

## 3. Вплив на безпеку та токсичність

Якщо кліренс препарату знижений через захворювання печінки чи нирок, це може призвести до накопичення ліків в організмі, що збільшує ризик токсичності. Це важливо враховувати при дозуванні у пацієнтів з захворюваннями печінки або нирковою недостатністю.

Виведення лікарських засобів через печінку може призвести до утворення токсичних метаболітів, що також потребує контролю кліренсу при розробці лікарських препаратів.

## 4. Лікарські взаємодії

Кліренс може змінюватися під впливом інших лікарських засобів, які можуть індукувати або інгібувати активність ферментів печінки, таких як цитохром P450. Наприклад, деякі препарати можуть знижувати кліренс інших ліків, що підвищує їх концентрацію в крові і ризик побічних ефектів.

## 5. Персоналізована медицина

Кліренс є важливим параметром для персоналізованої медицини, де дозування препарату коригується в залежності від індивідуальних характеристик пацієнта, таких як вік, маса тіла, генетичні особливості ферментативної активності, а також наявність хронічних захворювань.

### **1.2. Експериментальне визначення печінкового метаболічного кліренсу**

Експериментальне визначення печінкового метаболічного кліренсу є важливим етапом у фармакокінетичних дослідженнях, оскільки дозволяє



оцінити, як швидко та ефективно препарат метаболізується печінкою. Існують кілька основних методів для визначення цього параметра [8-12]:

### *1. Метод одиничної дози (Single-dose Method)*

Цей метод ґрунтується на вимірюванні концентрації препарату в плазмі крові після одноразового введення дози. В основі цього методу лежить побудова кривої концентрація-час для аналізу, як швидко препарат виводиться з організму.

Процедура:

- введення дози: лікарський засіб вводиться одноразово (зазвичай внутрішньовенно або перорально),
- збір крові: після введення препарату кров відбирається на різних етапах часу (відразу після введення і протягом певного періоду часу),
- аналіз концентрації: вимірюється концентрація препарату в плазмі на кожному етапі,
- обчислення AUC (площі під кривою концентрація-час): з використанням рівняння фармакокінетики можна обчислити площу під кривою (AUC).

Цей метод зазвичай застосовують для визначення загального кліренсу, але з врахуванням метаболічних та екскреторних шляхів можна розрахувати і печінковий метаболічний кліренс.

### *2. Метод «двох-компартментної моделі» (Two-compartment model)*

Ця модель використовує більш складне математичне моделювання для кращого відображення динаміки виведення препарату, де препарат спочатку потрапляє в центральний компартмент (кровообіг), а потім розподіляється по периферійних компартментах (органи, тканини).

Процедура:

- визначення двох основних параметрів: швидкість виведення (кількість препарату, що виводиться з організму за одиницю часу) та об'єм розподілу,

- моделювання концентрацій препарату на основі багаточасових вимірювань,

- використання даних для визначення печінкового кліренсу через розрахунки екстракційного співвідношення та швидкості метаболізму.

### *3. Метод інфузії (Constant infusion method)*

Цей метод передбачає постійну інфузію лікарського засобу протягом тривалого часу, щоб досягти стану рівноваги в концентрації препарату в плазмі.

Процедура:

- постійна інфузія препарату через певний проміжок часу,
- після досягнення рівноважної концентрації препарату вимірюється його концентрація в плазмі,
- оскільки інфузія відбувається постійно, можна визначити швидкість метаболічного виведення препарату з організму, що дозволяє оцінити його печінковий кліренс.

### *4. Метод з використанням ізотопів (Radioisotope-labeled compound)*

Цей метод використовується для більш детального вивчення метаболічних шляхів лікарського засобу, зокрема для оцінки печінкових механізмів метаболізму. Лікарський засіб міститься радіоактивними ізотопами, і відстеження їхнього розподілу в організмі дозволяє оцінити кліренс через печінку.

Процедура:

- ізотопне мічення препарату,
- введення лікарського засобу в організм,
- вимірювання радіоактивності в крові, сечі та інших тканинах для оцінки швидкості виведення та метаболізму.

### *5. Метод за допомогою біоаналітичних методів (Bioanalytical methods)*

Цей метод включає використання сучасних біоаналітичних інструментів, таких як високоефективна рідинна хроматографія або мас-

спектрометрія для визначення концентрацій препарату в різних біологічних рідинах (кров, сеча, слина).

Процедура:

- вимірювання концентрацій препарату та його метаболітів у біологічних рідинах,
- оцінка швидкості метаболізму та розподілу за допомогою точних аналітичних методів,
- розрахунок кліренсу через аналіз метаболічних шляхів та екскреції.

### **1.3. Комп'ютерні методи прогнозування печінкового кліренсу**

Кілька основних причин, чому комп'ютерні методи прогнозування печінкового кліренсу важливі:

#### **1. Зниження вартості і часу досліджень**

Комп'ютерні моделі можуть допомогти прогнозувати печінковий кліренс на етапі розробки препарату, ще до початку клінічних випробувань. Це дозволяє скоротити необхідність у великій кількості експериментальних тестів, що зменшує витрати на дослідження та прискорює процес розробки нових ліків.

#### **2. Прогнозування взаємодій між ліками**

Комп'ютерні моделі дозволяють прогнозувати можливі взаємодії між лікарськими засобами, які можуть впливати на їхній метаболізм через спільні механізми в печінці (наприклад, через однакові ферменти, такі як цитохром P450). Це важливо для попередження небажаних побічних ефектів або токсичності в результаті таких взаємодій.

#### **3. Індивідуалізація дозування**

За допомогою комп'ютерних моделей можна передбачити, як певні характеристики пацієнта (наприклад, вік, вага, стан печінки) можуть впливати на печінковий кліренс ліків. Це дає змогу оптимізувати дозування і

коригувати терапію для кожного пацієнта, підвищуючи ефективність лікування та знижуючи ризик побічних ефектів.

#### 4. Прогнозування фармакокінетики на ранніх етапах розробки

Прогнозування печінкового метаболічного кліренсу допомагає передбачити, як новий лікарський засіб буде метаболізуватися в організмі, без необхідності проводити великі тести. Це дає змогу вибрати кандидати на подальшу розробку на основі їхнього потенціалу для хорошого метаболічного профілю.

#### 5. Визначення метаболічних шляхів та механізмів

Завдяки комп'ютерному моделюванню можна визначити метаболічні шляхи, через які препарат виводиться з організму, та передбачити потенційні токсичні метаболіти. Це допомагає уникнути створення лікарських засобів з небезпечними побічними ефектами.

Переваги комп'ютерних методів:

- швидкість і ефективність: можливість здійснити багато прогнозів на основі великих баз даних без потреби в дорогих та тривалих експериментальних дослідженнях,
- інтеграція різних даних: можливість врахування численних факторів, таких як структура молекули, метаболічні шляхи, ферменти та інші характеристики,
- аналіз великих масивів даних: комп'ютерні методи здатні працювати з великими масивами даних (наприклад, біологічними та хімічними властивостями), що дає можливість створювати більш точні моделі.

### **Висновки до розділу 1**

Печінковий кліренс є критично важливим параметром для оцінки фармакокінетики лікарських засобів, оскільки він визначає ефективність метаболічного виведення ліків з організму через печінку. Це дозволяє прогнозувати не тільки швидкість елімінації препарату, але й оцінити потенціал лікарського засобу для взаємодії з іншими ліками, токсичність та

можливість накопичення в організмі. Експериментальні методи визначення печінкового кліренсу є важливими для точного прогнозування фармакокінетичних властивостей лікарських засобів. Вибір методу залежить від мети дослідження та характеристик препарату, і кожен з них допомагає зібрати необхідні дані для оптимізації терапії.

Комп'ютерні методи прогнозування печінкового кліренсу (зокрема, QSAR-моделювання, моделювання фармакокінетичних параметрів тощо) є важливими інструментами у сучасній фармацевтиці та токсикології. Вони дозволяють моделювати і передбачати поведінку лікарських засобів у печінці, без потреби в складних і дорогих експериментальних дослідженнях.

## 2. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

### 2.1. Створення бази даних для моделювання

База даних для моделювання печінкового метаболічного кліренсу включала 41 органічну лікарську речовину:

**Ацетамінофен** – анальгезуючий та жарознижувальний засіб, відомий також як парацетамол. Використовується для зменшення болю та зниження температури.

**Буспірон** – анксиолітик, що використовується для лікування тривожних розладів. Має менший ризик залежності порівняно з іншими бензодіазепінами.

**Кофеїн** – стимулятор центральної нервової системи, який підвищує рівень енергії та знижує втому. Використовується також у складі деяких ліків від головного болю.

**Дезипрамін** – антидепресант з групи трициклічних антидепресантів, використовується для лікування депресії та деяких хронічних болів.

**Діазепам** – лікарський засіб із групи бензодіазепінів, має заспокійливий, снодійний та анксиолітичний ефект. Використовується при тривожних розладах, епілепсії та для зняття м'язових спазмів.

**Диклофенак** – протизапальний та знеболювальний засіб, що використовується для лікування болю та запалення при артритах і інших захворюваннях.

**Дифлюнісал** – нестероїдний протизапальний препарат, використовується для зменшення болю та запалення.

**Фенопрофен** – нестероїдний протизапальний засіб, використовується для лікування болю та запальних захворювань.

**Фуросемід** – діуретик, що використовують для лікування набряків та артеріальної гіпертонії.

**Гемфіброзил** – лікарський засіб для зниження рівня холестерину та тригліцеридів у крові. Використовується для лікування дисліпідемії.

**Гліпізид** – препарат для лікування цукрового діабету типу 2, що стимулює вивільнення інсуліну.

**Гранісетрон** – протиблювотний засіб, який використовується для запобігання нудоті та блюванню після хіміотерапії.

**Ібупрофен** – нестероїдний протизапальний засіб, використовується для зменшення болю, жару та запалення.

**Іміпрамін** – трициклічний антидепресант, використовується для лікування депресії та obsесивно-компульсивного розладу.

**Індометацин** – нестероїдний протизапальний засіб, який застосовується для зменшення болю та запалення при захворюваннях суглобів.

**Ірбесартан** – антигіпертензивний засіб, що використовується для лікування гіпертонії та захворювань нирок.

**Кетопрофен** – протизапальний та знеболювальний препарат, що застосовується для лікування болю та запалення.

**Лідокаїн** – місцевий анестетик, використовується для знеболення в різних медичних процедурах, а також для лікування аритмій.

**Метопролол** – бета-блокатор, використовується для лікування гіпертонії, аритмій та для профілактики серцевих нападів.

**Монтелукаст** – протизапальний засіб, який використовується для контролю астми та алергічного риніту.

**Налоксон** – антагоніст опіоїдів, використовується для зворотного ефекту передозування наркотиками, такими як героїн.

**Ондансетрон** – антиеметик, що запобігає нудоті та блюванню, особливо після хіміотерапії.

**Оксазепам** – лікарський засіб з групи бензодіазепінів, що має заспокійливу та тривожнопоглинаючу дію.

**Фенацетин** – знеболювальний та жарознижувальний засіб, тепер рідко використовується через потенційні побічні ефекти.

**Піндолол** – бета-блокатор, застосовується для лікування гіпертонії та серцевої недостатності.

**Празозин** – альфа-1-адреноблокатор, що використовується для лікування гіпертонії та посттравматичних стресових розладів.

**Преднізолон** – глюкокортикостероїд, що використовується для лікування запальних захворювань та алергій.

**Ранітидин** – антигістамінний засіб, що знижує вироблення кислоти в шлунку, використовується для лікування виразок та рефлюксу.

**Рітонавір** – протираковий засіб, що застосовується для лікування ВІЛ-інфекції, інгібітор протеази.

**Тимолол** – бета-блокатор, застосовується для лікування глаукоми та високого тиску.

**Толбутамід** – препарат для лікування цукрового діабету типу 2, що стимулює вивільнення інсуліну.

**Трипролідін** – антигістамінний засіб, використовується для лікування симптомів алергії та застудних захворювань.

**Верапаміл** – кальцієвий антагоніст, що використовується для лікування гіпертонії, аритмій та стенокардії.

**Варфарин** – антикоагулянт, який використовується для профілактики тромбоутворення, зокрема після операцій або для лікування тромбозів.

**Зидовудин** – протигерпесний та противірусний засіб, що використовується для лікування ВІЛ-інфекції.

**Дилтіазем** – кальцієвий антагоніст, який використовується для лікування гіпертонії, стенокардії, а також для контролю деяких видів аритмій.

**Квінідин** – протираковий та антиаритмічний препарат, застосовується для лікування деяких типів аритмій, зокрема фібриляції передсердь.

**Лоразепам** – лікарський засіб з групи бензодіазепінів, який має заспокійливу, снодійну та анксіолітичну дію. Використовується для



лікування тривожних розладів, безсоння та як премедикація перед хірургічними процедурами.

**Метилпреднізолон** – глюкокортикостероїд, що має протизапальну та імунодепресивну дію. Використовується для лікування алергічних реакцій, запальних захворювань та автоімунних розладів.

**Теноксикам** – нестероїдний протизапальний препарат, який використовується для лікування болю та запалення при остеоартриті та інших запальних захворюваннях.

**Теофілін** – бронходилататор, що застосовується для лікування астми та хронічної обструктивної хвороби легень, допомагає розширювати дихальні шляхи та полегшувати дихання.

Для опису перерахованих органічних лікарських речовин використали 15 електронних, фізико-хімічних та топологічних дескрипторів. Їх перелік та позначення:

- 1) торсійна енергія ( $X_1$ ) – енергія, пов'язана з обертанням молекули в тривимірному просторі,
- 2) момент інерції молекули вздовж певної осі ( $X_2$ ),
- 3) проєкція дипольного моменту молекули на вісь Z ( $X_3$ ),
- 4) кластерний індекс Kier ChiV4 ( $X_4$ ) – топологічний індекс, що використовується для оцінки молекулярної структури та її властивостей; цей індекс вказує на певні групи атомів (або «кластери»), які взаємодіють між собою, і може бути використаний для оцінки стійкості молекул, їх властивостей або поведінки в різних умовах,
- 5) кількість шестиатомних циклів у молекулі ( $X_5$ ),
- 6) кількість метильних груп у молекулі ( $X_6$ ),
- 7) енергія найнижчої незаповненої молекулярної орбіталі ( $X_7$ ),
- 8) енергія найвищої заповненої молекулярної орбіталі ( $X_8$ ),
- 9) сумарний дипольний момент молекули ( $X_9$ ),
- 10) логарифм коефіцієнта розподілу між двома розчинниками ( $\log P$ ),
- 11) кількість обертових зв'язків (RotB),

- 12) кількість акцепторів водневих зв'язків (HBA),
- 13) кількість донорів водневих зв'язків (HBD),
- 14) молекулярна маса (MW),
- 15) площа полярної поверхні (PSA).

Значення дескрипторів №1 – №9 взяті з наукової літератури [13]. Значення дескрипторів №10 – №15 були отримані з бази даних DrugBank [14].

Експериментальні значення печінкового метаболічного кліренсу для досліджених органічних лікарських речовин взяті з наукової літератури [13, 15]. Експериментальні значення наведено в одиницях ml/min/kg, тобто мілілітри за хвилину на кілограм маси тіла. У даній роботі використано логарифм експериментальних значень печінкового метаболічного кліренсу.

41 органічну лікарську речовину випадково розділили на навчальну (35 речовин) та тестову вибірки (6 речовин). Навчальну вибірку застосували для розробки математичної моделі прогнозування  $CL_h$ , а навчальну для валідації отриманої моделі та оцінки її ефективності. Досліджуваний масив даних представлено у таблиці 2.1.

Множинна регресія та статистичний аналіз виконані у програмному забезпеченні Matlab R2024b (trial individual license) [16, 17].

Таблиця 2.1. Досліджуваний масив даних

| №  | Лікарська речовина | Вибірка   | log CL <sub>h</sub> | Дескриптор     |                |                |                |                |                |                |                |                |       |      |     |     |         |        |
|----|--------------------|-----------|---------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-------|------|-----|-----|---------|--------|
|    |                    |           |                     | X <sub>1</sub> | X <sub>2</sub> | X <sub>3</sub> | X <sub>4</sub> | X <sub>5</sub> | X <sub>6</sub> | X <sub>7</sub> | X <sub>8</sub> | X <sub>9</sub> | log P | RotB | HBA | HBD | MW      | PSA    |
| 1  | Ацетамінофен       | навчальна | 0,6021              | 1,3441         | 2,5180         | -2,0282        | 0,0000         | 1              | 1              | 0,2534         | -8,4609        | 2,860          | 0,49  | 2    | 2   | 2   | 151,170 | 55,41  |
| 2  | Буспірон           | навчальна | 1,2833              | 10,468         | 3,4562         | -0,0445        | 0,1250         | 3              | 0              | 0,1289         | -8,7955        | 3,566          | 2,19  | 6    | 7   | 0   | 385,510 | 60,25  |
| 3  | Кофеїн             | навчальна | 0,1461              | 3,2710         | 3,5610         | -0,0061        | 0,0000         | 1              | 3              | -0,3487        | -8,9624        | 3,618          | -0,43 | 0    | 4   | 0   | 194,080 | 56,22  |
| 4  | Дезипрамін         | навчальна | 1,0128              | 8,8834         | 5,4018         | 1,4033         | 0,0000         | 2              | 1              | 0,3879         | -8,3964        | 1,547          | 4,47  | 4    | 2   | 1   | 266,390 | 15,14  |
| 5  | Діазепам           | навчальна | -0,3665             | 9,6140         | 5,2842         | -0,8252        | 0,0000         | 2              | 1              | -0,6344        | -9,2195        | 3,708          | 2,96  | 1    | 3   | 0   | 284,750 | 28,76  |
| 6  | Диклофенак         | навчальна | 0,8651              | 4,4497         | 4,2563         | 0,2002         | 0,0000         | 2              | 0              | -0,2928        | -8,5699        | 2,230          | 3,94  | 4    | 2   | 2   | 295,017 | 49,33  |
| 7  | Дифлунізал         | навчальна | -0,7447             | 2,5388         | 3,2248         | 0,9444         | 0,0000         | 2              | 0              | -0,7851        | -9,1182        | 1,582          | 4,47  | 2    | 4   | 2   | 250,044 | 57,53  |
| 8  | Фенопрофен         | навчальна | 0,2279              | 3,3142         | 3,1622         | 0,3993         | 0,0000         | 2              | 1              | 0,0057         | -9,0484        | 1,783          | 3,15  | 4    | 2   | 1   | 242,094 | 46,53  |
| 9  | Фуросемід          | навчальна | -0,2291             | 1,0385         | 4,4151         | 2,0015         | 0,0621         | 1              | 0              | -0,8868        | -9,2980        | 6,512          | 1,90  | 5    | 6   | 3   | 330,750 | 130,02 |
| 10 | Гемфіброзил        | навчальна | 0,4900              | 1,1547         | 3,5490         | -0,0242        | 0,1768         | 1              | 4              | 0,4361         | -8,7607        | 0,910          | 3,94  | 6    | 2   | 1   | 250,340 | 49,94  |
| 11 | Гліпізид           | навчальна | -0,0177             | 3,0357         | 5,6115         | 5,5470         | 0,0538         | 3              | 1              | -1,0126        | -10,1420       | 6,213          | 2,57  | 10   | 9   | 3   | 445,540 | 138,28 |
| 12 | Гранісетрон        | навчальна | 1,0414              | 4,3212         | 3,7714         | -0,2307        | 0,0000         | 3              | 2              | -0,2983        | -8,8591        | 3,876          | 1,72  | 3    | 5   | 1   | 312,420 | 47,74  |
| 13 | Ібупрофен          | навчальна | 0,1461              | 1,1228         | 2,8386         | 0,7668         | 0,0000         | 1              | 3              | 0,1990         | -9,4013        | 1,965          | 3,65  | 4    | 1   | 1   | 206,131 | 37,30  |
| 14 | Іміпрамін          | навчальна | 0,9759              | 9,1610         | 5,2006         | 0,8831         | 0,0000         | 2              | 2              | 0,4059         | -8,3782        | 1,569          | 5,04  | 4    | 2   | 0   | 280,420 | 1,75   |
| 15 | Індометацин        | навчальна | 0,3502              | 6,5437         | 5,1473         | 0,2658         | 0,0000         | 2              | 2              | -0,6626        | -8,6274        | 1,296          | 4,18  | 5    | 4   | 1   | 357,800 | 68,78  |
| 16 | Ірбесартан         | навчальна | 0,5855              | 14,695         | 5,4520         | 3,5342         | 0,0559         | 2              | 1              | -0,7841        | -9,8046        | 4,821          | 6,04  | 7    | 7   | 1   | 428,540 | 82,47  |
| 17 | Кетопрофен         | навчальна | 0,3464              | 4,0533         | 3,7096         | 1,7257         | 0,0000         | 2              | 1              | -0,5759        | -9,9137        | 3,547          | 3,22  | 4    | 2   | 1   | 254,094 | 54,73  |
| 18 | Лідокаїн           | навчальна | 1,1761              | 7,5880         | 3,8844         | -0,8134        | 0,0000         | 1              | 4              | 0,1739         | -9,2828        | 3,268          | 2,11  | 6    | 2   | 1   | 234,173 | 32,34  |
| 19 | Метопролол         | навчальна | 1,0846              | 0,9850         | 2,7725         | 2,3612         | 0,0000         | 1              | 3              | 0,3759         | -8,9603        | 3,609          | 50,72 | 9    | 4   | 2   | 267,183 | 50,72  |
| 20 | Монтелукаст        | навчальна | 0,1038              | 9,8982         | 6,4136         | 1,3147         | 0,2368         | 4              | 2              | -0,9204        | -8,5889        | 3,191          | 7,86  | 12   | 3   | 2   | 585,210 | 69,89  |
| 21 | Налоксон           | навчальна | 1,29                | 7,5482         | 4,2241         | -3,0350        | 0,0967         | 4              | 0              | 0,2105         | -8,8237        | 6,003          | 0,61  | 2    | 5   | 2   | 327,147 | 70,00  |
| 22 | Ондсетрон          | навчальна | 0,7709              | 4,0444         | 3,7600         | -0,3048        | 0,0000         | 2              | 2              | -0,3811        | -8,6588        | 5,575          | 2,51  | 2    | 4   | 0   | 293,153 | 35,91  |

|    |                   |           |         |        |        |         |        |   |   |         |          |       |       |    |   |   |         |        |
|----|-------------------|-----------|---------|--------|--------|---------|--------|---|---|---------|----------|-------|-------|----|---|---|---------|--------|
| 23 | Оксазепам         | навчальна | 0,0414  | 8,1541 | 5,8612 | 1,8640  | 0,0000 | 2 | 0 | -0,7828 | -9,4132  | 4,671 | 2,86  | 1  | 3 | 2 | 286,051 | 61,69  |
| 24 | Фенацетин         | навчальна | 1,2833  | 1,4263 | 2,4890 | -2,2673 | 0,0000 | 1 | 2 | 0,3616  | -8,3627  | 4,354 | 1,60  | 4  | 2 | 1 | 179,095 | 38,33  |
| 25 | Піндолол          | навчальна | 0,6232  | 0,5581 | 3,4246 | 0,6691  | 0,0000 | 1 | 2 | 0,3192  | -8,1598  | 2,600 | 1,99  | 6  | 4 | 3 | 248,153 | 53,52  |
| 26 | Празозин          | навчальна | 0,4314  | 1,7170 | 4,4537 | -3,1630 | 0,0000 | 3 | 2 | -0,4196 | -8,2564  | 4,969 | 1,31  | 5  | 8 | 1 | 383,159 | 101,98 |
| 27 | Преднізолон       | навчальна | 0,9395  | 11,034 | 3,7758 | -5,5873 | 0,2249 | 3 | 2 | -0,2108 | -9,8862  | 7,383 | 1,01  | 2  | 5 | 3 | 360,194 | 94,83  |
| 28 | Ранітидин         | навчальна | 0,4624  | 5,0738 | 3,4230 | 0,5923  | 0,0000 | 0 | 3 | -0,4479 | -9,0685  | 9,125 | 0,67  | 10 | 3 | 2 | 314,410 | 84,19  |
| 29 | Ритонавір         | навчальна | 0,0792  | 5,9237 | 6,3031 | -1,7754 | 0,0000 | 2 | 5 | -0,4848 | -9,3086  | 3,251 | 3,90  | 22 | 6 | 4 | 720,313 | 144,72 |
| 30 | Тимолол           | навчальна | 0,9624  | 8,2889 | 4,3221 | 2,7911  | 0,2500 | 1 | 3 | -0,2810 | -8,7000  | 3,726 | 1,31  | 7  | 7 | 2 | 316,157 | 78,68  |
| 31 | Толбутамід        | навчальна | -0,5229 | 1,6581 | 4,2903 | 2,5625  | 0,0538 | 1 | 2 | -0,7157 | -10,0290 | 5,631 | 2,14  | 7  | 3 | 2 | 270,104 | 75,27  |
| 32 | Трипролідін       | навчальна | 0,9031  | 10,995 | 5,4405 | 1,0054  | 0,0000 | 2 | 1 | -0,0769 | -8,9660  | 1,863 | 3,98  | 4  | 2 | 0 | 278,178 | 15,60  |
| 33 | Верапаміл         | навчальна | 1,1661  | 2,8798 | 5,0559 | -3,1501 | 0,0510 | 2 | 7 | 0,1935  | -8,5320  | 4,408 | 4,66  | 14 | 6 | 0 | 454,283 | 63,95  |
| 34 | Варфарин          | навчальна | -0,7959 | 1,4750 | 5,1027 | -5,0679 | 0,0000 | 3 | 1 | -1,0329 | -9,3170  | 7,976 | 2,99  | 4  | 3 | 1 | 308,105 | 63,60  |
| 35 | Зидовудин         | навчальна | 1,0934  | 9,2897 | 4,2990 | 4,6341  | 0,0000 | 1 | 1 | -0,4129 | -9,7120  | 4,115 | -0,88 | 3  | 6 | 2 | 267,097 | 127,63 |
| 36 | Дилтіазем         | тестова   | 1,1072  | 9,5879 | 6,0551 | 0,3306  | 0,0000 | 2 | 4 | -0,3016 | -8,5331  | 4,707 | 2,86  | 7  | 4 | 0 | 414,161 | 59,08  |
| 37 | Хінідин           | тестова   | 0,7267  | 8,7447 | 4,9096 | -1,3020 | 0,0000 | 4 | 1 | -0,5967 | -8,8224  | 2,883 | 45,06 | 4  | 4 | 1 | 324,184 | 45,06  |
| 38 | Лоразепам         | тестова   | 0,0414  | 9,0977 | 5,5398 | 0,0333  | 0,0000 | 2 | 0 | -0,7647 | -9,4183  | 5,116 | 3,48  | 1  | 3 | 2 | 320,012 | 61,69  |
| 39 | Метилпреднізо-лон | тестова   | 0,8751  | 12,065 | 4,2746 | -2,9807 | 0,2249 | 3 | 3 | -0,3764 | -10,0690 | 6,432 | 1,51  | 2  | 5 | 3 | 374,209 | 94,83  |
| 40 | Теноксикам        | тестова   | -1,1367 | 3,9244 | 3,3391 | -4,2053 | 0,0481 | 2 | 1 | -1,4426 | -9,0902  | 1,781 | 1,58  | 3  | 5 | 2 | 337,019 | 99,07  |
| 41 | Теофілін          | тестова   | -0,1871 | 1,1439 | 3,6361 | 0,1446  | 0,0000 | 1 | 2 | -0,8797 | -9,0707  | 6,141 | -0,77 | 0  | 3 | 1 | 180,164 | 69,30  |

## 2.2. Оцінка інформативності дескрипторів

Розраховували коефіцієнт кореляції ( $R$ ) для усіх пар дескрипторів з метою виявлення таких, що дублюють інформацію та демонструють мультиколінеарність. Поняття мультиколінеарності рекомендовано застосовувати до дескрипторів, коефіцієнт кореляції для яких перевищує 0,85 [18, 19].

Результати розрахунку значень коефіцієнту кореляції (таблиця 2.2) свідчать, що досліджувані 15 параметрів не характеризуються мультиколінеарністю; немає жодної пари дескрипторів, для яких коефіцієнт кореляції перевищує 0,85.

З метою виявлення «базових» дескрипторів було розраховано коефіцієнти детермінації ( $R^2$ ) між 15 дескрипторами та логарифмом експериментальних значень печінкового метаболічного кліренсу. Під «базовими» дескрипторами розуміємо такі, що стануть основою для побудови QSAR моделі. Коефіцієнт детермінації показує, яку частку варіації логарифма експериментальних значень печінкового метаболічного кліренсу можна описати за допомогою кожного дескриптора. Значення коефіцієнта детермінації представлено у таблиці 2.3.

Найбільше значення  $R^2$  притаманне дескрипторам «енергія найнижчої незаповненої молекулярної орбіталі» та «енергія найвищої заповненої молекулярної орбіталі». Саме ці дескриптори вважаємо базовими для побудови QSAR моделі.

Найменш ефективними дескрипторами для прогнозування печінкового метаболічного кліренсу є «кількість шестиатомних циклів у молекулі» та «кількість обертових зв'язків».

Таблиця 2.2. Значення коефіцієнта кореляції між усіма парами дескрипторів

|       | $X_1$   | $X_2$   | $X_3$   | $X_4$   | $X_5$   | $X_6$   | $X_7$   | $X_8$   | $X_9$   | log P   | RotB    | HBA     | HBD     | MW      | PSA     |
|-------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| $X_1$ | 1,0000  | 0,5192  | 0,1365  | 0,3139  | 0,0707  | 0,3368  | -0,2013 | 0,1809  | -0,1099 | -0,1661 | -0,0289 | -0,1098 | -0,0778 | -0,1422 | -0,0280 |
| $X_2$ | 0,5192  | 1,0000  | 0,1487  | 0,1305  | 0,2823  | 0,4566  | 0,0094  | 0,4444  | -0,4941 | -0,1509 | 0,0471  | -0,0813 | 0,0575  | -0,1297 | 0,3858  |
| $X_3$ | 0,1365  | 0,1487  | 1,0000  | -0,0386 | -0,0241 | -0,2980 | -0,2312 | -0,0014 | -0,2357 | -0,3231 | -0,2099 | 0,3786  | 0,5091  | 0,1804  | 0,0659  |
| $X_4$ | 0,3139  | 0,1305  | -0,0386 | 1,0000  | 0,4036  | 0,2930  | 0,0983  | 0,2233  | -0,0406 | -0,0503 | 0,1265  | -0,0989 | -0,2390 | -0,0645 | 0,1695  |
| $X_5$ | 0,0707  | 0,2823  | -0,0241 | 0,4036  | 1,0000  | 0,2684  | 0,2308  | 0,3981  | -0,3555 | -0,2587 | 0,4384  | 0,0266  | -0,2222 | 0,0139  | 0,5646  |
| $X_6$ | 0,3368  | 0,4566  | -0,2980 | 0,2930  | 0,2684  | 1,0000  | -0,2992 | 0,1742  | -0,2617 | 0,0033  | 0,1059  | -0,1724 | -0,0785 | -0,0934 | 0,0062  |
| $X_7$ | -0,2013 | 0,0094  | -0,2312 | 0,0983  | 0,2308  | -0,2992 | 1,0000  | 0,4191  | 0,3135  | 0,1486  | -0,0556 | -0,3661 | -0,4019 | 0,1448  | 0,6055  |
| $X_8$ | 0,1809  | 0,4444  | -0,0014 | 0,2233  | 0,3981  | 0,1742  | 0,4191  | 1,0000  | -0,1938 | 0,0122  | 0,0407  | -0,1622 | -0,0840 | 0,2644  | 0,8073  |
| $X_9$ | -0,1099 | -0,4941 | -0,2357 | -0,0406 | -0,3555 | -0,2617 | 0,3135  | -0,1938 | 1,0000  | 0,5422  | -0,4337 | -0,2218 | -0,2173 | 0,2026  | -0,0733 |
| log P | -0,1661 | -0,1509 | -0,3231 | -0,0503 | -0,2587 | 0,0033  | 0,1486  | 0,0122  | 0,5422  | 1,0000  | -0,4013 | -0,2293 | 0,0030  | 0,0415  | -0,0400 |
| RotB  | -0,0289 | 0,0471  | -0,2099 | 0,1265  | 0,4384  | 0,1059  | -0,0556 | 0,0407  | -0,4337 | -0,4013 | 1,0000  | 0,1098  | -0,1566 | -0,1174 | 0,0689  |
| HBA   | -0,1098 | -0,0813 | 0,3786  | -0,0989 | 0,0266  | -0,1724 | -0,3661 | -0,1622 | -0,2218 | -0,2293 | 0,1098  | 1,0000  | 0,7632  | -0,1610 | -0,0941 |
| HBD   | -0,0778 | 0,0575  | 0,5091  | -0,2390 | -0,2222 | -0,0785 | -0,4019 | -0,0840 | -0,2173 | 0,0030  | -0,1566 | 0,7632  | 1,0000  | -0,0038 | -0,1098 |
| MW    | -0,1422 | -0,1297 | 0,1804  | -0,0645 | 0,0139  | -0,0934 | 0,1448  | 0,2644  | 0,2026  | 0,0415  | -0,1174 | -0,1610 | -0,0038 | 1,0000  | 0,2197  |
| PSA   | -0,0280 | 0,3858  | 0,0659  | 0,1695  | 0,5646  | 0,0062  | 0,6055  | 0,8073  | -0,0733 | -0,0400 | 0,0689  | -0,0941 | -0,1098 | 0,2197  | 1,0000  |

Таблиця 2.3. Значення  $R^2$  між дескрипторами та логарифмом експериментальних значень печінкового метаболічного кліренсу

| Дескриптор   | $R^2$         |
|--------------|---------------|
| $X_1$        | 0,0946        |
| $X_2$        | 0,0518        |
| $X_3$        | 0,0079        |
| $X_4$        | 0,0168        |
| $X_5$        | 0,0000160     |
| $X_6$        | 0,0399        |
| $X_7$        | <b>0,4979</b> |
| $X_8$        | <b>0,1588</b> |
| $X_9$        | 0,0211        |
| <b>log P</b> | 0,0157        |
| <b>RotB</b>  | 0,0001        |
| <b>HBA</b>   | 0,0037        |
| <b>HBD</b>   | 0,0450        |
| <b>MW</b>    | 0,0088        |
| <b>PSA</b>   | 0,0605        |

Більшість дескрипторів мають близькі значення коефіцієнту детермінації, тому для подальшої зручності запишемо дескриптори у ряд відповідно до зменшення значення коефіцієнта детермінації:

**$X_7 > X_8 > X_1 > \text{PSA} > X_2 > \text{HBD} > X_6 > X_9 > X_4 > \log P > \text{MW} > X_3 > \text{HBA} > \text{RotB} > X_5$**

У процесі побудови ефективної QSAR моделі додавання та оцінювання впливу дескрипторів на прогностичну здатність відбувалося відповідно до цього ряду.

### 2.3. Розробка ефективної QSAR моделі

Для оцінки якості та ефективності QSAR моделей, крім  $R$  та  $R^2$ , застосували скоригований коефіцієнт детермінації  $R^2_{adj}$ , що враховує кількість предикторів (тобто змінних) та розраховується за формулою [20-23]:

$$R^2_{adj} = 1 - \frac{(1-R^2)(n-1)}{n-k-1}, \quad (2.1)$$

де  $n$  – загальна кількість органічних речовин,  $k$  – кількість дескрипторів.

Математичне рівняння із двома предикторами, що описує зв'язок між логарифмом експериментальних значень печінкового метаболічного кліренсу лікарських органічних речовин та дескрипторами «енергія найнижчої незаповненої молекулярної орбіталі» та «енергія найвищої заповненої молекулярної орбіталі»:

$$\log CL_h = 0,957374 + 0,87454 \cdot x_1 + 0,024806 \cdot x_2, \quad (2.2)$$

де  $x_1$  – енергія найнижчої незаповненої молекулярної орбіталі,  $x_2$  – енергія найвищої заповненої молекулярної орбіталі.

Статистичні параметри для моделі (2.2) свідчать про необхідність додавання дескрипторів для покращення результатів:

- $R = 0,7059$ ,
- $R^2 = 0,4983$ ,
- $R^2_{adj} = 0,4669$ .

До двопараметричної моделі (2.2) додаємо дескриптор «торсійна енергія», що характеризувався третім по величині коефіцієнтом детермінації.

Математичне рівняння із трьома предикторами, що описує зв'язок між логарифмом експериментальних значень печінкового метаболічного кліренсу лікарських органічних речовин та дескрипторами «енергія найнижчої незаповненої молекулярної орбіталі», «енергія найвищої заповненої молекулярної орбіталі», «торсійна енергія»:



$$\log CL_h = 1,228677 + 0,888695 \cdot x_1 + 0,091208 \cdot x_2 + 0,061852 \cdot x_3, \quad (2.3)$$

де  $x_1$  – енергія найнижчої незаповненої молекулярної орбіталі,  $x_2$  – енергія найвищої заповненої молекулярної орбіталі,  $x_3$  – торсійна енергія.

Суттєве зростання значень статистичних параметрів (у порівнянні з двопараметричною моделлю) вказує на значний вплив дескриптора «торсійна енергія» на прогностичну здатність моделі і на подальше його врахування:

- $R = 0,8080$ ,
- $R^2 = 0,6528$ ,
- $R_{adj}^2 = 0,6192$ .

До трипараметричної моделі (2.3) додавали по одному дескриптору (відповідно до зменшення коефіцієнта детермінації). Математичні рівняння та оцінка якості цих чотирипараметричних моделей представлено у таблиці 2.4.

Таблиця 2.4. Характеристики чотирипараметричних QSAR моделей з різним набором дескрипторів

| Доданий дескриптор | Математичне рівняння*                                                                                | Статистичні показники                                  |
|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| <b>PSA</b>         | $\log CL_h = 1,643561 + 1,038814 \cdot x_1 + 0,172991 \cdot x_2 + 0,068615 \cdot x_3 - 0,005077 x_4$ | $R = 0,8416$<br>$R^2 = 0,7083$<br>$R_{adj}^2 = 0,6694$ |
| $X_2$              | $\log CL_h = 1,848668 + 0,781896 \cdot x_1 + 0,130668 \cdot x_2 + 0,073294 \cdot x_3 - 0,08238 x_4$  | $R = 0,8147$<br>$R^2 = 0,6638$<br>$R_{adj}^2 = 0,6190$ |
| HBD                | $\log CL_h = 1,339545 + 0,902318 \cdot x_1 + 0,111128 \cdot x_2 + 0,064389 \cdot x_3 + 0,041136 x_4$ | $R = 0,8107$<br>$R^2 = 0,6573$<br>$R_{adj}^2 = 0,6116$ |
| $X_6$              | $\log CL_h = 1,207262 + 0,866681 \cdot x_1 + 0,094564 \cdot x_2 + 0,06331 \cdot x_3 - 0,020581 x_4$  | $R = 0,8095$<br>$R^2 = 0,6553$                         |

|            |                                                                                                      |                                                        |
|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
|            |                                                                                                      | $R_{adj}^2 = 0,6094$                                   |
| $X_9$      | $\log CL_h = 1,591179 + 0,993488 \cdot x_1 + 0,165748 \cdot x_2 + 0,066213 \cdot x_3 - 0,079928 x_4$ | $R = 0,8414$<br>$R^2 = 0,7079$<br>$R_{adj}^2 = 0,6690$ |
| $X_4$      | $\log CL_h = 1,22362 + 0,88921 \cdot x_1 + 0,090881 \cdot x_2 + 0,05985 \cdot x_3 + 0,327358 x_4$    | $R = 0,8089$<br>$R^2 = 0,6543$<br>$R_{adj}^2 = 0,6083$ |
| $\log P$   | $\log CL_h = 1,254632 + 0,876589 \cdot x_1 + 0,096143 \cdot x_2 + 0,062646 \cdot x_3 + 0,002708 x_4$ | $R = 0,8088$<br>$R^2 = 0,6542$<br>$R_{adj}^2 = 0,6081$ |
| MW         | $\log CL_h = 0,957674 + 0,939683 \cdot x_1 + 0,073779 \cdot x_2 + 0,057777 \cdot x_3 + 0,000472 x_4$ | $R = 0,8116$<br>$R^2 = 0,6587$<br>$R_{adj}^2 = 0,6132$ |
| $X_3$      | $\log CL_h = 1,378959 + 0,894602 \cdot x_1 + 0,107572 \cdot x_2 + 0,061125 \cdot x_3 + 0,01357 x_4$  | $R = 0,8097$<br>$R^2 = 0,6556$<br>$R_{adj}^2 = 0,6097$ |
| <b>HBA</b> | $\log CL_h = 0,871687 + 1,020516 \cdot x_1 + 0,083093 \cdot x_2 + 0,056439 \cdot x_3 + 0,086665 x_4$ | $R = 0,8551$<br>$R^2 = 0,7213$<br>$R_{adj}^2 = 0,6954$ |
| RotB       | $\log CL_h = 1,18698 + 0,894233 \cdot x_1 + 0,091595 \cdot x_2 + 0,062193 \cdot x_3 - 0,008206 x_4$  | $R = 0,8101$<br>$R^2 = 0,6563$<br>$R_{adj}^2 = 0,6105$ |
| $X_5$      | $\log CL_h = 1,034331 + 0,915304 \cdot x_1 + 0,074753 \cdot x_2 + 0,058797 \cdot x_3 + 0,036638 x_4$ | $R = 0,8096$<br>$R^2 = 0,6555$<br>$R_{adj}^2 = 0,6095$ |

\*  $x_1$  – енергія найнижчої незаповненої молекулярної орбіталі,  $x_2$  – енергія найвищої заповненої молекулярної орбіталі,  $x_3$  – торсійна енергія,  $x_4$  – доданий параметр

Отримані результати свідчать, що найвище зростання скоригованого коефіцієнта детермінації (у порівнянні із трипараметричною моделлю) спостерігається у випадку додавання дескриптора «кількість акцепторів водневих зв'язків». Також суттєве зростання скоригованого коефіцієнта детермінації спостерігається у випадку додавання дескрипторів «площа полярної поверхні» та «сумарний дипольний момент молекули».

Отже, приймаємо, що найефективнішою чотирипараметричною QSAR моделлю є:

$$\log CL_h = 0,871687 + 1,020516 \cdot x_1 + 0,083093 \cdot x_2 + 0,056439 \cdot x_3 + 0,086665 x_4 \quad (2.4),$$

де  $x_1$  – енергія найнижчої незаповненої молекулярної орбіталі,  $x_2$  – енергія найвищої заповненої молекулярної орбіталі,  $x_3$  – торсійна енергія,  $x_4$  – кількість акцепторів водневих зв'язків.

Статистичні показники:

$$R = 0,8551,$$

$$R^2 = 0,7213,$$

$$R_{adj}^2 = 0,6954.$$

Оскільки спостерігалось значне покращення якості моделі і при залученні дескрипторів «площа полярної поверхні» та «сумарний дипольний момент молекули», то оцінюємо їх прогностичну здатність шляхом їх додавання до чотирипараметричної моделі (2.4).

Математичне рівняння із п'ятьма предикторами, що описує зв'язок між логарифмом експериментальних значень печінкового метаболічного кліренсу лікарських органічних речовин та дескрипторами «енергія найнижчої незаповненої молекулярної орбіталі», «енергія найвищої заповненої молекулярної орбіталі», «торсійна енергія», «кількість акцепторів водневих зв'язків» та «сумарний дипольний момент молекули»:

$$\log CL_h = 1,189843 + 1,070339 \cdot x_1 + 0,136804 \cdot x_2 + 0,060467 \cdot x_3 + 0,071122 x_4 + 0,056033 \cdot x_5, \quad (2.5)$$

де  $x_1$  – енергія найнижчої незаповненої молекулярної орбіталі,  $x_2$  – енергія найвищої заповненої молекулярної орбіталі,  $x_3$  – торсійна енергія,  $x_4$  – кількість акцепторів водневих зв'язків,  $x_5$  – сумарний дипольний момент молекули.

Статистичні характеристики цієї моделі:

$$- R = 0,8694,$$

$$- R^2 = 0,7558,$$

$$- R_{adj}^2 = 0,7137.$$

Математичне рівняння із п'ятьма предикторами, що описує зв'язок між логарифмом експериментальних значень печінкового метаболічного кліренсу лікарських органічних речовин та дескрипторами «енергія найнижчої незаповненої молекулярної орбіталі», «енергія найвищої заповненої молекулярної орбіталі», «торсійна енергія», «кількість акцепторів водневих зв'язків» та «площа полярної поверхні»:

$$\log CL_h = 1,041615 + 1,038706 \cdot x_1 + 0,106262 \cdot x_2 + 0,059141 \cdot x_3 + 0,072289 \cdot x_4 + 0,001355 \cdot x_5, \quad (2.6)$$

де  $x_1$  – енергія найнижчої незаповненої молекулярної орбіталі,  $x_2$  – енергія найвищої заповненої молекулярної орбіталі,  $x_3$  – торсійна енергія,  $x_4$  – кількість акцепторів водневих зв'язків,  $x_5$  – площа полярної поверхні.

Статистичні характеристики цієї моделі:

$$- R = 0,8562,$$

$$- R^2 = 0,7331,$$

$$- R_{adj}^2 = 0,6870.$$

При додаванні до моделі (2.4) п'ятого дескриптора «сумарний дипольний момент молекули» спостерігається зростання значень статистичних показників, що може вказувати на важливість цього дескриптора для прогнозування печінкового метаболічного кліренсу органічних лікарських речовин. Додавання дескриптора «площа полярної поверхні» призвело до зниження статистичних показників моделі, що вказує на незначущість того параметра.

Результати прогнозування  $CL_h$  для речовин тестової та навчальної вибірок за моделями (2.4) та (2.5) наведені у таблицях 2.5 та 2.6, відповідно.

Протестуємо математичні моделі (2.4) та (2.5) на тестовій вибірці та порівняємо результати для прийняття аргументованого рішення щодо необхідності включення та ефективності дескриптора «сумарний дипольний момент молекули» (рисунки 2.1 та 2.2).

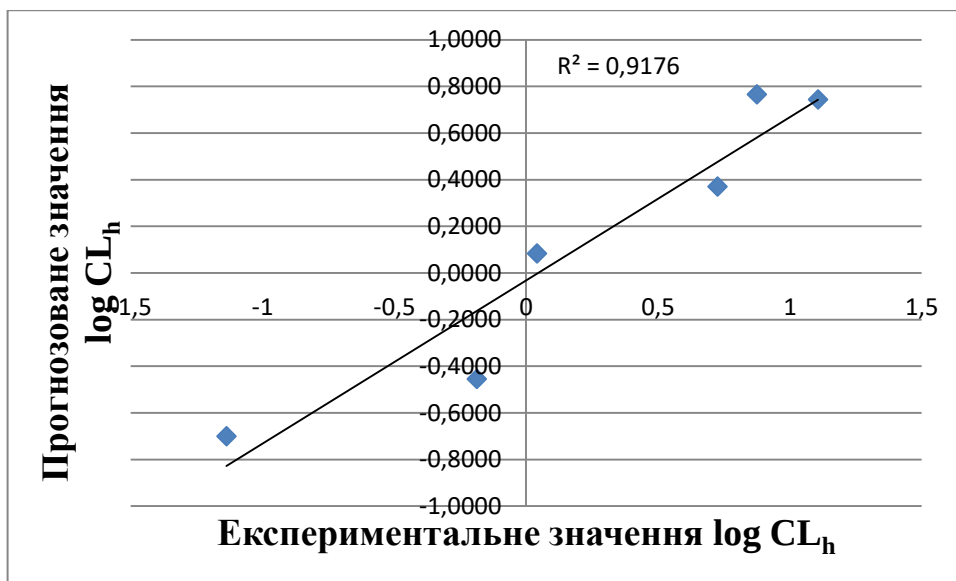


Рисунок 2.1. Залежність прогнозованих значень логарифму печінкового метаболічного кліренсу від експериментальних значень у випадку чотирипараметричної QSAR моделі (2.4)

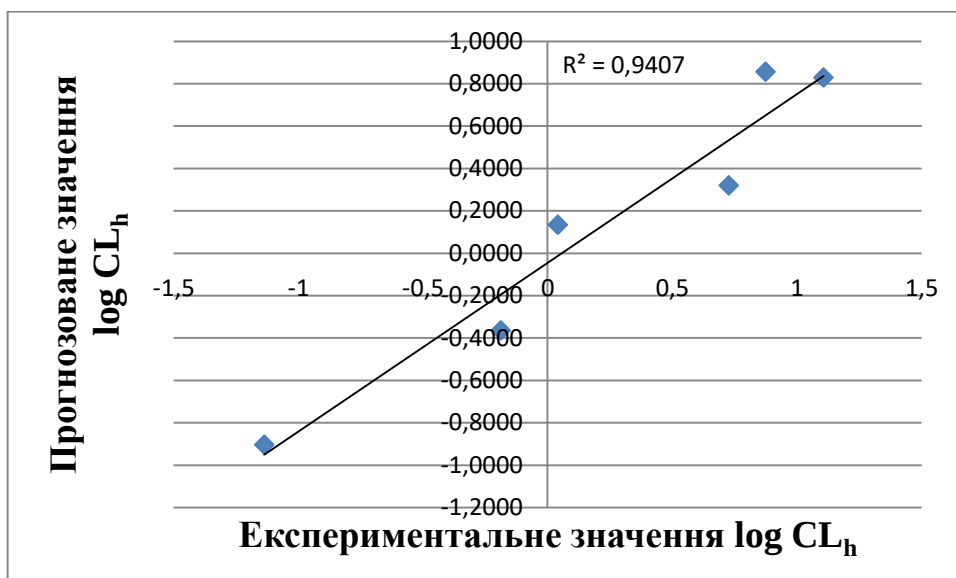


Рисунок 2.2. Залежність прогнозованих значень логарифму печінкового метаболічного кліренсу від експериментальних значень у випадку п'ятипараметричної QSAR моделі (2.5)

Ефективніший прогноз логарифму печінкового метаболічного кліренсу для речовин тестової вибірки спостерігається у випадку застосування п'ятипараметричної моделі.

Таблиця 2.5. Результати прогнозування  $CL_h$  для речовин тестової та навчальної вибірок за моделлю (2.4)

| №  | Лікарська речовина | Вибірка   | Експериментальне значення $\log CL_h$ | Прогнозоване значення $CL_h$ | Різниця між експериментальним та прогнозованим значенням |
|----|--------------------|-----------|---------------------------------------|------------------------------|----------------------------------------------------------|
| 1  | Ацетамінофен       | навчальна | 0,6021                                | 0,6765                       | -0,0744                                                  |
| 2  | Буспірон           | навчальна | 1,2833                                | 1,4699                       | -0,1866                                                  |
| 3  | Кофеїн             | навчальна | 0,1461                                | 0,3024                       | -0,1563                                                  |
| 4  | Дезипрамін         | навчальна | 1,0128                                | 1,2445                       | -0,2317                                                  |
| 5  | Діазепам           | навчальна | -0,3665                               | 0,2608                       | -0,6273                                                  |
| 6  | Диклофенак         | навчальна | 0,8651                                | 0,2853                       | 0,5798                                                   |
| 7  | Дифлунізал         | навчальна | -0,7447                               | -0,1972                      | -0,5475                                                  |
| 8  | Фенопрофен         | навчальна | 0,2279                                | 0,4860                       | -0,2581                                                  |
| 9  | Фуросемід          | навчальна | -0,2291                               | -0,2273                      | -0,0018                                                  |
| 10 | Гемфіброзил        | навчальна | 0,4900                                | 0,8273                       | -0,3373                                                  |
| 11 | Гліпізид           | навчальна | -0,0177                               | -0,0531                      | 0,0354                                                   |
| 12 | Гранісетрон        | навчальна | 1,0414                                | 0,5083                       | 0,5331                                                   |
| 13 | Ібупрофен          | навчальна | 0,1461                                | 0,4436                       | -0,2975                                                  |
| 14 | Іміпрамін          | навчальна | 0,9759                                | 1,2801                       | -0,3042                                                  |
| 15 | Індометацин        | навчальна | 0,3502                                | 0,1946                       | 0,1556                                                   |
| 16 | Ірбесартан         | навчальна | 0,5855                                | 0,6928                       | -0,1073                                                  |
| 17 | Кетопрофен         | навчальна | 0,3464                                | -0,1377                      | 0,4841                                                   |
| 18 | Лідокаїн           | навчальна | 1,1761                                | 0,8794                       | 0,2967                                                   |
| 19 | Метопролол         | навчальна | 1,0846                                | 0,9130                       | 0,1716                                                   |
| 20 | Монтелукаст        | навчальна | 0,1038                                | 0,0374                       | 0,0664                                                   |
| 21 | Налоксон           | навчальна | 1,2900                                | 1,2127                       | 0,0773                                                   |
| 22 | Ондсетрон          | навчальна | 0,7709                                | 0,3382                       | 0,4327                                                   |

|    |                   |           |         |         |         |
|----|-------------------|-----------|---------|---------|---------|
| 23 | Оксазепам         | навчальна | 0,0414  | 0,0109  | 0,0305  |
| 24 | Фенацетин         | навчальна | 1,2833  | 0,7996  | 0,4837  |
| 25 | Піндолол          | навчальна | 0,6232  | 0,8976  | -0,2744 |
| 26 | Празозин          | навчальна | 0,4314  | 0,5477  | -0,1163 |
| 27 | Преднізолон       | навчальна | 0,9395  | 0,8912  | 0,0483  |
| 28 | Ранітидин         | навчальна | 0,4624  | 0,2074  | 0,2550  |
| 29 | Ритонавір         | навчальна | 0,0792  | 0,4578  | -0,3786 |
| 30 | Тимолол           | навчальна | 0,9624  | 0,9365  | 0,0259  |
| 31 | Толбутамід        | навчальна | -0,5229 | -0,3385 | -0,1844 |
| 32 | Трипролідін       | навчальна | 0,9031  | 0,8421  | 0,0610  |
| 33 | Верапаміл         | навчальна | 1,1661  | 1,0428  | 0,1233  |
| 34 | Варфарин          | навчальна | -0,7959 | -0,6133 | -0,1826 |
| 35 | Зидовудин         | навчальна | 1,0934  | 0,6876  | 0,4058  |
| 36 | Дилтіазем         | тестова   | 1,1072  | 0,7427  | 0,3645  |
| 37 | Хінідин           | тестова   | 0,7267  | 0,3699  | 0,3568  |
| 38 | Лоразепам         | тестова   | 0,0414  | 0,0822  | -0,0408 |
| 39 | Метилпреднізо-лон | тестова   | 0,8751  | 0,7652  | 0,1099  |
| 40 | Теноксикам        | тестова   | -1,1367 | -0,7010 | -0,4357 |
| 41 | Теофілін          | тестова   | -0,1871 | -0,4552 | 0,2681  |



Таблиця 2.6. Результати прогнозування  $CL_h$  для речовин тестової та навчальної вибірок за моделлю (2.5)

| №  | Лікарська речовина | Вибірка   | Експериментальне значення $\log CL_h$ | Прогнозоване значення $CL_h$ | Різниця між експериментальним та прогнозованим значенням |
|----|--------------------|-----------|---------------------------------------|------------------------------|----------------------------------------------------------|
| 1  | Ацетамінофен       | навчальна | 0,6021                                | 0,6874                       | -0,0853                                                  |
| 2  | Буспірон           | навчальна | 1,2833                                | 1,4552                       | -0,1719                                                  |
| 3  | Кофеїн             | навчальна | 0,1461                                | 0,2755                       | -0,1294                                                  |
| 4  | Дезипрамін         | навчальна | 1,0128                                | 1,2224                       | -0,2096                                                  |
| 5  | Діазепам           | навчальна | -0,3665                               | 0,2520                       | -0,6185                                                  |
| 6  | Диклофенак         | навчальна | 0,8651                                | 0,2404                       | 0,6247                                                   |
| 7  | Дифлунізал         | навчальна | -0,7447                               | -0,3713                      | -0,3734                                                  |
| 8  | Фенопрофен         | навчальна | 0,2279                                | 0,4007                       | -0,1728                                                  |
| 9  | Фуросемід          | навчальна | -0,2291                               | -0,1769                      | -0,0522                                                  |
| 10 | Гемфіброзил        | навчальна | 0,4900                                | 0,7212                       | -0,2312                                                  |
| 11 | Гліпізид           | навчальна | -0,0177                               | -0,1097                      | 0,0920                                                   |
| 12 | Гранісетрон        | навчальна | 1,0414                                | 0,4926                       | 0,5488                                                   |
| 13 | Ібупрофен          | навчальна | 0,1461                                | 0,3658                       | -0,2197                                                  |
| 14 | Іміпрамін          | навчальна | 0,9759                                | 1,2622                       | -0,2863                                                  |
| 15 | Індометацин        | навчальна | 0,3502                                | 0,0531                       | 0,2971                                                   |
| 16 | Ірбесартан         | навчальна | 0,5855                                | 0,6658                       | -0,0803                                                  |
| 17 | Кетопрофен         | навчальна | 0,3464                                | -0,1967                      | 0,5431                                                   |
| 18 | Лідокаїн           | навчальна | 1,1761                                | 0,8903                       | 0,2858                                                   |
| 19 | Метопролол         | навчальна | 1,0846                                | 0,9127                       | 0,1719                                                   |
| 20 | Монтелукаст        | навчальна | 0,1038                                | 0,0204                       | 0,0834                                                   |
| 21 | Налоксон           | навчальна | 1,2900                                | 1,3565                       | -0,0665                                                  |
| 22 | Ондсетрон          | навчальна | 0,7709                                | 0,4388                       | 0,3321                                                   |

|    |                   |           |         |         |         |
|----|-------------------|-----------|---------|---------|---------|
| 23 | Оксазепам         | навчальна | 0,0414  | 0,0324  | 0,0090  |
| 24 | Фенацетин         | навчальна | 1,2833  | 0,9053  | 0,3780  |
| 25 | Піндолол          | навчальна | 0,6232  | 0,8791  | -0,2559 |
| 26 | Празозин          | навчальна | 0,4314  | 0,5624  | -0,1310 |
| 27 | Преднізолон       | навчальна | 0,9395  | 1,0482  | -0,1087 |
| 28 | Ранітидин         | навчальна | 0,4624  | 0,5013  | -0,0389 |
| 29 | Ритонавір         | навчальна | 0,0792  | 0,3646  | -0,2854 |
| 30 | Тимолол           | навчальна | 0,9624  | 0,9067  | 0,0557  |
| 31 | Толбутамід        | навчальна | -0,5229 | -0,3191 | -0,2038 |
| 32 | Трипролідін       | навчальна | 0,9031  | 0,7924  | 0,1107  |
| 33 | Верапаміл         | навчальна | 1,1661  | 1,0776  | 0,0885  |
| 34 | Варфарин          | навчальна | -0,7959 | -0,4409 | -0,3550 |
| 35 | Зидовудин         | навчальна | 1,0934  | 0,6383  | 0,4551  |
| 36 | Дилтіазем         | тестова   | 1,1072  | 0,8277  | 0,2795  |
| 37 | Хінідин           | тестова   | 0,7267  | 0,3190  | 0,4077  |
| 38 | Лоразепам         | тестова   | 0,0414  | 0,1331  | -0,0917 |
| 39 | Метилпреднізо-лон | тестова   | 0,8751  | 0,8551  | 0,0200  |
| 40 | Теноксикам        | тестова   | -1,1367 | -0,9051 | -0,2316 |
| 41 | Теофілін          | тестова   | -0,1871 | -0,3660 | 0,1789  |

## Висновки до розділу 2

Аналіз 15 фізико-хімічних, електронних та топологічних дескрипторів, а також різних QSAR моделей дозволив розробити ефективний математичний підхід до прогнозування печінкового метаболічного кліренсу:

$$\log CL_h = 1,189843 + 1,070339 \cdot x_1 + 0,136804 \cdot x_2 + 0,060467 \cdot x_3 + 0,071122 \cdot x_4 + 0,056033 \cdot x_5,$$

де  $x_1$  – енергія найнижчої незаповненої молекулярної орбіталі,  $x_2$  – енергія найвищої заповненої молекулярної орбіталі,  $x_3$  – торсійна енергія,  $x_4$  – кількість акцепторів водневих зв'язків,  $x_5$  – сумарний дипольний момент молекули.

## ВИСНОВКИ

1. Оцінка фізико-хімічних, електронних та топологічних дескрипторів дозволила відібрати ключові параметри, що мають найбільший внесок у прогнозування значень печінкового метаболічного кліренсу: енергію найнижчої незаповненої молекулярної орбіталі, енергію найвищої заповненої молекулярної орбіталі, торсійну енергію, кількість акцепторів водневих зв'язків та сумарний дипольний момент молекули.

2. Розроблено та валідовано QSAR модель для прогнозування печінкового метаболічного кліренсу, яка демонструє високу статистичну значущість.

3. Запропонований математичний підхід забезпечує можливість прогнозування печінкового метаболічного кліренсу на основі молекулярних дескрипторів, що дозволяє оптимізувати процес розробки нових лікарських засобів та оцінювати їхню метаболічну стабільність на ранніх етапах досліджень.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Lauth, W. W. (2010). *Hepatic Circulation: Physiology and Pathophysiology* (Vol. 1). Morgan & Claypool Publishers.
2. Talevi, A., & Bellera, C. L. (2022). Total clearance and organ clearance. In *The ADME encyclopedia: a comprehensive guide on biopharmacy and pharmacokinetics* (pp. 1128-1137). Cham: Springer International Publishing.
3. Almazroo, O. A., Miah, M. K., & Venkataramanan, R. (2017). Drug metabolism in the liver. *Clinics in liver disease*, 21(1), 1-20.
4. Smith, D. A., Beaumont, K., Maurer, T. S., & Di, L. (2018). Clearance in drug design: miniperspective. *Journal of Medicinal Chemistry*, 62(5), 2245-2255.
5. Liu, H., & Sahi, J. (2016). Role of hepatic drug transporters in drug development. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 56, S11-S22.
6. Shitara, Y., Horie, T., & Sugiyama, Y. (2006). Transporters as a determinant of drug clearance and tissue distribution. *European journal of pharmaceutical sciences*, 27(5), 425-446.
7. Feng, B., LaPerle, J. L., Chang, G., & Varma, M. V. (2010). Renal clearance in drug discovery and development: molecular descriptors, drug transporters and disease state. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*, 6(8), 939-952.
8. Kirchmair, J., Göller, A. H., Lang, D., Kunze, J., Testa, B., Wilson, I. D., ... & Schneider, G. (2015). Predicting drug metabolism: experiment and/or computation? *Nature reviews Drug discovery*, 14(6), 387-404.
9. Emoto, C., Murayama, N., Rostami-Hodjegan, A., & Yamazaki, H. (2010). Methodologies for investigating drug metabolism at the early drug discovery stage: prediction of hepatic drug clearance and P450 contribution. *Current drug metabolism*, 11(8), 678-685.
10. Ghibellini, G., Vasist, L. S., Leslie, E. M., Heizer, W. D., Kowalsky, R. J., Calvo, B. F., & Brouwer, K. L. R. (2007). In vitro–in vivo correlation of

hepatobiliary drug clearance in humans. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 81(3), 406-413.

11. Hallifax, D., & Houston, J. B. (2009). Methodological uncertainty in quantitative prediction of human hepatic clearance from in vitro experimental systems. *Current drug metabolism*, 10(3), 307-321.

12. Sugiyama, Y., & Aoki, Y. (2023). A 20-year research overview: quantitative prediction of hepatic clearance using the in vitro-in vivo extrapolation approach based on physiologically based pharmacokinetic modeling and extended clearance concept. *Drug Metabolism and Disposition*, 51(9), 1067-1076.

13. Li, H., Sun, J., Sui, X., Liu, J., Yan, Z., Liu, X., ... & He, Z. (2009). First-principle, structure-based prediction of hepatic metabolic clearance values in human. *European journal of medicinal chemistry*, 44(4), 1600-1606.

14. <https://go.drugbank.com/>

15. Riley, R. J., McGinnity, D. F., & Austin, R. P. (2005). A unified model for predicting human hepatic, metabolic clearance from in vitro intrinsic clearance data in hepatocytes and microsomes. *Drug Metabolism and Disposition*, 33(9), 1304-1311.

16. <https://www.mathworks.com/products.html>

17. Matlab for artificial intelligence. URL: <https://www.mathworks.com/products/matlab.html>.

18. Pirhadi, S., Shiri, F., & Ghasemi, J. B. (2015). Multivariate statistical analysis methods in QSAR. *Rsc Advances*, 5(127), 104635-104665.

19. Varmuza, K., Dehmer, M., & Bonchev, D. (2012). *Statistical modelling of molecular descriptors in QSAR/QSPR*. Wiley Online Library.

20. Nantasenamat, C., Isarankura-Na-Ayudhya, C., Naenna, T., & Prachayasittikul, V. (2009). A practical overview of quantitative structure-activity relationship. *EXCLI J*, 8(7), 74-88.

21. Polishchuk, P. (2017). Interpretation of quantitative structure–activity relationship models: past, present, and future. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 57(11), 2618-2639.

22. Esposito, E. X., Hopfinger, A. J., & Madura, J. D. (2004). Methods for applying the quantitative structure-activity relationship paradigm. *Chemoinformatics: Concepts, methods, and tools for drug discovery*, 131-213.

23. Wang, T., Wu, M. B., Lin, J. P., & Yang, L. R. (2015). Quantitative structure–activity relationship: promising advances in drug discovery platforms. *Expert opinion on drug discovery*, 10(12), 1283-1300.

# CERTIFICAT DE PARTICIPATION

**Volodymyr Pustilnik**

a pris une participation à la VII Conférence Scientifique et Pratique Internationale

## «Débats scientifiques et orientations prospectives du développement scientifique»

et publié des papiers scientifiques

**QSAR ПРОГНОЗУВАННЯ  
ПЕЧІНКОВОГО МЕТАБОЛІЧНОГО  
КЛІРЕНСУ ОРГАНІЧНИХ  
ЛІКАРСЬКИХ РЕЧОВИН**

Le directeur associé  
SCI SORBONNE  
**GÉRARD BLANDIN**



**Paris**  
République française

**4 Avril**  
2025

**0.6 ECTS credits (18 hours)**

Recommended by the Academic Council  
of the «Institute of Scientific and Technical  
Integration and Cooperation»  
Protocol N° 13 from April 3rd, 2025.

Les matériaux du participant à la conférence  
ont été acceptés et publiés dans la collection  
de papiers scientifiques AOT02.

Chef de l'organisation publiée  
Plateforme scientifique et Open Access  
**GOLDENBLAT MIRIAM**



ISPC N° 040425-058

✓ La conférence est incluse dans le  
**ACADEMIC RESEARCH INDEX**

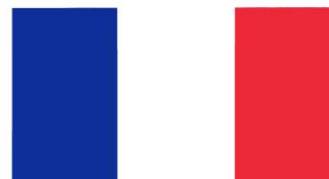
✓ La conférence certifiée selon  
la norme SCC-2000.  
**Euro Science Certificat**  
N° 22886 du 10.02.2025



✓ La conférence est enregistrée à  
«l'Institut ukrainien d'expertise  
et d'information scientifique et  
technique». **UKRISTEI Certificat**  
N° 416 du 12.06.2024

✓ livre édité selon les normes  
ISO 2108:2005, ISO 1086:1991  
et ISO 7275:1985.

✓ article publié indexés par  
**CrossRef, Google Scholar, OUCI,  
OpenAIRE, WorldCat, Semantic  
Scholar, Mendeley, Scilit,  
PubPeer, Lens.org, Scite\_ etc.**



DOI 10.36074/logos-04\_04-2025





## SUMMARY

**Volodymyr Pustilnik**

### QSAR PREDICTION OF HEPATIC METABOLIC CLEARANCE OF ORGANIC DRUGS

Department of Analytical, Physical and Colloid Chemistry

**Scientific supervisor:** associate professor Yaroslava Pushkarova

**Keywords:** drug metabolism, biotransformation, pharmacokinetics, QSAR modeling.

**Introduction.** Hepatic metabolic clearance is an important pharmacokinetic parameter that allows the assessment of how quickly and efficiently a drug is metabolized in the liver and eliminated from the body. This is crucial for: dose optimization, predicting drug duration of action, and minimizing toxicity and side effects by controlling the metabolic process.

Traditional methods for studying hepatic metabolic clearance require complex and expensive experiments, which may take years to complete. The use of QSAR models for predicting metabolic clearance significantly accelerates research, reduces costs, and minimizes the need for extensive laboratory testing. This is especially important in the early stages of drug development, where each testing phase demands substantial resources.

**Materials and methods.** Data set – 41 organic compounds, which are characterized by 15 physical-chemical, electronic and topological descriptors. Methods of investigation: multiple linear regression; correlation analysis; statistical analysis.

**Results.** The mathematical equation with five predictors that describes the relationship between the logarithm of the experimental values of hepatic metabolic clearance of organic drugs and the following descriptors: «energy of the lowest unoccupied molecular orbital», «energy of the highest occupied molecular orbital», «torsional energy», «number of hydrogen bond acceptors» and «total dipole moment of the molecule» is given as:

$$\log CL_h = 1,189843 + 1,070339 \cdot x_1 + 0,136804 \cdot x_2 + 0,060467 \cdot x_3 + 0,071122 x_4 + 0,056033 \cdot x_5,$$

where  $x_1$  – energy of the lowest unoccupied molecular orbital,  $x_2$  – energy of the highest occupied molecular orbital,  $x_3$  – torsional energy,  $x_4$  – number of hydrogen bond acceptors,  $x_5$  – total dipole moment of the molecule.

**Conclusions.** Evaluation of physicochemical, electronic, and topological descriptors has identified the key parameters contributing the most to the prediction of hepatic metabolic clearance values: energy of the lowest unoccupied molecular orbital, energy of the highest occupied molecular orbital, torsional energy, number of hydrogen bond acceptors, and total dipole moment of the molecule.

A QSAR model for predicting hepatic metabolic clearance has been developed and validated, demonstrating high statistical significance.

The proposed mathematical approach enables the prediction of metabolism rates for new compounds at the stage of their chemical design, facilitating the faster development of effective drugs with predictable metabolic stability.