

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

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

ВИПУСКНА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему

**«QSPR-МОДЕЛЮВАННЯ КОНСТАНТ ДИСОЦІАЦІЇ АКТИВНИХ
ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ІНГРЕДІЄНТІВ»**

Виконала: здобувачка вищої освіти 6 курсу, групи 1082А
напряму підготовки 22 «Охорона здоров'я»
спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація»
освітньої програми «Фармація»

Гавриляк Валерія Олегівна

Керівник: к.хім.н., доцент Пушкарьова Я.М.

Рецензент: к.мед.н., доцент Половинка В.О.

КИЇВ-2026

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	3
ВСТУП	4
1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	7
1.1 QSPR як інструмент фармацевтичного моделювання.....	7
1.2 Структурно-хімічні чинники, що визначають дисоціацію органічних сполук.....	8
1.3 Значення константи дисоціації у фармацевтичному аналізі	9
Висновки до розділу 1	11
2. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА.....	12
2.1 Об'єкти дослідження.....	12
2.2 Розрахунок дескрипторів	24
2.3 Побудова QSPR-моделі.....	26
Висновки до розділу 2	35
ВИСНОВКИ.....	37
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	38
ДОДАТОК	41
SUMMARY	45

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АФІ	активний фармацевтичний інгредієнт
pK_a	константа дисоціації
QSPR	Quantitative Structure–Property Relationship
RDKit	Research and Development Kit
CPSA	Charged Partial Surface Area
WHIM	Weighted Holistic Invariant Molecular
MOE	Molecular Operating Environment
WTPT-2	Weighted Path Descriptor
MinAbsPartialCharge	мінімальне абсолютне часткове значення заряду
MinPartialCharge	мінімальний частковий заряд
fr_COO	фрагментний (структурний) дескриптор, що показує кількість карбоксильних груп
R^2	коефіцієнт детермінації

ВСТУП

Актуальність теми. У сучасній розробці лікарських засобів важливим етапом є вивчення фізико-хімічних властивостей активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), зокрема їх здатності до дисоціації. Знання кислотно-лужних характеристик сполук відіграє ключову роль у оптимізації створення препаратів. Одним із базових параметрів, що визначає поведінку молекули у розчині, є константа дисоціації (pK_a), що відображає здатність молекули або йону утримувати протон у своїх іонізованих центрах. Оскільки більшість лікарських речовин іонізується у фізіологічних умовах, значення pK_a безпосередньо впливає на їх фармакокінетику, зокрема розчинність, проникність та біодоступність.

Експериментальне визначення pK_a часто є ресурсомістким та тривалим, що зумовлює актуальність застосування комп'ютерних методів прогнозування. Одним із ефективних підходів є QSPR-моделювання (Quantitative Structure–Property Relationship), що ґрунтується на встановленні кількісного зв'язку між структурою молекули та її властивостями. Використання цього методу дозволяє передбачати поведінку нових лікарських речовин без проведення розширених експериментальних досліджень. Таким чином, QSPR-моделювання констант дисоціації АФІ виступає перспективним напрямом, що дає змогу оптимізувати процес розробки нових лікарських засобів, скоротити експериментальні етапи визначення кислотно-лужних характеристик і підвищити ефективність скринінгу нових молекул.

Мета і завдання дослідження. Мета дослідження – розробити QSPR модель, що дозволяє прогнозувати константи дисоціації активних фармацевтичних інгредієнтів на основі їх хімічної структури.

Для досягнення поставленої мети необхідно вирішити такі завдання:

1) розрахувати молекулярні дескриптори для сформованої вибірки АФІ, що характеризують їх структурні, електронні, топологічні та інші релевантні властивості; провести відбір інформативних дескрипторів із застосуванням статистичних методів і алгоритмів;

2) побудувати QSPR-модель, що описує залежність між структурними параметрами молекул та експериментальними значеннями їх констант дисоціації;

3) оцінити прогностичну здатність побудованої моделі для передбачення значень констант дисоціації нових АФІ.

Об'єкт дослідження – активні фармацевтичні інгредієнти з відомими експериментальними значеннями констант дисоціації.

Предмет дослідження – взаємозв'язок між молекулярними дескрипторами АФІ та їх константами дисоціації, встановлений із використанням методу QSPR-моделювання.

Методи дослідження: кореляційний аналіз; метод множинної лінійної регресії; статистичний аналіз результатів моделювання.

Програмне забезпечення – Matlab R2025b (trial license).

Новизна та значення одержаних результатів. Наукова новизна роботи полягає у створенні та валідації QSPR-моделі прогнозування констант дисоціації активних фармацевтичних інгредієнтів на основі молекулярних дескрипторів, що дозволяє передбачати кислотно-лужні властивості речовин без проведення експериментальних визначень.

У роботі встановлено статистично значущі залежності між структурними характеристиками молекул та їх pK_a -показниками, що розширює можливості хемоінформатики щодо оцінювання дисоціаційних властивостей АФІ. Сформовано інформативний набір дескрипторів, релевантних для прогнозування величини pK_a , та обґрунтовано їхній внесок у модель.

Практичне значення одержаних результатів полягає у можливості застосування побудованої QSPR-моделі для:

– зменшення кількості експериментальних визначень pK_a і відповідного скорочення ресурсів;

– прискорення відбору перспективних активних речовин та оптимізації процесу розроблення лікарських засобів.

Апробація результатів дослідження. Результати дослідження представлені на X Міжнародній науковій конференції «Традиційні та інноваційні підходи до наукових досліджень».

Публікації. Гавриляк В.О., Пушкарьова Я.М. QSPR-моделювання констант дисоціації активних фармацевтичних інгредієнтів. X Міжнародна наукова конференція «Традиційні та інноваційні підходи до наукових досліджень», м. Луцьк, Україна, 26 грудня 2025, С. 535-536.

Структура роботи: 46 сторінок, 2 розділи, 1 додаток, список використаних джерел містить 22 публікації.

1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 QSPR як інструмент фармацевтичного моделювання

Кількісне співвідношення «структура–властивість» (Quantitative Structure–Property Relationship) є важливим методом у відкритті та розробці нових лікарських засобів. Він дозволяє створювати моделі, що описують фізико-хімічні та фармакологічні властивості молекул на основі їхньої хімічної структури. Для цього використовуються різноманітні молекулярні дескриптори – числові показники, що кодують структурні, електронні та інші особливості молекули. До них належать конформаційні, електронні, квантово-механічні, просторові, топологічні, термодинамічні та інші характеристики [1].

Побудова успішної QSPR-моделі включає кілька основних етапів [2-4]:

- 1) вибір набору даних – формування бази молекул із відомими властивостями;
- 2) отримання значень дескрипторів – визначення структурних та емпіричних характеристик молекул;
- 3) відбір змінних – визначення найінформативніших дескрипторів для моделювання;
- 4) побудова моделі;
- 5) оцінка достовірності моделі.

QSPR-моделі дозволяють прогнозувати властивості як уже досліджених сполук, так і нових, невивчених молекул. Це забезпечує кілька важливих переваг [5, 6]:

- 1) важливість на ранніх етапах розробки – математичні моделі допомагають відсіювати потенційно неефективні або токсичні молекули до початку дорогих лабораторних випробувань;

2) економія часу та ресурсів – можливість попередньо оцінювати сотні чи тисячі сполук без проведення експериментів у лабораторії;

3) прогнозування для невідомих молекул – дає змогу оцінювати характеристики сполук, які ще не були синтезовані або вивчені, що прискорює відкриття нових лікарських засобів.

Завдяки цьому QSPR є потужним інструментом для прогнозування біологічної активності, розчинності, іонізаційних властивостей, проникнення через мембрани та інших важливих характеристик потенційних ліків ще на ранніх етапах дослідження.

1.2 Структурно-хімічні чинники, що визначають дисоціацію органічних сполук

Структурно-хімічні чинники, що визначають дисоціацію органічних сполук, – це властивості молекули, що впливають на її здатність віддавати або приєднувати протон (H^+), тобто проявляти кислотні чи основні властивості. Основні з них такі [7, 8]:

1. Електронна природа замісників

Замісники, що забирають або віддають електрони, впливають на стабільність йонів, що утворюються після дисоціації:

– електронно-акцепторні групи ($-NO_2$, $-Cl$, $-CN$, $-COOH$) підсилюють дисоціацію, оскільки стабілізують негативний заряд на аніоні;

– електронно-донорні групи ($-CH_3$, $-OH$, $-NH_2$) послаблюють дисоціацію, оскільки підвищують електронну густину на атомі, до якого приєднаний протон.

2. Резонансні ефекти

Якщо заряд, що виникає після дисоціації, може делокалізуватись (розподілитися по кількох атомах), то сполука стає стабільнішою та дисоціація відбувається легше.

3. Індукційний ефект

Передача електронної густини через σ -зв'язки також впливає на дисоціацію:

- -I ефект (відтягування електронів) сприяє дисоціації;
- +I ефект (надання електронів) зменшує схильність до дисоціації.

4. Гібридизація атома, до якого приєднано протон

Чим більша s-частка в орбіталі атома, тим ближче електрони до ядра і тим сильніше притягується протон.

5. Стеричні ефекти

Об'ємні замісники можуть ускладнювати підхід розчинника або йонів до реакційного центру, що може зменшувати ступінь дисоціації.

6. Вплив розчинника

Полярність і здатність розчинника стабілізувати йони суттєво впливають на дисоціацію:

- полярні протонні розчинники (вода, спирти) стабілізують йони та дисоціація зростає;
- неполярні середовища (ефіри, вуглеводні) зменшують дисоціацію.

7. Водневi зв'язки

Водневi зв'язки всередині або між молекулами можуть сприяти або перешкоджати віддачі протона залежно від розташування атомів.

1.3 Значення константи дисоціації у фармацевтичному аналізі

Константа дисоціації (pK_a) є ключовим параметром, що характеризує кислотно-основні властивості лікарських речовин. Вона відображає здатність молекули віддавати або приєднувати протон (H^+) і фактично визначає ступінь іонізації сполуки в середовищі з певним значенням рН. Від pK_a залежить рівень дисоціації речовини, що впливає на її розчинність, ліпофільність, проникність

крізь біологічні мембрани, а відтак – на абсорбцію, розподіл та загальний фармакокінетичний профіль лікарського засобу [9, 10].

У процесі фармацевтичної розробки знання pK_a дозволяє прогнозувати у якій формі (іонізованій чи неіонізованій) перебуватиме лікарська сполука при різних фізіологічних значеннях рН. Іонізовані форми зазвичай краще розчиняються у водних середовищах, тоді як неіонізовані – більш ліпофільні та легше проходять крізь мембрани шляхом пасивної дифузії. Саме тому оптимальне співвідношення іонізованої та неіонізованої форм є критичним для забезпечення біодоступності препарату [11].

Гradient рН у шлунково-кишковому тракті (від кислого у шлунку до слабколужного у тонкому кишечнику) визначає ступінь іонізації лікарських засобів і, відповідно, місце їхнього переважного всмоктування [12]:

- слабкі кислоти (pK_a 2,5–7,5) здебільшого абсорбуються у кислому середовищі шлунка, де вони перебувають переважно у неіонізованій формі.

- слабкі основи (pK_a 5–11) краще всмоктуються у тонкому кишечнику, де підвищений рН сприяє переходу у неіонізований стан.

- речовини з дуже низькими ($pK_a < 1$) або дуже високими значеннями ($pK_a > 11$) залишаються іонізованими майже по всій довжині шлунково-кишкового тракту, що зазвичай знижує їхню здатність проникати через ліпідні мембрани.

Таким чином, правильне врахування кислотно-основних характеристик лікарських субстанцій є необхідною умовою для оптимізації розчинності, швидкості всмоктування та біодоступності препаратів. Визначення та прогнозування pK_a відіграє ключову роль на ранніх етапах дизайну лікарських засобів, сприяючи підвищенню терапевтичної ефективності та покращенню результатів лікування.

Висновки до розділу 1

1. QSPR є важливим і ефективним інструментом у фармацевтичному моделюванні, що дозволяє прогнозувати фізико-хімічні та фармакологічні характеристики молекул на основі їхньої структури.

2. Структурно-хімічні чинники, такі як електронна природа замісників, резонансні та індукційні ефекти, гібридизація атомів, стеричні фактори, вплив розчинника та водневі зв'язки, істотно визначають процес дисоціації органічних сполук і впливають на їх кислотно-основні властивості.

3. Константа дисоціації є ключовим параметром у фармацевтичному аналізі, оскільки визначає ступінь іонізації лікарської речовини, що впливає на її розчинність, ліпофільність, проникність через біологічні мембрани та фармакокінетичні характеристики.

4. Знання pK_a і кислотно-основних властивостей сполук дозволяє прогнозувати їхню поведінку в різних відділах шлунково-кишкового тракту, оптимізувати фармацевтичні формули та підвищити біодоступність препаратів, що сприяє покращенню терапевтичного ефекту.

2. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

2.1 Об'єкти дослідження

Для проведення дослідження були обрані активні фармацевтичні інгредієнти, що відрізняються за своєю хімічною структурою та кислотно-основними властивостями (таблиця 2.1). До вибірки увійшли сполуки, які є представниками різних фармакологічних груп і характеризуються наявністю функціональних груп різної природи. Експериментальні значення pK_a отримані з наукової літератури [13].

Таблиця 2.1. Набір даних для QSPR-моделювання

Номер	Назва АФІ	pK_a (експериментальні значення) [13]
1	Окспренолол	9,30
2	Протріптилін	10,7
3	Триміпрамін	9,40
4	Хінін	9,70
5	Сальбутамол	10,30
6	Тулобутерол	10,40
7	Прокаїнамід	9,20
8	Морфін	9,90
9	Кодеїн	8,20
10	Лідокаїн	7,90
11	Суматриптан	9,60
12	Буспірон	7,20
13	Буфуралол	9,00
14	Бупівакаїн	8,10

15	Мепівакаїн	7,70
16	Прилокаїн	7,90
17	Кетамін	7,50
18	Ацетамінофен	9,50
19	Фенілпропаноламін	9,44
20	Верапаміл	9,04
21	Фенобарбітал	7,41
22	Амобарбітал	7,94
23	Дилтіазем	7,75
24	Рифампіцин	7,58
25	Промазин	9,09
26	Індапамід	9,16
27	Дезипрамін	10,28
28	Трифлупромазин	8,56
29	Діазепам	7,63
30	Ацетилсаліцилова кислота	3,74
31	Бензойна кислота	4,17
32	Нікотинова кислота	4,84
33	Саліцилова кислота	3,07
34	Альмінопрофен	5,02
35	Фенопрофен	5,70
36	Флурбіпрофен	4,20
37	Індопрофен	4,25
38	Напроксен	4,20
39	Тіапрофенова кислота	3,80
40	Ацебутолол	9,20
41	Прокаїн	8,90

42	Фенілефрин	8,90
43	Хлорфенірамін	9,14
44	Галлопаміл	9,01
45	Хлорпромазин	9,21
46	Левомепромазин	9,15
47	Тіоридазин	9,50
48	Пропериціазин	8,10
49	Секобарбітал	7,92
50	Бупропіон	8,30
51	Дифенгідрамін	9,12
52	Пропранолол	9,55
53	Доксепін	9,16
54	Омепразол	6,15
55	Алпренолол	9,38
56	Атенолол	9,42
57	Метопролол	9,44
58	Ібупрофен	4,55
59	Кетопрофен	4,18

Опис активних фармацевтичних інгредієнтів [14, 15]:

1) окспренолол: кислотно-основні властивості – слабка основа, фармакологічна група – бета-адреноблокатори, показання – артеріальна гіпертензія, профілактика приступів стенокардії, профілактика інфаркту міокарда.

2) протріптилін: кислотно-основні властивості – слабка основа, фармакологічна група – трициклічний антидепресант (має стимулюючою дією), показання – при депресіях.

3) триміпрамін: кислотно-основні властивості – слабка основа, фармакологічна група – трициклічний антидепресант (з седативною дією), показання – при тривожних та депресивних розладах.

4) хінін: кислотно-основні властивості – слабка основа, фармакологічна група – протималярійний засіб (алкалоїд), показання – при стійкості малярійного паразита до інших протималярійних препаратів.

5) сальбутамол: кислотно-основні властивості – слабка основа, фармакологічна група – бета-адреноміметик (бронходилататор), показання – купірування нападів задухи при захворюваннях, що супроводжуються обструкцією дихальних шляхів; профілактика приступів бронхоспазму, пов'язаних з дією алергену або спричинених фізичним навантаженням; тривале підтримуюче лікування бронхіальної астми як одного з компонентів комплексної терапії.

6) тулобутерол: кислотно-основні властивості – слабка основа, фармакологічна група – бета-адреноміметик тривалої дії, показання – профілактика і лікування бронхоспазму, особливо при нічній астмі.

7) прокаїнамід: кислотно-основні властивості – слабка основа, фармакологічна група – антиаритмічний засіб (блокатор Na^+ -каналів, клас IA), показання – розлади серцевого ритму: шлуночкові аритмії (екстрасистолія, тахікардія).

8) морфін: кислотно-основні властивості – слабка основа, фармакологічна група – анальгетики, опіоїди, природні алкалоїди опію, показання – больовий синдром сильної інтенсивності, у тому числі при злоякісних новоутвореннях, тяжких травмах, інфаркті міокарда, у післяопераційному періоді.

9) кодеїн: кислотно-основні властивості – слабка основа, фармакологічна група – алкалоїди опію та похідні, показання – знеболювальний, протикашльовий засіб, больовий синдром слабкої та помірної інтенсивності, що не полегшується іншими обезболюючими.

10) лідокаїн: кислотно-основні властивості – слабка основа, фармакологічна група – препарати для місцевої анестезії, показання – місцева анестезія (термінальна, інфільтраційна, провідникова) у хірургії, офтальмології, стоматології, отоларингології.

11) суматриптан: кислотно-основні властивості – слабка основа, фармакологічна група – препарати, що застосовуються для лікування мігрені, селективні агоністи 5HT₁-рецепторів серотоніну, показання – призначають для швидкого полегшення стану при нападах мігрені, з аурою чи без неї.

12) буспірон: кислотно-основні властивості – слабка основа, фармакологічна група – засоби, що впливають на нервову систему, анксиолітики, показання – симптоматичне лікування тривожних станів з такими домінуючими симптомами, як тривожність, внутрішній неспокій, стан напруження.

13) буфуралол: кислотно-основні властивості – слабка основа, фармакологічна група – неселективний бета-адреноблокатор, показання – антигіпертензивний і антиаритмічний засіб.

14) бупівакаїн: кислотно-основні властивості – слабка основа, фармакологічна група – препарати для місцевої анестезії, показання – для інтратекальної (субарахноїдальної) спинномозкової анестезії в хірургії.

15) мепівакаїн: кислотно-основні властивості – слабка основа, фармакологічна група – препарати для місцевої анестезії, показання – інфільтраційна та провідникова анестезія у стоматології.

16) прилокаїн: кислотно-основні властивості – слабка основа, фармакологічна група – місцевий анестетик, показання – місцева анестезія, в тому числі інфільтраційна.

17) кетамін: кислотно-основні властивості – слабка основа, фармакологічна група – засоби для загальної анестезії, показання – болісні процедури; нейродіагностичні процедури; ендоскопія; деякі процедури в офтальмології; діагностичні та хірургічні втручання у ділянці шиї або ротової

порожнини; при лікуванні зубів; отоларингологічні втручання; гінекологічні екстраперитонеальні втручання; втручання в акушерстві, введення у наркоз для операції кесаревого розтину; втручання в ортопедії та травматології.

18) ацетамінофен: кислотно-основні властивості – слабка кислота, фармакологічна група – анальгетики та антипіретики, показання – симптоматичне лікування захворювань, що супроводжуються болем слабкої та помірної інтенсивності та/або підвищенням температури тіла.

19) фенілпропаноламін: кислотно-основні властивості – слабка основа, фармакологічна група – адрено- і симпатоміметики, регулятори апетиту, показання – протинабряковий (при застуді), раніше в засобах для схуднення.

20) верапаміл – кислотно-основні властивості – слабка основа, фармакологічна група – селективні антагоністи кальцію з переважною дією на серце, показання – артеріальна гіпертензія; ішемічна хвороба серця.

21) фенобарбітал: кислотно-основні властивості – слабка кислота, фармакологічна група – барбітурат, протисудомний і снодійний засіб, показання – епілепсія, хорея, спастичний параліч, спазм периферичних артерій, еклампсія, гемолітична хвороба новонароджених.

22) амобарбітал: кислотно-основні властивості – слабка кислота, фармакологічна група – барбітурат середньої тривалості дії, показання – снодійний й протисудомний засіб.

23) дилтіазем: кислотно-основні властивості – слабка основа, фармакологічна група – селективні антагоністи кальцію з переважною дією на серце, показання – стенокардія, артеріальна гіпертензія, для зниження шлуночкового ритму при фібриляції передсердь.

24) рифампіцин: кислотно-основні властивості – слабка кислота, фармакологічна група – протитуберкульозні засоби, антибіотики, показання – у комплексній терапії для лікування туберкульозу різної локалізації,

туберкульозного менінгіту, а також атипівих мікобактеріозів; інфекційно-запальних захворювань нетуберкульозної природи.

25) промазин: кислотно-основні властивості – слабка основа, фармакологічна група – нейролептик, показання: для лікування психомоторного збудження, агресії, тривоги.

26) індапамід: кислотно-основні властивості – слабка кислота, фармакологічна група – засоби, що впливають на серцево-судинну систему, нетіазидні діуретики з помірно вираженою активністю, сульфонаміди, показання – есенціальна гіпертензія.

27) дезипрамін: кислотно-основні властивості – слабка основа, фармакологічна група – трициклічний антидепресант, показання – дікування депресій, тривожних розладів.

28) трифлупромазин: кислотно-основні властивості – слабка основа, фармакологічна група – фенотіазиновий нейролептик, показання – шизофренія, психомоторне збудження.

29) діазепам: кислотно-основні властивості – слабка кислота, фармакологічна група – бензодіазепіновий транквілізатор, показання – тривожні розлади, безсоння, усунення м'язових спазмів, асоційованих зі спазмами церебральної етіології.

30) ацетилсаліцилова кислота: кислотно-основні властивості – слабка кислота, фармакологічна група – антиагрегант, показання – гостра та хронічна ішемічна хвороба серця; профілактика повторного тромбоутворення; первинна профілактика тромбозів, серцево-судинних захворювань, біль, гарячка, запалення.

31) бензойна кислота: кислотно-основні властивості – слабка ароматична кислота, фармакологічна група – консервант, антисептичний засіб, показання – при грибкових ураженнях шкіри (дерматомікози), як слабкий антисептик; у складі мазей та лініментів (протимікробна та протигрибкова дія); у

фармацевтичній промисловості як консервант у сироплах, розчинах, дозованих формах.

32) нікотинова кислота – кислотно-основні властивості – слабка кислота, фармакологічна група – периферичні вазодилататори, показання – лікування пелагри, ішемічні порушення мозкового кровообігу, спазм судин кінцівок, спазм судин нирок, рани, виразки, що тривалий час не загоюються, ускладнення цукрового діабету, гіпоацидний гастрит, ентероколіт, коліт, захворювання печінки (гострі та хронічні гепатити), неврит лицьового нерва, інтоксикації різного генезу.

33) саліцилова кислота: кислотно-основні властивості – слабка кислота, фармакологічна група – дерматологічні засоби, антисептичний засіб, показання – застосовують при інфекційних ураженнях шкіри.

34) альмінопрофен: кислотно-основні властивості – слабка кислота, фармакологічна група – нестероїдний протизапальний засіб, показання – протизапальний, аналгетичний засіб.

35) фенпрофен: кислотно-основні властивості – слабка кислота, фармакологічна група – нестероїдний протизапальний засіб, показання: біль, артрит, запалення.

36) флурбіпрофен: кислотно-основні властивості – слабка кислота, фармакологічна група – нестероїдний протизапальний засіб, показання – для короткотривалого симптоматичного полегшення болю в горлі у дорослих та дітей.

37) індопрофен: кислотно-основні властивості – слабка кислота, фармакологічна група – нестероїдний протизапальний засіб, показання – при артритах та болі.

38) напроксен: кислотно-основні властивості – слабка кислота, фармакологічна група – нестероїдний протизапальний засіб, показання – полегшення симптомів ревматоїдного артриту; остеоартриту; анкілозуючого

спондилоартриту; тендиніту; бурситу; гострої подагри; терапія больового синдрому.

39) тіапрофенова кислота: кислотно-основні властивості – слабка кислота, фармакологічна група – нестероїдний протизапальний засіб, показання – при артритих, болі.

40) ацебутолол: кислотно-основні властивості – слабка основа, фармакологічна група – бета-адреноблокатор, показання – артеріальна гіпертензія, стенокардія, тахікардія.

41) прокаїн: кислотно-основні властивості – слабка основа, фармакологічна група – місцевий анестетик, показання – інфільтраційна та провідникова анестезія.

42) фенілефрин: кислотно-основні властивості – слабка основа, фармакологічна група – симпатоміметики, показання – максимально швидке та виражене розширення зіниці, профілактика розвитку увеїту або руйнування синехії при увеїті, розширення зіниці перед внутрішньоочним хірургічним втручанням.

43) хлорфенірамін: кислотно-основні властивості – слабка основа, фармакологічна група – антигістамінний засіб (H₁-блокатор), показання – при алергічному реніті, риносинусопатії, вазомоторному реніті, полінозі; при інфекційних захворюваннях, що супроводжується ринітом синуситом.

44) галлопаміл: кислотно-основні властивості – слабка основа. фармакологічна група – селективні антагоністи кальцію з переважною дією на серце, показання – профілактика приступів стенокардії та артеріальної гіпертензії.

45) хлорпромазин: кислотно-основні властивості – слабка основа, фармакологічна група – антипсихотичні препарати, показання – хронічні параноїдні та галюцинаторно-параноїдні стани, стани психомоторного збудження у хворих на шизофренію, алкогольний психоз, маніакальне

збудження у хворих на маніакально-депресивний психоз, психічні розлади у хворих на епілепсію, ажитована депресія у хворих на пресенільний, маніакально-депресивний психоз; невротичні захворювання, що супроводжуються підвищенням м'язового тону; стійкий біль.

46) левомепромазин: кислотно-основні властивості – слабка основа, фармакологічна група – нейролептик, показання – психомоторне збудження різної етіології; посилення дії анальгетиків, засобів для загальної анестезії, антигістамінних препаратів; больовий синдром при невралгії трійчастого та невриті лицевого нерва, оперізувальному лишаї.

47) тіоридазин: кислотно-основні властивості – слабка основа, фармакологічна група – антипсихотик, показання: психічні та емоційні порушення, що супроводжуються страхом, тривожністю, збудженням; гостра та підгостра шизофренія, органічні психози, психомоторне збудження, маніакально-депресивні стани, неврози, синдром алкогольної абстиненції, психічні розлади поведінки дітей, збуджений стан у пацієнтів літнього віку.

48) рропериціазин: кислотно-основні властивості – слабка основа, фармакологічна група – антипсихотичний засіб (нейролептик); похідне фенотіазину, показання – шизофренія та інші психотичні розлади; гострі та хронічні психози; стани з психомоторним збудженням, тривогою, агресією; може застосовуватися як седативний компонент у лікуванні невротичних та тривожних станів.

49) секобарбітал: кислотно-основні властивості – слабка кислота, фармакологічна група – снодійний засіб, показання – пермедикація, безсоння.

50) бупропіон: кислотно-основні властивості – слабка основа, фармакологічна група – антидепресант (інгібітор зворотного захоплення дофаміну та норадреналіну), показання – лікування депресивних епізодів (великого депресивного розладу).

51) дифенгідрамін: кислотно-основні властивості – слабка основа, фармакологічна група – антигістамінні засоби (антагоніст H_1 -гістамінових рецепторів), показання – сонячні опіки, інші опіки першого ступеня, укуси комах, кропив'янка, свербіж різної етіології, екзема зі свербжежем, вітряна віспа; анафілактичний шок, сінна гарячка (поліноз), сироваткова хвороба, геморагічний васкуліт (капіляротоксикоз), поліморфна ексудативна еритема, набряк Квінке, сверблячі дерматози, свербіж, алергічний кон'юнктивіт та алергічні захворювання очей, алергічні реакції, пов'язані із застосуванням лікарських засобів, хорія, хвороба Мен'єра; післяопераційне блювання.

52) пропранолол: кислотно-основні властивості – слабка основа, фармакологічна група – засоби, що впливають на серцево-судинну систему. (неселективні блокатори β -адренорецепторів), показання – контроль есенціальної та ниркової гіпертензії, стенокардія, довготривала профілактична терапія після перенесеного інфаркту міокарда, контроль більшості форм аритмій серця, профілактика мігрені, есенціальний тремор, контроль збудження та тахікардії збудження, додаткова терапія при тиреотоксикозі та тиреотоксичному кризі.

53) докsepін: кислотно-основні властивості – слабка основа, фармакологічна група – антидепресанти. (неселективні інгібітори зворотного нейронального захоплення моноамінів), показання: невротичні розлади із симптомами депресії або тривоги, органічні неврози, асоційовані з безсонням; депресивні та тривожні стани при алкоголізмі; депресія та тривожні стани, асоційовані із соматичними розладами та захворюваннями; депресія, що супроводжується страхом і тривогою на тлі психозів, включаючи інволюційну депресію та депресивну фазу біполярних розладів.

54) омепразол: кислотно-основні властивості – слабка основа, фармакологічна група – інгібітори протонної помпи, показання – лікування виразок дванадцятипалої кишки, виразок шлунка; профілактика рецидиву

виразок дванадцятипалої кишки, рецидиву доброякісних виразок шлунка; лікування симптомів гастроезофагеальної рефлюксної хвороби.

55) алпренолол: кислотно-основні властивості – слабка основа, фармакологічна група – неселективний бета-адреноблокатор, показання – лікування і профілактика нападів стенокардії, артеріальна гіпертензія, тахіаритмії.

56) атенолол: кислотно-основні властивості – слабка основа, фармакологічна група – селективні блокатори бета-адренорецепторів, показання – лікування артеріальної гіпертензії, лікування і профілактика нападів стенокардії; порушення серцевого ритму; профілактика шлуночкової тахікардії і мерехтіння шлуночків.

57) метопролол: кислотно-основні властивості – слабка основа, фармакологічна група – селективні блокатори бета-адренорецепторів., показання – артеріальна гіпертензія, стенокардія (у тому числі постінфарктна), аритмія (включаючи суправентрикулярну тахікардію), попередження серцевої смерті та повторного інфаркту після гострої фази інфаркту міокарда. Профілактика нападів мігрені.

58) ібупрофен: кислотно-основні властивості – слабка кислота, фармакологічна група – нестероїдний протизапальний засіб, показання – симптоматичне лікування головного болю, в тому числі при мігрені, зубного болю, дисменореї, невралгії, болю у спині, суглобах, м'язах, а також при ознаках застуди і грипу.

59) кетопрофен: кислотно-основні властивості – слабка кислота, фармакологічна група – нестероїдний протизапальний засіб, показання – ревматоїдний артрит; серонегативні спондилоартрити; подагра, псевдоподагра; остеоартрит; позасуглобовий ревматизм; посттравматичний біль, післяопераційний біль, болі при метастазах пухлин у кістки, альгодисменорея.

Поділ на навчальну та тестову вибірки – це стандартна процедура у процесі моделювання і машинного навчання, яка дозволяє оцінити якість і узагальнювальну здатність побудованої моделі [16]. Дана процедура полягає у розподілі наявного набору даних на дві окремі підмножини:

- навчальна вибірка використовується для побудови моделі, налаштування параметрів та тренування алгоритму; вона повинна бути достатньо репрезентативною, щоб модель могла навчитися виявляти залежності та закономірності у даних;

- тестова вибірка призначена для незалежної оцінки ефективності моделі на нових, не бачених під час навчання даних; дозволяє перевірити, наскільки добре модель узагальнює інформацію і чи не перенавчилася вона на навчальній вибірці.

Зазвичай поділ здійснюють у пропорції від 70:30 до 80:20 (навчальна : тестова), але конкретний вибір залежить від розміру та характеру даних. У даній роботі співвідношення навчальної та тестової вибірок складало 76 : 24.

2.2 Розрахунок дескрипторів

Для обчислення молекулярних дескрипторів використали інтегровану веб-платформу ChemDes [17]. Для отримання максимально повного та комплексного опису молекулярних властивостей у дослідженні було обрано одночасне використання наборів дескрипторів BlueDesc Descriptor та RDKit (Research and Development Kit) Descriptor. Цей підхід дозволяє поєднати переваги двох різних, але взаємодоповнюючих систем розрахунку дескрипторів. Комбінування цих двох наборів дозволяє суттєво розширити інформаційний простір моделювання, підвищити точність і надійність побудованих QSPR-моделей, враховуючи як класичні, так і більш складні характеристики молекул. Це дає змогу краще

врахувати різноманітні аспекти молекулярної структури, що позитивно впливає на якість прогнозів.

BlueDesc Descriptor – широкий спектр молекулярних дескрипторів, що використовується в хімічній інформатиці, хемометрії та моделюванні властивостей сполук. Він включає різні класи дескрипторів, що охоплюють як структурні, так і фізико-хімічні характеристики молекул. До складу BlueDesc входять:

- автокореляційні дескриптори (10), що враховують просторові взаємозв'язки атомів;
- дескриптори зв'язності (42), що описують топологічну структуру молекули;
- конституційні дескриптори (33), що відображають основні атомні і молекулярні характеристики;
- дескриптори молекулярних властивостей (9), що характеризують фізико-хімічні параметри;
- топологічні дескриптори (24), що відображають топологічні особливості молекули;
- геометричні дескриптори (11), що описують тривимірну будову;
- CPSA-дескриптори (Charged Partial Surface Area) (28), що характеризують полярність і зарядовий розподіл;
- WHIM-дескриптори (Weighted Holistic Invariant Molecular) (17), що забезпечують опис молекулярної форми, розподілу маси та електронної щільності.

RDKit Descriptor – набір молекулярних дескрипторів, реалізований у популярній бібліотеці RDKit для хімічної інформатики. До складу RDKit Descriptor входять:

- дескриптори зв'язності (12), що характеризують топологічні взаємозв'язки атомів;

- конституційні дескриптори (106), що відображають основні складові молекули, такі як кількість атомів, типи зв'язків і функціональні групи;
- МОЕ-подібні Molecular Operating Environment дескриптори (58), що охоплюють широкий спектр фізико-хімічних і топологічних характеристик;
- молекулярні дескриптори властивостей (5), що описують основні фізико-хімічні параметри;
- топологічні дескриптори (15), що відображають топологічні особливості молекулярної структури.

Отже, для 59 досліджених активних фармацевтичних інгредієнтів розрахували 174 BlueDesc Descriptor та 196 RDKit Descriptor.

2.3 Побудова QSPR-моделі

Для формування якісної QSPR-моделі було проведено поетапний аналіз та відбір молекулярних дескрипторів на основі їхньої статистичної значущості та кореляційної структури. Спершу для кожного дескриптора було розраховано коефіцієнт детермінації з експериментальними значеннями константи дисоціації, що дозволяє оцінити ступінь лінійної залежності між конкретною характеристикою молекули і досліджуваною властивістю. Дескриптори, які мали низьке значення коефіцієнта детермінації (менше 0,05), були відкинуті, оскільки вони не забезпечують достатньої пояснювальної сили і можуть вносити шум у модель [18].

Наступним кроком був аналіз кореляційних зв'язків між залишеними дескрипторами, зокрема обчислення коефіцієнтів кореляції Пірсона для виявлення мультиколінеарності – сильної взаємозалежності між дескрипторами. Для пар дескрипторів із високою кореляцією (більше 0,85) виключався один із них – той, що має менше значення коефіцієнта детермінації з

експериментальними значеннями pK_a . Такий підхід дозволяє зберегти максимально інформативні дескриптори та уникнути дублювання інформації.

Цей системний відбір забезпечує формування оптимального, статистично незалежного набору дескрипторів, що сприяє підвищенню точності та стабільності QSPR-моделі. Завдяки цьому мінімізується ризик перенавчання та підвищується узагальнювальна здатність моделі, що особливо важливо при роботі з обмеженими експериментальними даними.

Отже, у результаті виконання вищеописаного алгоритму із 174 BlueDesc Descriptor залишилося 28 параметрів, із 196 RDKit Descriptor – 39.

Після відбору інформативних і статистично незалежних дескрипторів отриманий набір було використано для побудови QSPR-моделі в середовищі MATLAB [19]. За допомогою відповідних алгоритмів регресійного аналізу [20-22] MATLAB здійснив апроксимацію залежності між молекулярними дескрипторами та експериментальними значеннями pK_a . Це дозволило сформувати математичну модель, що описує кількісне співвідношення «структура–властивість» і забезпечує прогнозування кислотно-основних характеристик нових сполук на основі їхніх дескрипторів.

Математичне рівняння, що описує залежність між молекулярними дескрипторами та експериментальними значеннями pK_a має вигляд:

$$pK_a = 22,488 - 6,614 \cdot \text{WTPT-2} - 8,3932 \cdot \text{MinAbsPartialCharge} - 2,5452 \cdot \text{MinPartialCharge} - 3,8917 \cdot \text{fr_COO}, \quad (2.1)$$

де WTPT-2 (Weighted Path Descriptor) – топологічний дескриптор, що враховує зважені шляхи між атомами в молекулярному графі, відображає особливості зв'язності та розгалуженості молекули з урахуванням атомних властивостей (з групи BlueDesc Descriptor); MinAbsPartialCharge (мінімальне абсолютне часткове значення заряду) – електронний дескриптор, що характеризує найменше за модулем значення часткового атомного заряду в молекулі,

відображає ступінь рівномірності розподілу електронної густини (з групи RDKit Descriptor); MinPartialCharge (мінімальний частковий заряд) – електронний дескриптор, що показує найбільш негативний частковий заряд серед усіх атомів молекули, характеризує наявність електронно-збагачених центрів (з групи RDKit Descriptor); fr_COO – фрагментний (структурний) дескриптор, що показує кількість карбоксильних груп (–COO– або –COOH) у молекулі (з групи RDKit Descriptor).

Таким чином, обрані дескриптори охоплюють топологічні, електронні та фрагментні характеристики молекул, що забезпечує комплексний опис структурних факторів, пов'язаних із кислотно-основними властивостями та значенням pK_a .

Числові значення обраних чотирьох дескрипторів для досліджуваного набору активних фармацевтичних інгредієнтів, а також їх поділ на навчальну та тестову вибірки, наведено у таблиці 2.2.

Таблиця 2.2. Значення чотирьох інформативних дескрипторів для 59 досліджених АФІ

№	Назва АФІ	Вибірка	WTPT-2	MinAbsPartialCharge	MinPartialCharge	fr_COO
1	Оксспренолол	навчальна	1,9511	0,161	-0,504	0
2	Протріптилін	навчальна	2,0399	0,001	-0,319	0
3	Триміпрамін	навчальна	2,0262	0,002	-0,309	0
4	Хінін	навчальна	2,0685	0,136	-0,494	0
5	Сальбутамол	навчальна	1,9325	0,115	-0,508	0
6	Тулобутерол	навчальна	1,9441	0,131	-0,508	0
7	Прокайнамід	навчальна	1,9544	0,321	-0,325	0
8	Морфін	навчальна	2,1032	0,166	-0,508	0
9	Кодеїн	навчальна	2,1072	0,127	-0,496	0
10	Лідокаїн	навчальна	1,9575	0,317	-0,334	0
11	Суматриптан	навчальна	2,0213	0,046	-0,361	0
12	Буспірон	навчальна	1,9893	0,230	-0,306	0
13	Буфуралол	навчальна	1,9441	0,123	-0,387	0
14	Бупівакаїн	навчальна	1,9360	0,321	-0,325	0
15	Мепівакаїн	навчальна	1,9479	0,321	-0,325	0
16	Прилокаїн	навчальна	1,9526	0,321	-0,497	0
17	Кетамін	навчальна	2,0131	0,223	-0,349	0

18	Ацетамінофен	навчальна	1,9448	0,221	-0,508	0
19	Фенілпропаноламін	навчальна	1,9385	0,120	-0,508	0
20	Верапаміл	навчальна	1,9424	0,254	-0,335	0
21	Фенобарбітал	навчальна	1,9938	0,277	-0,277	0
22	Амобарбітал	навчальна	1,9288	0,277	-0,277	0
23	Дилтіазем	навчальна	1,9836	0,298	-0,492	0
24	Рифампіцин	навчальна	2,0345	0,322	-0,507	0
25	Промазин	навчальна	2,0655	0,055	-0,338	0
26	Індапамід	навчальна	1,9815	0,263	-0,366	0
27	Дезипрамін	навчальна	2,0396	0,001	-0,319	0
28	Трифлупромазин	навчальна	2,1058	0,059	-0,368	0
29	Діазепам	навчальна	2,0516	0,261	-0,295	0
30	Ацетилсаліцилова к-та	навчальна	1,9425	0,339	-0,478	1
31	Бензойна кислота	навчальна	1,9476	0,335	-0,478	1
32	Левомепромазин	навчальна	2,0412	0,121	-0,497	0
33	Тіорідазин	навчальна	2,0815	0,056	-0,340	0
34	Пропериціазин	навчальна	2,0784	0,099	-0,393	0
35	Секобарбітал	навчальна	1,9328	0,277	-0,277	0
36	Бупропіон	навчальна	1,9256	0,179	-0,303	0

37	Дифенгідрамін	навчальна	2,0158	0,108	-0,367	0
38	Пропранолол	навчальна	2,0115	0,127	-0,49	0
39	Доксепін	навчальна	2,049	0,128	-0,487	0
40	Омепразол	навчальна	2,0445	0,310	-0,497	0
41	Алпренолол	навчальна	1,9587	0,122	-0,491	0
42	Атенолол	навчальна	1,9519	0,221	-0,491	0
43	Метопролол	навчальна	1,9609	0,119	-0,491	0
44	Ібупрофен	навчальна	1,9389	0,31	-0,481	1
45	Кетопрофен	навчальна	1,9977	0,31	-0,481	1
46	Нікотинова кислота	тестова	1,9476	0,335	-0,478	1
47	Саліцилова кислота	тестова	1,9386	0,335	-0,508	1
48	Альмінопрофен	тестова	1,9507	0,317	-0,480	1
49	Фенопрофен	тестова	1,9418	0,310	-0,481	1
50	Флурбіпрофен	тестова	1,9348	0,310	-0,481	1
51	Індопрофен	тестова	1,9414	0,310	-0,497	1
52	Напроксен	тестова	1,9415	0,310	-0,496	1
53	Тіапрофенова кислота	тестова	1,9348	0,310	-0,481	1
54	Ацебутолол	тестова	1,9499	0,224	-0,490	0
55	Прокаїн	тестова	1,9540	0,338	-0,461	0

56	Фенілефрин	тестова	1,9486	0,115	-0,508	0
57	Хлорфенірамін	тестова	2,0082	0,048	-0,309	0
58	Галлопаміл	тестова	1,9546	0,203	-0,493	0
59	Хлорпромазин	тестова	2,0523	0,057	-0,340	0

Для оцінки якості побудованої QSPR-моделі було виконано порівняння експериментальних значень константи дисоціації з розрахованими за рівнянням (2.1) значеннями для навчальної вибірки. З цією метою було побудовано графік залежності розрахованих значень pK_a від експериментальних, що дозволяє наочно оцінити ступінь узгодженості між модельними та експериментальними даними.

Для навчальної вибірки між експериментальними та розрахованими за QSPR-моделлю (2.1) значеннями константи дисоціації було отримано коефіцієнт детермінації $R^2 = 0,8697$ (рисунок 2.1), що свідчить про високий ступінь узгодженості між модельними та експериментальними даними. Це означає, що побудована модель пояснює близько 87% варіації експериментальних значень pK_a для навчальної вибірки. Отримане значення коефіцієнта детермінації підтверджує адекватність моделі та її здатність коректно відтворювати кислотно-основні властивості досліджуваних активних фармацевтичних інгредієнтів.

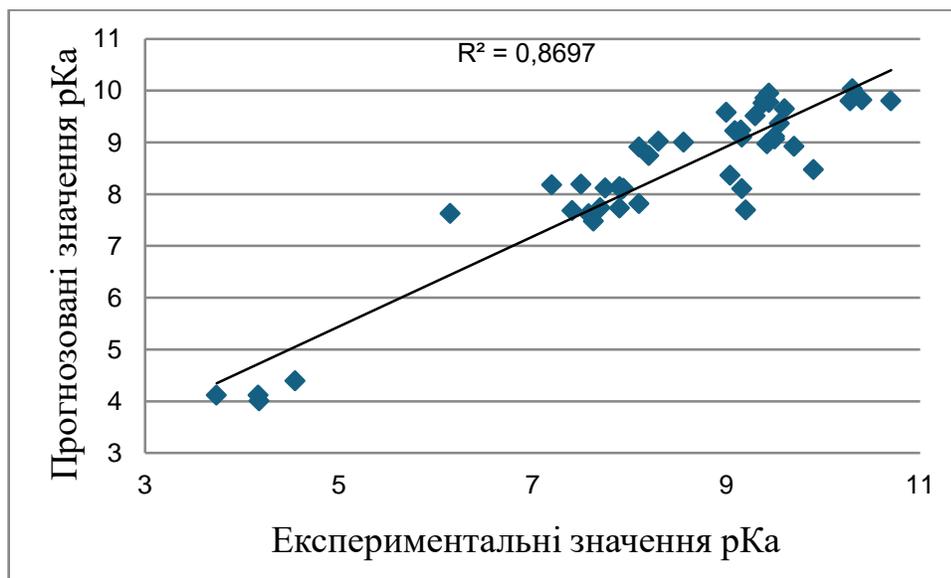


Рисунок 2.1. Залежність прогнозованих значень pK_a від експериментальних значень pK_a активних фармацевтичних інгредієнтів навчальної вибірки

З метою перевірки узагальнювальної здатності побудованої QSPR-моделі її було застосовано до тестової вибірки, що не використовувалася на етапі навчання. Для АФІ тестової вибірки значення константи дисоціації були розраховані за отриманими рівняннями моделі (2.1) та порівняні з відповідними експериментальними даними (таблиця 2.3).

Таблиця 2.3. Експериментальні та прогнозовані значення pK_a для активних фармацевтичних інгредієнтів тестової вибірки

№	Назва АФІ	Експериментальне значення pK_a	Прогнозоване значення pK_a відповідно до (2.1)
1	Нікотинова кислота	4,84	4,12
2	Саліцилова кислота	3,07	4,26
3	Альмінопрофен	5,02	4,26
4	Фенопрофен	5,70	4,38
5	Флурбіпрофен	4,20	4,42
6	Індопрофен	4,25	4,42
7	Напроксен	4,20	4,42
8	Тіапрофенова кислота	3,80	4,42
9	Ацебутолол	9,20	8,96
10	Прокаїн	8,90	7,90
11	Фенілефрин	8,90	9,93
12	Хлорфенірамін	9,14	9,59
13	Галлопаміл	9,01	9,11
14	Хлорпромазин	9,21	9,30

Для тестової вибірки між експериментальними та розрахованими за QSPR-моделлю значеннями константи дисоціації було отримано коефіцієнт детермінації $R^2 = 0,9137$ (рисунок 2.2), що свідчить про дуже високий рівень

узгодженості між прогнозованими та експериментальними даними. Це означає, що побудована модель пояснює близько 91 % варіації значень pK_a для незалежної тестової вибірки.

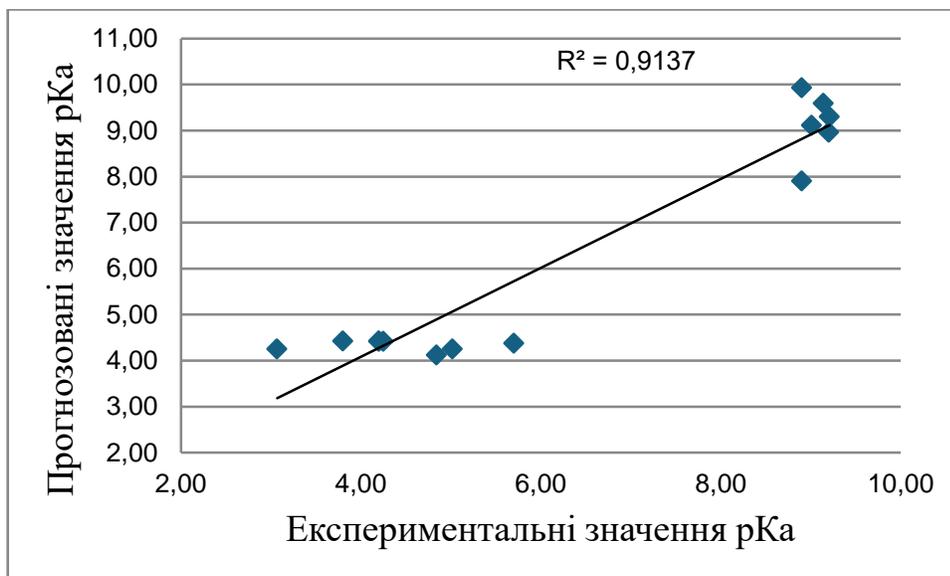


Рисунок 2.2. Залежність прогнозованих значень pK_a від експериментальних значень pK_a активних фармацевтичних інгредієнтів тестової вибірки

Високе значення коефіцієнта детермінації для тестової вибірки підтверджує добру прогнозуючу здатність QSPR-моделі та відсутність суттєвого перенавчання. Отримані результати свідчать про надійність моделі й можливість її практичного застосування для прогнозування кислотно-основних властивостей активних фармацевтичних інгредієнтів.

Висновки до розділу 2

1. Проведено системний розрахунок молекулярних дескрипторів, що відображають структурні, електронні, топологічні та фрагментні характеристики досліджуваних АФІ, із використанням наборів BlueDesc Descriptor та RDKit Descriptor.

2. З метою підвищення інформативності моделювання здійснено поетапний статистичний відбір дескрипторів на основі коефіцієнта детермінації з експериментальними значеннями pK_a та аналізу мультиколінеарності, що дозволило сформувавши оптимальний набір незалежних змінних.

3. На основі відібраних дескрипторів у середовищі MATLAB було побудовано QSPR-модель, що продемонструвала високий рівень узгодженості між експериментальними та розрахованими значеннями pK_a для навчальної вибірки ($R^2 = 0,8697$).

4. Застосування моделі до незалежної тестової вибірки підтвердило її високу прогностичну здатність ($R^2 = 0,9137$), що свідчить про адекватність побудованої моделі та відсутність суттєвого перенавчання. Отримані результати підтверджують ефективність використаного підходу для прогнозування кислотно-основних властивостей активних фармацевтичних інгредієнтів.

ВИСНОВКИ

1. Поетапний відбір ознак із використанням коефіцієнта детермінації та аналізу мультиколінеарності дозволив скоротити початковий простір із 370 молекулярних дескрипторів до чотирьох статистично значущих і незалежних параметрів, що мають чіткий фізико-хімічний зміст та забезпечують високу прогностичну здатність побудованої QSPR-моделі.

2. У середовищі MATLAB була побудована QSPR-модель, що кількісно описує залежність між експериментальними значеннями константи дисоціації та чотирма молекулярними характеристиками: одним топологічним дескриптором, двома електронними дескрипторами та кількістю карбоксильних груп. Модель продемонструвала високу точність апроксимації навчальної вибірки.

3. Перевірка побудованої QSPR-моделі на незалежній тестовій вибірці підтвердила її високу узагальнювальну здатність і надійність. Це свідчить про ефективність застосованого підходу і можливість використання моделі для прогнозування кислотно-основних властивостей нових активних фармацевтичних інгредієнтів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Pushkarova, Y., & Izmailov, R. (2025, September). QSPR Prediction of Aqueous Solubility of Organic Compounds: Active Pharmaceutical Ingredients and Excipients. In *2025 15th International Conference on Advanced Computer Information Technologies (ACIT)* (pp. 232-235). IEEE.
2. Артеменко, А. Г., Огніченко, Л. М., Кузьмін, В. Є., & Недоступ, В. І. (2024). Прогнозування транспортних властивостей органічних сполук в газовій фазі на основі QSPR аналізу. *Issues of Chemistry & Chemical Technology/Voprosy Khimii & Khimicheskoi Tekhnologii*, (6).
3. Стельмах, С. І., Кузьмін, В. Є., & Огніченко, Л. М. (2021). QSPR models for zeta-potential of nano-oxides prediction. *Вісник Одеського національного університету. Хімія*, 26(2 (78)), 101-110.
4. Clark, R. D., & Daga, P. R. (2019). Building a quantitative structure-property relationship (QSPR) model. In *Bioinformatics and Drug Discovery* (pp. 139-159). New York, NY: Springer New York.
5. Yun, Y. E., Tornero-Velez, R., Purucker, S. T., Chang, D. T., & Edginton, A. N. (2021). Evaluation of quantitative structure property relationship algorithms for predicting plasma protein binding in humans. *Computational Toxicology*, 17, 100142.
6. Kulkarni, A. S., Kasabe, A. J., Bhatia, M. S., Bhatia, N. M., & Gaikwad, V. L. (2019). Quantitative structure–property relationship approach in formulation development: an overview. *AAPS PharmSciTech*, 20(7), 268.
7. Smith, M. B. (2025). *March's advanced organic chemistry: reactions, mechanisms, and structure*. John Wiley & Sons.
8. Gaohua, L., Miao, X., & Dou, L. (2021). Crosstalk of physiological pH and chemical pKa under the umbrella of physiologically based pharmacokinetic modeling of drug absorption, distribution, metabolism, excretion, and toxicity. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*, 17(9), 1103-1124.

9. Mtewa, A. G., Ngwira, K., Lampiao, F., Weisheit, A., Tolo, C. U., Ogwang, P. E., & Sesaaazi, D. C. (2018). Fundamental methods in drug permeability, pKa, LogP and LogDx determination. *J Drug Res Dev*, 4(2), 2470-1009.
10. Gaohua, L., Miao, X., & Dou, L. (2021). Crosstalk of physiological pH and chemical pKa under the umbrella of physiologically based pharmacokinetic modeling of drug absorption, distribution, metabolism, excretion, and toxicity. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*, 17(9), 1103-1124.
11. Manallack, D. T., Pranker, R. J., Yuriev, E., Oprea, T. I., & Chalmers, D. K. (2013). The significance of acid/base properties in drug discovery. *Chemical Society Reviews*, 42(2), 485-496.
12. Manallack, D. T. (2007). The pKa distribution of drugs: application to drug discovery. *Perspectives in medicinal chemistry*, 1, 1177391X0700100003.
13. Mercader, A. G., Goodarzi, M., Duchowicz, P. R., Fernández, F. M., & Castro, E. A. (2010). Predictive QSPR study of the dissociation constants of diverse pharmaceutical compounds. *Chemical Biology & Drug Design*, 76(5), 433-440.
14. Нормативно-директивні документи МОЗ України. Лікарські засоби [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://mozdocs.kiev.ua/liki.php> (дата звернення: 29.10.2025).
15. National Library of Medicine. PubChem. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> (дата звернення: 29.10.2025).
16. Холін, Ю. В., Пушкарьова, Я. М., Пантелеймонов, А. В., & Некос, А. Н. (2016). Хемометричні методи в розв'язанні задач якісного хімічного аналізу та класифікації фізико-хімічних даних.
17. Dong, J., Cao, D. S., Miao, H. Y., Liu, S., Deng, B. C., Yun, Y. H., ... & Chen, A. F. (2015). ChemDes: an integrated web-based platform for molecular descriptor and fingerprint computation. *Journal of cheminformatics*, 7(1), 60.
18. Pushkarova, Y., & Izmailov, R. (2025, September). QSPR Prediction of Aqueous Solubility of Organic Compounds: Active Pharmaceutical Ingredients and

Excipients. In *2025 15th International Conference on Advanced Computer Information Technologies (ACIT)* (pp. 232-235). IEEE.

19. Matlab and Simulink for Engineered Systems. Режим доступу: <https://www.mathworks.com> (дата звернення: 29.10.2025).

20. Приданникова, Ю. Є. (2015). Прогнозування на основі статистичних методів (кореляційно-регресійний аналіз та метод статистичних рівнянь залежностей). *Прикладна статистика: проблеми теорії та практики*, (17), 139-147.

21. Sarstedt, M., & Mooi, E. (2018). Regression analysis. In *A concise guide to market research: The process, data, and methods using IBM SPSS Statistics* (pp. 209-256). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.

22. Tyagi, K., Rane, C., & Manry, M. (2022). Regression analysis. In *Artificial intelligence and machine learning for EDGE computing* (pp. 53-63). Academic Press.

ДОДАТОК



СЕРТИФІКАТ

ПРО УЧАСТЬ У КОНФЕРЕНЦІЇ (З ПУБЛІКАЦІЄЮ)



ICSR № 25/2612-028

✓ 0,4 ECTS

Рекомендовано

Вченою Радою

Наукової установи
Інститут науково-
технологічних
та соціальних
Протокол № 51 від 25.12.2025

✓ Конференція

зарєстрована

в Державній науковій
установі у сфері
управління Міністерства
освіти і науки України
Посвідчення № 005 від 10.04.2025

✓ Офіційний

видаєць

Свідоцтво суб'єкта
видавничої справи:
ДК № 7860 від 22.04.2025.

www.mcnd.org.ua

Тавриляк Валерія Олегівна

взяв(ла) участь у X Міжнародній науковій конференції

«ТРАДИЦІЙНІ ТА ІННОВАЦІЙНІ
ПІДХОДИ ДО НАУКОВИХ ДОСЛІДЖЕНЬ»

26 грудня 2025 року у м. Луцьк, Україна

та опублікував(ла) наукову роботу в збірці конференції

з ISBN 978-617-8582-10-4

DOI 10.34074/mcnd-26.12.2025



ВИЦЕ-ПРЕЗИДЕНТ МЦНД
ГОЛОВА ОРГКОМПЕТУ
СОТНИК СОЛОМІЯ



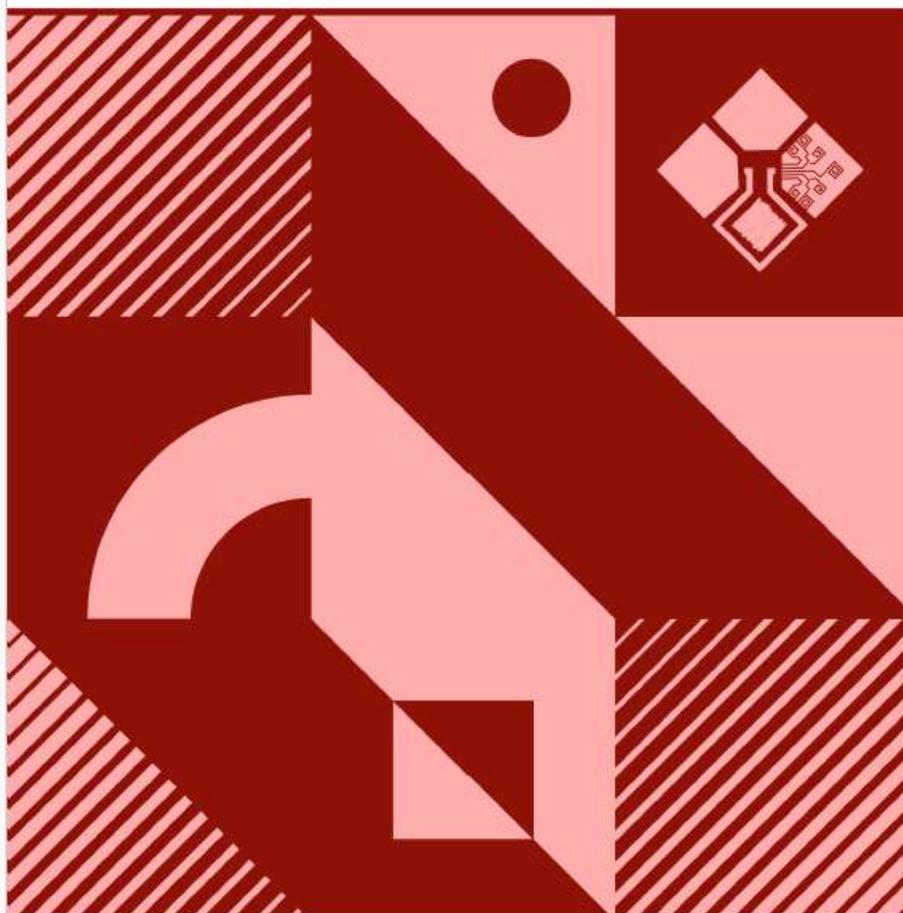
ЗБІРНИК НАУКОВИХ ПРАЦЬ

З МАТЕРІАЛАМИ X МІЖНАРОДНОЇ НАУКОВОЇ КОНФЕРЕНЦІЇ

26 ГРУДНЯ 2025 РІК

М. ЛУЦЬК, УКРАЇНА

**«ТРАДИЦІЙНІ ТА ІННОВАЦІЙНІ
ПІДХОДИ ДО НАУКОВИХ ДОСЛІДЖЕНЬ»**



СЕКЦІЯ XXVI. ФАРМАЦІЯ ТА ФАРМАКОТЕРАПІЯ

QSPR-МОДЕЛЮВАННЯ КОНСТАНТ ДИСОЦІАЦІЇ АКТИВНИХ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ІНГРЕДІЄНТІВ

Гавриляк Валерія Олегівна
здобувач вищої освіти фармацевтичного факультету
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Україна

Науковий керівник: Пушкарьова Ярослава Миколаївна
ORCID ID: 0000-0001-9856-7846
канд. хім. наук, доцент, доцент кафедри аналітичної, фізичної та колоїдної хімії
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Україна

У процесі сучасної фармацевтичної розробки значна увага приділяється дослідженню фізико-хімічних властивостей активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), зокрема їх кислотно-основної поведінки. Розуміння характеристик дисоціації сполук є визначальним чинником при оптимізації складу та властивостей лікарських форм. Важливим параметром, що описує іонізаційні властивості молекул у розчині, є константа дисоціації (pK_a). Оскільки експериментальне визначення значень pK_a потребує значних часових і матеріальних витрат, актуальним є застосування обчислювальних методів їх прогнозування. Одним із таких підходів є QSPR-моделювання, що базується на встановленні кількісних залежностей між молекулярною структурою сполук та їх фізико-хімічними властивостями [1].

Мета дослідження – розробити QSPR модель, що дозволяє прогнозувати константи дисоціації активних фармацевтичних інгредієнтів на основі їх хімічної структури.

Програмне забезпечення – Matlab R2025b (trial license).

Для проведення дослідження було обрано 59 АФІ, що відрізняються за своєю хімічною структурою та кислотно-основними властивостями. Експериментальні значення pK_a отримані з наукової літератури [2].

Проведено системний розрахунок молекулярних дескрипторів, що відображають структурні, електронні, топологічні та фрагментні

характеристики досліджуваних АФІ, із використанням наборів BlueDesc Descriptor та RDKit Descriptor (всього 370 дескрипторів). З метою підвищення інформативності моделювання здійснено поетапний статистичний відбір дескрипторів на основі коефіцієнта детермінації з експериментальними значеннями pK_a та аналізу мультиколінеарності, що дозволило сформувати оптимальний набір незалежних змінних. На основі відібраних дескрипторів у середовищі MATLAB було побудовано QSPR-модель, що продемонструвала високий рівень узгодженості між експериментальними та розрахованими значеннями pK_a для навчальної ($R^2 = 0,87$) та тестової вибірок ($R^2 = 0,91$).

Висновки. У середовищі MATLAB була побудована QSPR-модель, що кількісно описує залежність між експериментальними значеннями pK_a та чотирма молекулярними характеристиками: одним топологічним дескриптором, двома електронними дескрипторами та кількістю карбоксильних груп. Застосування моделі до незалежної тестової вибірки підтвердило її високу прогностичну здатність, що свідчить про адекватність побудованої моделі та відсутність суттєвого перенавчання. Отримані результати підтверджують ефективність використаного підходу для прогнозування кислотно-основних властивостей активних фармацевтичних інгредієнтів.

Список використаних джерел:

1. Pushkarova, Y., & Izmailov, R. (2025, September). QSPR Prediction of Aqueous Solubility of Organic Compounds: Active Pharmaceutical Ingredients and Excipients. In *2025 15th International Conference on Advanced Computer Information Technologies (ACIT)* (pp. 232-235). IEEE.
2. Mercader, A. G., Goodarzi, M., Duchowicz, P. R., Fernández, F. M., & Castro, E. A. (2010). Predictive QSPR study of the dissociation constants of diverse pharmaceutical compounds. *Chemical Biology & Drug Design*, 76(5), 433-440.

SUMMARY

Valeriya Havryliak

QSPR MODELING OF DISSOCIATION CONSTANTS OF ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENTS

Department of Analytical, Physical and Colloid Chemistry

Scientific supervisor: Yaroslava Pushkarova

Keywords: molecular descriptors; multiple linear regression; physicochemical properties; drug design.

Introduction. In modern drug development, an important stage is the study of the physicochemical properties of active pharmaceutical ingredients, particularly their ability to undergo dissociation. Knowledge of the acid–base characteristics of compounds plays a key role in optimizing drug design and development. One of the fundamental parameters that determines the behavior of a molecule in solution is the dissociation constant, which reflects the ability of a molecule or ion to retain a proton at its ionizable centers. Since most drug substances are ionized under physiological conditions, the dissociation constant value directly affects their pharmacokinetics, including solubility, permeability, and bioavailability.

The aim of the study is to develop a QSPR model that enables the prediction of dissociation constants of active pharmaceutical ingredients based on their chemical structure.

Materials and methods: correlation analysis; multiple linear regression; statistical analysis of modeling results.

Software: MATLAB R2025b (trial license).

Results. A systematic calculation of molecular descriptors reflecting the structural, electronic, topological and fragment-based characteristics of the studied active pharmaceutical ingredients was performed using the BlueDesc Descriptor and RDKit Descriptor sets.

To improve the informativeness of the modeling, a stepwise statistical selection of descriptors was carried out based on the coefficient of determination with experimental dissociation constant values and multicollinearity analysis, which made it possible to form an optimal set of independent variables.

Based on the selected descriptors, a QSPR model was developed in the MATLAB environment, demonstrating a high level of agreement between experimental and calculated dissociation constant values for the training dataset.

Application of the model to an independent test dataset confirmed its high predictive performance, indicating the adequacy of the developed model and the absence of significant overfitting. The obtained results confirm the effectiveness of the proposed approach for predicting the acid–base properties of active pharmaceutical ingredients.

Conclusions. Stepwise feature selection using the coefficient of determination and multicollinearity analysis made it possible to reduce the initial space of 370 molecular descriptors to four statistically significant and independent parameters with clear physicochemical meaning, ensuring high predictive performance of the developed QSPR model.

QSPR model was developed in the MATLAB environment, quantitatively describing the relationship between experimental dissociation constant values and four molecular characteristics: one topological descriptor, two electronic descriptors and the number of carboxyl groups. The model demonstrated high accuracy in fitting the training dataset.

Validation of the developed QSPR model on an independent test dataset confirmed its high generalization ability and reliability. This indicates the effectiveness of the applied approach and the feasibility of using the model to predict the acid–base properties of new active pharmaceutical ingredients.