

**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 ОБ'ЄМУ РОЗПОДІЛУ АКТИВНИХ
ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ІНГРЕДІЄНТІВ»**

Виконала: здобувачка вищої освіти 3 курсу,
групи 138Б1А
напряму підготовки 22 «Охорона здоров'я»
спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація»
освітньої програми «Фармація»

Зеленко Юлія Юріївна

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 Експериментальні методи визначення об'єму розподілу активних фармацевтичних інгредієнтів.....	7
1.2 Комп'ютерні методи прогнозування: основні поняття	9
Висновки до розділу 1	10
2. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА.....	12
2.1 Об'єкти дослідження	12
2.2 Розрахунок дескрипторів	23
2.3 Побудова QSPR-моделі.....	26
Висновки до розділу 2	36
ВИСНОВКИ.....	38
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	39
ДОДАТОК	42
SUMMARY	43

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

QSPR	Quantitative Structure–Property Relationship
V_d	об'єм розподілу
АФІ	активний фармацевтичний інгредієнт
CPSA	Charged Partial Surface Area
WHIM	Weighted Holistic Invariant Molecular
RDF	Radial Distribution Function
MoRSE	Molecular Representation of Structures based on Electron diffraction
R^2	коефіцієнт детермінації
PNSA3	Partial Negative Surface Area
FrTATP	Fraction of Total Hydrophobic Surface Area to Total Polar Surface Area
RDFE3	Radial Distribution Function weighted by electronic properties, at scale 3
MoRSEU3	Molecular Representation of Structures based on Electron diffraction, unweighted, parameter 3

ВСТУП

Актуальність теми. Правильне визначення фармакокінетичних параметрів, зокрема об'єму розподілу, є важливим етапом розробки лікарських засобів. Об'єм розподілу є умовним фармакокінетичним показником, що характеризує ступінь розподілу лікарської речовини між плазмою крові та тканинами організму, та безпосередньо впливає на ефективність і безпеку терапії. Традиційні експериментальні методи визначення об'єму розподілу часто є дорогими, тривалими та потребують проведення доклінічних і клінічних досліджень, що ускладнює ранні етапи розробки нових препаратів.

Сучасні комп'ютерні технології відкривають нові можливості для швидкого і точного прогнозування об'єму розподілу без необхідності проведення масштабних експериментів. Зокрема, методи кількісних структурно-властивісних відношень (QSPR) дозволяють використовувати хімічну структуру сполук для моделювання їх фармакокінетичних властивостей. Це дає змогу значно прискорити відбір перспективних лікарських речовин, знизити витрати на дослідження та підвищити ефективність фармацевтичної розробки.

Тому дослідження та удосконалення методів комп'ютерного прогнозування об'єму розподілу залишаються актуальними та мають важливе значення для фармакології і медицини загалом.

Мета і завдання дослідження. Мета дослідження – розробити комп'ютерну модель для прогнозування об'єму розподілу активних фармацевтичних інгредієнтів на основі їх хімічної структури.

Для досягнення поставленої мети необхідно вирішити такі завдання:

1) визначити оптимальний набір дескрипторів для побудови QSPR-моделі прогнозування об'єму розподілу;

2) розробити QSPR-модель для прогнозування об'єму розподілу активних фармацевтичних інгредієнтів на основі обраних дескрипторів;

3) оцінити ефективність і точність розробленої моделі на навчальних і тестових наборах даних.

Об'єкт дослідження – активні фармацевтичні інгредієнти з відомими експериментальними значеннями об'єму розподілу.

Предмет дослідження – взаємозв'язок між молекулярними дескрипторами активних фармацевтичних інгредієнтів та їх об'ємами розподілу.

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

Програмне забезпечення – Matlab R2025b (trial license).

Новизна та значення одержаних результатів.

Новизна дослідження полягає в створенні QSPR-моделі для прогнозування об'єму розподілу лікарських речовин із врахуванням оптимального набору фізико-хімічних та топологічних дескрипторів, відібраних із застосуванням сучасних методів статистичного аналізу та алгоритмів машинного навчання. Це дозволяє підвищити точність прогнозування у порівнянні з традиційними підходами.

Практичне значення результатів полягає в можливості швидкої та економічної оцінки фармакокінетичних властивостей нових активних фармацевтичних інгредієнтів на ранніх етапах розробки, що сприяє зменшенню обсягу лабораторних досліджень і скороченню часу створення нових лікарських препаратів.

Окрім того, розроблена модель дає змогу виявити ключові молекулярні характеристики, що визначають об'єм розподілу, що є важливим для раціонального конструювання лікарських сполук з покращеними фармакокінетичними властивостями. Результати можуть бути використані як у фундаментальних наукових дослідженнях, так і в практичній фармацевтиці для

підтримки прийняття обґрунтованих рішень під час розробки лікарських засобів.

Апробація результатів дослідження. Результати дослідження представлені на IX International Scientific and Theoretical Conference «Advanced Discoveries of Modern Science: Experience, Approaches and Innovations».

Публікації. Зеленко Ю.Ю., Пушкарьова Я.М. QSPR-моделювання об'єму розподілу активних фармацевтичних інгредієнтів. IX International Scientific and Theoretical Conference «Advanced Discoveries of Modern Science: Experience, Approaches and Innovations», Amsterdam, the Netherlands, December 26, 2025, P. 388-389.

Структура роботи: 47 сторінок, 2 розділи, 1 додаток, список використаних джерел містить 23 публікації.

1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Експериментальні методи визначення об'єму розподілу активних фармацевтичних інгредієнтів

Об'єм розподілу (Volume of Distribution, V_d) – це фармакокінетичний параметр, що відображає, у якому об'ємі організму розподіляється лікарська речовина. По суті, він показує, наскільки ліки «розподіляються» між кров'ю (плазмою) і тканинами організму [1-3]:

– якщо об'єм розподілу невеликий, це означає, що більша частина ліків залишається в крові;

– якщо об'єм розподілу великий, то речовина проникає і накопичується в тканинах, наприклад, у жировій тканині або м'язах.

Цей параметр дуже важливий для визначення дози ліків, адже він впливає на концентрацію речовини в крові та тканинах, а отже й на ефективність і безпеку терапії. Об'єм розподілу використовується для розрахунку навантажувальної дози та прогнозування фармакокінетики ліків [4-6].

Основні експериментальні методи визначення V_d [7]:

1. Фармакокінетичний аналіз у живих організмах (*in vivo*).

Найбільш використовуваним методом визначення об'єму розподілу є фармакокінетичний аналіз після внутрішньовенного введення препарату живим організмам (тваринам або людям). Після введення вимірюють концентрацію лікарської речовини в плазмі в певні моменти часу, будують криву концентрація-час і на її основі розраховують V_d за класичними фармакокінетичними формулами, наприклад, $V_d = \text{доза} / \text{початкова концентрація в плазмі}$. Такий підхід дозволяє отримати емпіричні значення об'єму розподілу у конкретних умовах, але він є трудомістким і дорогим.

2. Радіоізотопне мічення (Radiolabeling).

Для детального кількісного вивчення розподілу речовин у тканинах застосовують методи з міченням ізотопами. У цих експериментах препарати позначають радіоактивними ізотопами, що дозволяє точно вимірювати їх концентрацію у різних органах. Це дуже чутливий метод, що забезпечує інформацію не лише про концентрацію в плазмі, а й про розподіл у тканинах, але вимагає спеціального обладнання і дотримання норм роботи з радіоактивними матеріалами.

3. Визначення плазмового зв'язування (Plasma Protein Binding).

Зв'язування лікарської молекули з білками плазми (наприклад, з альбуміном) суттєво впливає на V_d , оскільки лише вільна (незв'язана) фракція може виходити за межі кровотоку і розподілятися в тканинах. Визначення ступеня плазмового зв'язування за допомогою *in vitro* методів (фільтрації, діалізу) дає цінну інформацію про потенціал розподілу речовини.

4. *In vitro* моделі проникності і розподілу (PAMPA, IAM).

Моделі проникності через біологічні мембрани (наприклад, PAMPA – Parallel Artificial Membrane Permeability Assay) та моделі зі штучними ліпідними мембранами (IAM – Immobilized Artificial Membrane) дозволяють оцінити здатність молекули проникати через мембрани та взаємодіяти з ліпідними середовищами. Ці тести не визначають V_d безпосередньо, але дають інформацію про властивості розподілу і можуть бути використані для підготовки прогнозів об'єму розподілу.

5. Комп'ютерне моделювання і прогнозування (*in silico*)

Хоча комп'ютерне моделювання не є експериментальним методом у класичному розумінні, воно широко застосовується для попередньої оцінки фармакокінетичних параметрів – включно з V_d . Методи QSPR/QSPKR дозволяють прогнозувати об'єм розподілу на основі структури молекули, фізико-хімічних властивостей та математичних алгоритмів машинного

навчання. Це дозволяє зменшити кількість експериментів і спрямувати ресурси на дослідження найперспективніших сполук.

1.2 Комп'ютерні методи прогнозування: основні поняття

Крім експериментальних методів, у фармакокінетиці зараз дуже популярні комп'ютерні (*in silico*) методи прогнозування. Ці методи базуються на тому, що хімічна структура молекули пов'язана з її властивостями, а значить й з її поведінкою в організмі. На основі структури можна обчислити набір числових характеристик – дескрипторів, що описують фізико-хімічні, електронні, топологічні та багато інших властивостей. За допомогою спеціальних моделей, що вивчають зв'язок між цими дескрипторами та відомими (експериментальними) значеннями об'єму розподілу, можна передбачити цей параметр для нових сполук [8, 9].

Для опису молекул використовують різні типи дескрипторів. Найпоширеніші дескриптори це фізико-хімічні параметри, такі як ліпофільність, молекулярна маса, полярна поверхня, кількість донорів і акцепторів водневих зв'язків тощо. Крім того, застосовують топологічні індекси – числа, що відображають форму і структуру молекули. Іноді використовують 3D-дескриптори, що враховують просторову будову молекули, але їх обчислення складніше й потребує більше ресурсів [10, 11].

Для створення моделей прогнозування застосовують різні алгоритми. Простіші – це лінійні моделі, які припускають, що V_d лінійно залежить від набору дескрипторів. Вони зрозумілі і дають змогу легко інтерпретувати результати, але іноді недостатньо точні. Для складніших випадків застосовують методи машинного навчання, наприклад, Random Forest, Support Vector Machine або XGBoost. Ці методи можуть враховувати складні, нелінійні взаємозв'язки між характеристиками молекули та відповідними характеристиками [12]. Ще

більш сучасні підходи – нейронні мережі, що здатні автоматично «вчитися» виділяти важливі ознаки молекули. Вони добре працюють на великих наборах даних, але їх складніше пояснити і налаштувати [13].

Основна перевага комп'ютерних методів – це швидкість і можливість оцінити багато сполук без витрат на складні експерименти. Це дуже важливо на ранніх етапах розробки ліків, коли необхідно відібрати найбільш перспективні кандидати.

Однак, щоб отримати якісні прогнози, потрібні репрезентативні дані для навчання моделей. Крім того, при побудові моделі необхідно застосовувати надійні методи перевірки її точності на нових, невідомих даних. Для складних моделей також важливо застосовувати методи інтерпретації, які допомагають зрозуміти, які саме характеристики молекули найбільше впливають на прогноз значень об'єму розподілу.

Отже, комп'ютерне моделювання будь-якої характеристики – це потужний інструмент, що доповнює класичні експериментальні методи і дозволяє ефективно планувати фармакокінетичні дослідження, скорочуючи час і витрати на розробку нових ліків.

Висновки до розділу 1

Об'єм розподілу є одним із ключових фармакокінетичних параметрів, що характеризує ступінь розподілу лікарської речовини між плазмою крові та тканинами організму і має важливе значення для визначення дози, ефективності та безпеки лікарських засобів. Його величина відображає сукупний вплив фізико-хімічних властивостей молекули, зв'язування з білками плазми, проникності через біологічні мембрани та взаємодії з тканинами.

Аналіз експериментальних методів показав, що найбільш точні значення об'єму розподілу отримують за допомогою фармакокінетичних досліджень *in*

vivo, що є загальноприйнятим стандартом, проте характеризуються високою вартістю, тривалістю та обмеженнями, пов'язаними з етичними аспектами.

У зв'язку з цим зростає роль комп'ютерних методів прогнозування, що ґрунтуються на зв'язку між хімічною структурою молекул і їх фармакокінетичними властивостями. Методи QSPR дозволяють використовувати молекулярні дескриптори для побудови математичних моделей прогнозування об'єму розподілу, що є особливо актуальним на ранніх етапах розробки лікарських засобів. Застосування таких підходів дає змогу зменшити кількість експериментальних досліджень, прискорити відбір перспективних сполук і раціональніше планувати фармакокінетичні експерименти.

2. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

2.1 Об'єкти дослідження

Для проведення дослідження були обрані активні фармацевтичні інгредієнти (АФІ), що відрізняються за своєю хімічною структурою (табл. 2.1). Експериментальні значення об'єму розподілу отримані з наукової літератури [14].

Таблиця 2.1. Масив даних для QSPR-моделювання

Номер	Назва АФІ	V_d (експериментальні значення) [14]
1	Амоксицилін	0,85
2	Ампіцилін	0,61
3	Бромазепам	1,13
4	Буторфанол	5,00
5	Карбамазепін	1,20
6	Карбеніцилін	0,25
7	Цефазолін	0,17
8	Цефалексин	0,34
9	Цефалотин	0,42
10	Цефрадин	0,44
11	Хлордіазепоксид	0,36
12	Клобазам	1,12
13	Клоназепам	3,13
14	Клоразепат	0,92
15	Клоксацилін	0,15
16	Діазепам	1,92

17	Диклоксацилін	0,13
18	Доксициклін	0,74
19	Етосуксимід	0,67
20	Грізеофульвін	1,73
21	Ібупрофен	0,10
22	Індометацин	0,95
23	Ізоніазид	0,64
24	Лідокаїн	1,41
25	Мапротилін	21,00
26	Мептазинол	5,47
27	Метасиклін	0,97
28	Метоклопрамід	3,00
29	Мідазолам	1,30
30	Міноциклін	0,75
31	Моклобемід	1,29
32	Нафцилін	0,29
33	Налоксон	3,00
34	Нітразепам	2,24
35	Нітрофурантоїн	0,32
36	Оксацилін	0,29
37	Оксазепам	0,99
38	Оксифенбутазон	0,11
39	Парацетамол	1,21
40	Феназон	0,60
41	Фенілбутазон	0,15
42	Фенітоїн	0,60
43	Празепам	1,50

44	Примідон	0,60
45	Ролітетрациклін	0,58
46	Сульбеніцилін	0,20
47	Сульфадіазин	0,92
48	Сульфадиметоксин	0,41
49	Сульфадоксин	0,12
50	Сульфаєтидол	0,18
51	Сульфамеразин	0,39
52	Сульфаметр	0,26
53	Сульфаметазин	0,61
54	Сульфаметопіразин	0,22
55	Сульфаметоксазол	0,22
56	Сульфаметоксипіридазин	0,19
57	Сульфізомідин	0,32
58	Сульфізоксазол	0,17
59	Триметоприм	2,40
60	Грамадол	3,00
61	Тинідазол	0,39
62	Тетрациклін	1,40
63	Сульфаметизол	0,35
64	Піриметамін	2,19
65	Темазепам	0,98
66	Саліциламід	0,15

Опис досліджуваних активних фармацевтичних інгредієнтів [15, 16]:

1) амоксицилін – антибіотик з групи пеніцилінів, що має бактерицидну дію; застосовується при бактеріальних інфекціях верхніх та нижніх дихальних шляхів, сечової системи, шкіри та м'яких тканин;

2) ампіцилін – антибіотик з групи пеніцилінів із бактерицидною дією; застосовується при бактеріальних інфекціях верхніх та нижніх дихальних шляхів, сечової системи, шкіри, м'яких тканин та у складі комбінованої терапії для лікування бактеріальних менінгітів;

3) бромазепам – транквілізатор з групи бензодіазепінів, що має анксиолітичну та седативну дію; застосовується при тривожних розладах, нервовому збудженні, психосоматичних розладах, іноді як допоміжний засіб для короточасного лікування безсоння;

4) буторфанол – опіоїдний анальгетик, який діє як частковий агоніст μ -опіоїдних рецепторів і агоніст/антагоніст κ -опіоїдних рецепторів; застосовується для полегшення помірного та сильного болю, передопераційної седатації, а також у ветеринарії як анальгетик для тварин;

5) карбамазепін – антиконвульсант і стабілізатор настрою; застосовується для лікування епілепсії (парціальні та генералізовані судоми), біполярного розладу, невралгії трійчастого нерва та деяких хронічних больових синдромів;

6) карбеніцилін – антибіотик з групи пеніцилінів широкого спектра дії, має бактерицидну дію; застосовується при тяжких інфекціях, викликаних грамнегативними бактеріями, включаючи *Pseudomonas aeruginosa* та *Enterobacter spp.*, інфекціях сечової системи, дихальних шляхів та шкіри;

7) цефазолін – антибіотик з групи цефалоспоринів першого покоління, має бактерицидну дію; застосовується для лікування інфекцій дихальних шляхів, сечової системи, шкіри та м'яких тканин, кісток і суглобів, а також для профілактики інфекцій при хірургічних операціях;

8) цефалексин – антибіотик з групи цефалоспоринів першого покоління, має бактерицидну дію; застосовується для лікування інфекцій верхніх і нижніх

дихальних шляхів, інфекцій шкіри та м'яких тканин, сечової системи, а також профілактики бактеріальних інфекцій після хірургічних втручань;

9) цефалотин – антибіотик з групи цефалоспоринів першого покоління, має бактерицидну дію; застосовується для лікування інфекцій шкіри, м'яких тканин, кісток, дихальних шляхів і сечової системи, а також для профілактики післяопераційних інфекцій;

10) цефрадин – антибіотик з групи цефалоспоринів першого покоління, має бактерицидну дію; застосовується для лікування інфекцій верхніх та нижніх дихальних шляхів, інфекцій шкіри та м'яких тканин, сечової системи та кістково-суглобових інфекцій;

11) хлордіазепоксид – транквілізатор з групи бензодіазепінів, має анксиолітичну та седативну дію; застосовується для лікування тривожних розладів, психомоторного збудження, передопераційної седатації та симптомів відміни алкоголю;

12) клобазам – транквілізатор з групи бензодіазепінів, який має антиконвульсантну та седативну дію; застосовується для лікування епілепсії (особливо синдромів Ленно-Каннера та міоклонічних нападів), тривожних розладів і як допоміжний засіб при судомах різного походження;

13) клоназепам – транквілізатор з групи бензодіазепінів, який має антиконвульсантну та седативну дію; застосовується для лікування епілепсії, панічних розладів та тривожних станів, а також як допоміжний засіб при судомах різного походження;

14) клоразепат – транквілізатор з групи бензодіазепінів, який має анксиолітичну, седативну та протисудомну дію; Застосовується для лікування тривожних розладів, панічних атак, короткочасного лікування безсоння, а також у складі комплексної терапії епілепсії;

15) клоксацилін – антибіотик з групи пеніцилінів, стійкий до пеніцилінази, має бактерицидну дію; застосовується для лікування інфекцій,

викликаних грампозитивними бактеріями, включаючи *Staphylococcus aureus*, інфекцій шкіри, м'яких тканин, кісток і суглобів;

16) діазепам – транквілізатор з групи бензодіазепінів, має анксиолітичну, седативну, протисудомну та міорелаксуючу дію; застосовується для лікування тривожних розладів, судом, міорелаксації перед медичними процедурами та у комплексній терапії алкогольної абстиненції;

17) диклоксацилін – антибіотик з групи пеніцилінів, стійкий до пеніцилінази, має бактерицидну дію; застосовується для лікування інфекцій, викликаних грампозитивними бактеріями, особливо *Staphylococcus aureus*, включаючи інфекції шкіри, м'яких тканин, кісток та суглобів;

18) доксициклін – антибіотик з групи тетрациклінів, бактеріостатичний; застосовується для лікування бактеріальних інфекцій дихальних шляхів, сечової системи, шкіри, а також хламідіозу, рикетсіозу та малярії;

19) етосуксимід – антиконвульсант, належить до групи суксімідів; застосовується для лікування абсанс-епілепсії (малих судом) у дітей та дорослих;

20) грізеофульвін – протигрибковий препарат, фунгістатичної дії; застосовується для лікування дерматофітозів шкіри, волосся та нігтів, таких як стригучий лишай і грибові інфекції волосистої частини голови;

21) ібупрофен – нестероїдний протизапальний препарат; застосовується для полегшення болю різного походження (головний, м'язовий, зубний), при запальних процесах, лихоманці та артритих;

22) індометацин – нестероїдний протизапальний препарат; застосовується для лікування ревматоїдного артриту, остеоартриту, подагри, бурситів, тендинітів та гострого болю;

23) ізоніазид – антибактеріальний препарат, специфічний протитуберкульозний засіб; застосовується для лікування та профілактики

туберкульозу, часто у складі комбінованої терапії з рифампіцином, піразинамідом та етамбутолом;

24) лідокаїн – місцевий анестетик та антиаритмічний засіб (клас ІВ за класифікацією Vaughan Williams); застосовується для провідникової, інфільтраційної, поверхневої анестезії, а також для лікування шлуночкових аритмій, особливо після інфаркту міокарда;

25) мапротилін – тетрацикліновий антидепресант (ТСА-похідний); застосовується для лікування депресії, тривожних станів та нейропатичного болю;

26) мептазинол – анальгетик, слабкий опіоїдний анальгетик, частковий μ -рецепторний агоніст; застосовується для лікування помірного та сильного болю, особливо коли необхідно знизити ризик опіоїдної залежності;

27) метасиклін – антибіотик з групи тетрациклінів, бактеріостатичний; застосовується для лікування інфекцій дихальних шляхів, сечової системи, шкіри та слизових оболонок, спричинених чутливими грампозитивними і грамнегативними бактеріями;

28) метоклопрамід – прокінетичний та протиблювотний засіб; застосовується для лікування нудоти і блювання різного походження, гастропарезу, диспепсії та рефлюксної хвороби;

29) мідазолам – транквілізатор з групи бензодіазепінів, який має анксиолітичну, седативну, амнестичну та протисудомну дію; застосовується для короткочасної седації перед медичними процедурами, індукції та підтримки загальної анестезії, лікування судом та гострих тривожних станів;

30) міноциклін – антибіотик з групи тетрациклінів, бактеріостатичний; застосовується для лікування інфекцій дихальних шляхів, сечової системи, шкіри та слизових оболонок, акне, а також у специфічних випадках як антибактеріальний засіб широкого спектру;

31) моклобемід – антидепресант, інгібітор моноаміноксидази типу А (МАО-А); застосовується для лікування депресивних розладів та соціальної тривоги;

32) нафцилін – антибіотик з групи пеніцилінів, напівсинтетичний β -лактамний препарат, стійкий до пеніцилінази; застосовується для лікування інфекцій, спричинених чутливими грампозитивними бактеріями, особливо стафілококами, які продукують пеніциліназу;

33) налоксон – антидот при опіюїдній інтоксикації; опіюїдний антагоніст μ -, κ - та δ -рецепторів; застосовується для невідкладної допомоги при передозуванні морфіном, героїном та іншими опіюїдами, а також у комбінації з опіюїдними анальгетиками для зменшення ризику пригнічення дихання;

34) нітразепам – транквілізатор з групи бензодіазепінів, має снодійну, седативну та анксиолітичну дію; застосовується для лікування безсоння, тривожних розладів та короткочасної психоемоційної напруги;

35) нітрофурантоїн – антибактеріальний препарат з групи нітрофуранів, бактерицидний; застосовується для лікування та профілактики інфекцій сечовивідних шляхів, спричинених чутливими бактеріями, такими як *Escherichia coli*;

36) оксацилін – антибіотик з групи пеніцилінів, напівсинтетичний β -лактамний препарат, стійкий до пеніцилінази; застосовується для лікування інфекцій, спричинених чутливими грампозитивними бактеріями, зокрема стафілококами, які продукують пеніциліназу;

37) оксазепам – транквілізатор з групи бензодіазепінів, має анксиолітичну, седативну та снодійну дію; застосовується для лікування тривожних розладів, психоемоційного напруження, безсоння та абстинентного синдрому при алкогольній залежності;

38) оксіфенбутазон – нестероїдний протизапальний препарат; застосовується для лікування ревматоїдного артриту, подагри та інших запальних захворювань опорно-рухового апарату;

39) парацетамол – анальгетик та жарознижуючий засіб, не належить до нестероїдних протизапальних препаратів; застосовується для лікування головного болю, зубного болю, міалгії, гарячки та застудних симптомів;

40) феназон – анальгетик та жарознижуючий засіб, належить до групи піразолонів; застосовується для лікування головного болю, гарячки та помірною болю;

41) фенілбутазон – нестероїдний протизапальний препарат з анальгетичною та протизапальною дією; застосовується для лікування ревматичних та ортопедичних запальних станів, подагри, артритів;

42) фенітоїн – антиконвульсант, протисудомний препарат; застосовується для профілактики та лікування епілептичних нападів, особливо тоніко-клонічних і частково-фокальних судом;

43) празепам – транквілізатор із групи бензодіазепінів; застосовується для лікування тривожних станів, невротичних розладів, безсоння та як допоміжний засіб при м'язових спазмах;

44) примідон – антиконвульсант; застосовується для профілактики та лікування генералізованих і фокальних епілептичних нападів, особливо тоніко-клонічних і міоклонічних судом;

45) ролітетрациклін – антибіотик із групи тетрациклінів; застосовується для лікування бактеріальних інфекцій, включно з респіраторними, шкіряними та уrogenітальними інфекціями;

46) сульбеніцилін – антибіотик пеніцилінового ряду; застосовується для лікування інфекцій, спричинених чутливими грам-позитивними та грам-негативними бактеріями, включно з інфекціями дихальних шляхів, сечостатевої системи та шкіри;

47) сульфадіазин – сульфаніламідовий антибактеріальний препарат; застосовується для лікування бактеріальних інфекцій, токсоплазмозу, а також у комбінації з іншими препаратами для профілактики та лікування малярії;

48) сульфадиметоксин – сульфаніламідний антибактеріальний препарат; застосовується для лікування бактеріальних та протозойних інфекцій у людей і тварин, зокрема при інфекціях сечових шляхів, респіраторних інфекціях і кокцидіозі;

49) сульфадоксин – сульфаніламідний антибактеріальний та антималярійний препарат; застосовується переважно у комбінації з піриметаміном для профілактики та лікування малярії, а також при деяких бактеріальних інфекціях;

50) сульфаetidол – сульфаніламідний антибактеріальний препарат; застосовується для лікування бактеріальних інфекцій, особливо інфекцій сечових шляхів та дихальної системи;

51) сульфамеразин – сульфаніламідний антибактеріальний препарат; застосовується для лікування бактеріальних інфекцій, включно з інфекціями дихальних шляхів, сечовивідних шляхів і шкіри;

52) сульфаметр – сульфаніламідний антибактеріальний препарат; застосовується для лікування бактеріальних інфекцій, особливо інфекцій сечових шляхів, дихальних шляхів та шкіри;

53) сульфаметазин – сульфаніламідний антибактеріальний препарат; застосовується для лікування бактеріальних інфекцій, включно з інфекціями дихальних шляхів, сечовивідних шляхів та шкіри;

54) сульфаметопіразин – сульфаніламідний антибактеріальний препарат; застосовується для лікування бактеріальних інфекцій, включно з інфекціями сечових шляхів, дихальної системи та шкіри;

55) сульфаметоксазол – сульфаніламідний антибактеріальний препарат; застосовується для лікування бактеріальних інфекцій, включно з інфекціями

сечових шляхів, дихальних шляхів, шкіри та при деяких протозойних інфекціях (у комбінації з триметопримом);

56) сульфаметоксипіридазин – сульфаніламідний антибактеріальний препарат; застосовується для лікування бактеріальних інфекцій, зокрема інфекцій сечових шляхів, дихальної системи та шкіри;

57) сульфізомідин – сульфаніламідний антибактеріальний препарат; застосовується для лікування бактеріальних інфекцій, особливо інфекцій дихальних шляхів, сечовивідних шляхів та шкіри;

58) сульфізоксазол – сульфаніламідний антибактеріальний препарат; застосовується для лікування бактеріальних інфекцій, включно з інфекціями сечових шляхів, дихальних шляхів та шкіри;

59) триметоприм – антибактеріальний препарат; застосовується для лікування бактеріальних інфекцій, зокрема інфекцій сечових шляхів, дихальних шляхів і деяких системних інфекцій, часто у комбінації з сульфаметоксазолом;

60) трамадол – опіоїдний анальгетик центральної дії; застосовується для лікування помірного та сильного болю різного походження, включно післяопераційного та хронічного болю;

61) тинідазол – антипротозойний та антибактеріальний препарат; застосовується для лікування інфекцій, спричинених анаеробними бактеріями та протозойними паразитами, зокрема трихомоніазу, амебіазу та гарднерельозу;

62) тетрациклін – антибіотик широкого спектру дії; застосовується для лікування бактеріальних інфекцій, включно з респіраторними, урогенітальними, шкірними інфекціями та деякими внутрішньоклітинними патогенами;

63) сульфаметоксазол – сульфаніламідний антибактеріальний препарат; застосовується для лікування бактеріальних інфекцій, включно з інфекціями сечових шляхів, дихальних шляхів, шкіри та при деяких протозойних інфекціях (у комбінації з триметопримом);

64) піриметамін – антипаразитарний препарат, антипротозойний засіб; застосовується для профілактики та лікування малярії (переважно у комбінації з сульфадіазиним або сульфоксидом), токсоплазмозу та інших протозойних інфекцій;

65) темазепам – транквілізатор із групи бензодіазепінів; застосовується для короточасного лікування безсоння, тривожних станів і порушень сну;

66) саліциламід – анальгетик і антипіретик; застосовується для симптоматичного лікування болю, лихоманки та запальних процесів легкої та середньої тяжкості.

Для побудови та об'єктивної оцінки прогностичної здатності QSPR-моделі вихідний набір даних було розподілено на навчальну (training set) та тестову (test set) вибірки. Навчальна вибірка використовувалася для побудови регресійної моделі та визначення її параметрів, тоді як тестова вибірка застосовувалася виключно для незалежної перевірки точності прогнозування.

Такий підхід дозволяє оцінити здатність моделі відтворювати залежність «структура – властивість» не лише для сполук, що використовувалися при навчанні, але й для нових, раніше не залучених даних, і тим самим зменшити ризик перенавчання.

Розподіл сполук між навчальною та тестовою вибірками здійснювали таким чином, щоб обидві підвибірки були репрезентативними щодо діапазону експериментальних значень об'єму розподілу та різноманітності молекулярних структур. Частка сполук у навчальній вибірці становила 77 %, тоді як у тестовій – 23 % від загальної кількості досліджуваних молекул.

2.2 Розрахунок дескрипторів

Для обчислення молекулярних дескрипторів використали інтегровану веб-платформу ChemDes [17].

Для більш повного опису молекулярної структури активних фармацевтичних інгредієнтів у роботі було використано тривимірні (3D) молекулярні дескриптори. На відміну від 2D-дескрипторів, які враховують лише топологію та склад молекули, 3D-дескриптори базуються на просторовому розташуванні атомів і дозволяють враховувати геометрію, форму та розподіл фізико-хімічних властивостей у просторі. Це є особливо важливим для фармакокінетичних параметрів, зокрема об'єму розподілу, який значною мірою визначається здатністю молекули взаємодіяти з тканинами та біологічними мембранами.

Перед розрахунком 3D-дескрипторів молекулярні структури піддавалися геометричній оптимізації з метою отримання енергетично вигідної конформації. Після цього для кожної молекули було обчислено кілька груп 3D-дескрипторів, що відображають різні аспекти просторової організації молекули:

Геометричні дескриптори (Geometric descriptors)

Геометричні дескриптори описують загальні розміри, форму та просторові характеристики молекули. До цієї групи належать параметри, що відображають молекулярний об'єм, поверхню, довжину, ширину та співвідношення між основними осями інерції. Вони дають узагальнену інформацію про те, наскільки компактною або витягнутою є молекула. Такі характеристики важливі для оцінки здатності молекули проникати в тканини та накопичуватися у певних компартментах організму, що безпосередньо пов'язано з величиною об'єму розподілу.

Розраховано 12 геометричних дескрипторів.

CPSA-дескриптори (Charged Partial Surface Area)

CPSA-дескриптори характеризують розподіл заряджених ділянок на поверхні молекули. Вони поєднують інформацію про часткові атомні заряди та доступну поверхню молекули, дозволяючи кількісно оцінити полярні та неполярні області. Ці дескриптори відображають потенціал молекули до

утворення електростатичних і водневих взаємодій з біологічними мембранами, білками плазми та тканинами. Оскільки ступінь іонізації та полярності суттєво впливають на розподіл лікарських речовин між кров'ю і тканинами, CPSA-дескриптори є інформативними для моделювання об'єму розподілу.

Розраховано 30 CPSA-дескрипторів.

WHIM-дескриптори (Weighted Holistic Invariant Molecular descriptors)

WHIM-дескриптори описують тривимірну форму молекули з урахуванням її симетрії та розподілу атомних властивостей у просторі. Вони базуються на аналізі координат атомів відносно головних осей інерції та можуть зважуватися різними атомними характеристиками, такими як маса, заряд або поляризовність. Ця група дескрипторів дозволяє кількісно охарактеризувати компактність, видовженість і симетрію молекули, що важливо для розуміння просторових аспектів взаємодії лікарських речовин з біологічними середовищами.

Розраховано 70 WHIM-дескрипторів.

RDF-дескриптори (Radial Distribution Function)

RDF-дескриптори описують радіальний розподіл атомів у молекулі відносно її геометричного центру. Вони відображають, як атоми розташовані у просторі на різних відстанях, і дозволяють охарактеризувати внутрішню просторову організацію молекули. RDF-дескриптори є чутливими до конформації та просторового розподілу атомів, що робить їх корисними для опису молекул зі складною тривимірною структурою. Такі характеристики можуть впливати на взаємодію молекул з тканинами та клітинними мембранами.

Розраховано 180 RDF-дескрипторів.

MoRSE-дескриптори (Molecular Representation of Structures based on Electron diffraction)

MoRSE-дескриптори базуються на аналогії з електронною дифракцією та описують просторову структуру молекули через взаємне розташування атомів з

урахуванням їх властивостей. Вони інтегрують інформацію про міжатомні відстані та атомні характеристики, формуючи узагальнений опис тривимірної будови молекули. Завдяки цьому MoRSE-дескриптори добре відображають складні просторові ефекти і можуть бути інформативними при моделюванні фармакокінетичних параметрів, зокрема об'єму розподілу.

Розраховано 210 MoRSE-дескрипторів.

Отже, всього було розраховано 502 дескриптори різної природи.

2.3 Побудова QSPR-моделі

Оскільки розрахований масив молекулярних дескрипторів є багатовимірним і містить значну кількість взаємопов'язаних показників, для побудови надійної QSPR-моделі було проведено процедуру відбору інформативних дескрипторів. Основною метою цього етапу було зменшення розмірності вихідного набору ознак, усунення малозначущих і надлишкових характеристик, а також підвищення стабільності та інтерпретованості моделі.

На першому етапі оцінювали зв'язок кожного дескриптора з експериментальними значеннями об'єму розподілу. Для цього було розраховано коефіцієнт детермінації (R^2), що характеризує силу лінійної залежності між значенням дескриптора та об'ємом розподілу. Дескриптори, для яких значення R^2 було меншим за 0,05, вважалися слабоінформативними та виключалися з подальшого аналізу. Такий підхід дозволив відсіяти характеристики, які практично не впливають на варіацію досліджуваного фармакокінетичного параметра.

На наступному етапі проводили аналіз мультиколінеарності між відібраними дескрипторами. Висока кореляція між окремими ознаками може призводити до нестабільності параметрів моделі та ускладнювати інтерпретацію результатів. Для виявлення мультиколінеарних пар було розраховано

коефіцієнти кореляції між дескрипторами. У кожній парі взаємопов'язаних ознак залишали той дескриптор, що мав більше значення коефіцієнта детермінації з експериментальними значеннями об'єму розподілу, тоді як менш інформативний дескриптор виключався [18, 19].

У результаті проведеної процедури було сформовано скорочений набір інформативних дескрипторів, які зберігають основну інформацію про зв'язок структури молекули з об'ємом її розподілу та водночас зменшують надлишковість і шум у даних. Із 502 дескрипторів у результаті застосування вище описаної процедури залишилося 42 дескриптори. Використання такого оптимізованого набору ознак створює передумови для побудови стійкої та прогностично здатної QSPR-моделі.

Після формування оптимального набору інформативних та статистично незалежних молекулярних дескрипторів їх було використано для побудови QSPR-моделі у програмному середовищі MATLAB [20, 21]. Для цього застосовували методи регресійного аналізу [22, 23], які дозволяють встановити кількісну залежність між значеннями дескрипторів і експериментальними показниками об'єму розподілу.

Математичне рівняння, яке описує залежність між молекулярними дескрипторами та експериментальними значеннями об'єму розподілу, має вигляд:

$$V_d = 0,85328 + 0,013946 \cdot \text{PNSA3} + 0,016926 \cdot \text{FrTATP} + 0,13697 \cdot \text{RDFE3} + 0,21307 \cdot \text{MoRSEU3}, \quad (2.1)$$

де PNSA3 (Partial Negative Surface Area, CPSA-дескриптор) – дескриптор, що характеризує площу молекулярної поверхні, пов'язану з атомами, що мають негативні парціальні заряди, та відображає електростатичну неоднорідність молекули; FrTATP (Fraction of Total Hydrophobic Surface Area to Total Polar Surface Area, CPSA-дескриптор) – визначається як відношення загальної

гідрофобної поверхні молекули до загальної полярної поверхні, відображає баланс між гідрофобними та полярними ділянками молекулярної поверхні; RDFE3 (Radial Distribution Function weighted by electronic properties, at scale 3, RDF-дескриптор) – базується на аналізі міжатомних відстаней з урахуванням певних атомних властивостей, розподіл атомів зважується за електронними або електростатичними характеристиками, що дозволяє враховувати не лише геометрію, а й електронну структуру молекули; MoRSEU3 (Molecular Representation of Structures based on Electron diffraction, unweighted, parameter 3, MoRSE-дескриптор) – незважений варіант (U) характеризує геометричну організацію молекули без урахування індивідуальних атомних властивостей.

Об'єм розподілу лікарських речовин формується під впливом балансу між їх здатністю залишатися у плазмі крові та проникати в тканини. Відібрані дескриптори відображають ключові структурні та фізико-хімічні чинники цього процесу.

Дескриптор PNSA3 характеризує вклад негативно заряджених ділянок поверхні молекули. Зростання таких ділянок зазвичай підвищує гідрофільність і здатність до електростатичної взаємодії з водним середовищем і білками плазми, що обмежує тканинний розподіл і сприяє зменшенню об'єму розподілу.

Об'єм розподілу значною мірою визначається співвідношенням між здатністю молекули розчинятися у водній фазі крові та проникати в ліпідні середовища тканин. Дескриптор FrTATP безпосередньо відображає цей баланс, оскільки поєднує в одному параметрі інформацію про гідрофобну та полярну поверхню молекули. Вищі значення FrTATP відповідають переважанню гідрофобної поверхні над полярною, що зазвичай асоціюється з кращою проникністю через біологічні мембрани та схильністю до накопичення в тканинах, зокрема в ліпідних депо. Це, своєю чергою, сприяє збільшенню об'єму розподілу. Нижчі значення FrTATP свідчать про відносно більшу полярність молекули, що підвищує її утримання у плазмі крові та зменшує

здатність до тканинного розподілу, що зазвичай відповідає меншим значенням об'єму розподілу.

Дескриптор RDFE3 враховує просторовий розподіл атомів з урахуванням електронних характеристик, що відображає особливості тривимірної організації полярних і заряджених ділянок молекули. Ці особливості впливають на проникність крізь біологічні мембрани та характер взаємодії з ліпідними й водними фазами організму, а отже на величину об'єму розподілу.

MoRSEU3 характеризує загальну тривимірну форму та компактність молекули. Геометричні параметри визначають здатність сполуки дифундувати в тканинах і взаємодіяти з внутрішньо тканинними депо, що безпосередньо відображається на значенні об'єму розподілу.

Отже, відібрані молекулярні дескриптори належать до різних класів і відображають комплементарні аспекти будови молекули, що визначають об'єм її розподілу в організмі. Їх поєднання дозволяє комплексно врахувати електростатичні властивості поверхні молекули, співвідношення гідрофобних і полярних ділянок, а також особливості тривимірної організації та просторової компактності сполук.

Числові значення чотирьох інформативних дескрипторів для досліджуваного масиву АФІ, а також їх поділ на навчальну та тестову вибірки, наведено у таблиці 2.2.

Таблиця 2.2. Значення чотирьох інформативних дескрипторів для 66 досліджених АФІ

№	Назва АФІ	Вибірка	PNSA3	FrTATP	RDFE3	MoRSEU3
1	Амоксицилін	навчальна	-38,187	2,059	4,736	-0,255
2	Ампіцилін	навчальна	-36,247	3,065	4,898	-0,323
3	Бромазепам	навчальна	-27,841	6,994	5,680	-0,411
4	Буторфанол	навчальна	-30,631	4,720	9,333	2,421
5	Карбамазепін	навчальна	-28,786	13,721	2,248	1,804
6	Карбеніцилін	навчальна	-61,394	1,282	3,875	-0,122
7	Цефазолін	навчальна	-73,863	0,802	6,212	-1,631
8	Цефалексин	навчальна	-63,043	0,763	4,623	-2,256
9	Цефалотин	навчальна	-115,799	0,432	7,313	-2,586
10	Цефрадин	навчальна	-56,345	1,043	5,140	-0,622
11	Хлордіазепоксид	навчальна	-17,615	8,280	5,679	1,775
12	Клобазам	навчальна	-15,916	18,041	8,332	0,357
13	Клоназепам	навчальна	-32,331	3,971	2,837	-0,013
14	Клоразепат	навчальна	-32,246	1,905	3,985	0,843
15	Клоксацилін	навчальна	-59,348	1,299	3,301	-0,772
16	Діазепам	навчальна	-28,354	7,136	3,904	1,079
17	Диклоксацилін	навчальна	-55,298	1,439	3,226	-1,126

18	Доксициклін	навчальна	-48,321	1,171	3,273	0,788
19	Етосуксимід	навчальна	-32,798	1,342	1,414	0,405
20	Грізеофульвін	навчальна	-39,497	3,054	5,901	-2,065
21	Ібупрофен	навчальна	-30,206	3,159	2,740	1,463
22	Індометацин	навчальна	-29,073	7,496	3,996	0,358
23	Ізоніазид	навчальна	-29,078	1,561	4,390	0,055
24	Лідокаїн	навчальна	-26,246	6,654	7,737	-0,535
25	Мапротилін	навчальна	-14,360	1156,321	5,296	0,987
26	Мептазинол	навчальна	-14,685	109,124	4,308	1,765
27	Метасиклін	навчальна	-59,075	1,032	8,371	2,180
28	Метоклопрамід	навчальна	-40,659	3,440	8,610	2,834
29	Мідазолам	навчальна	-16,276	0,000	3,319	-1,365
30	Міноциклін	навчальна	-57,257	1,059	8,380	0,573
31	Моклобемід	навчальна	-31,048	3,491	7,927	-0,164
32	Нафцилін	навчальна	-54,899	2,948	6,828	-1,369
33	Налоксон	навчальна	-31,821	2,524	6,340	0,433
34	Нітразепам	навчальна	-54,253	2,463	3,529	0,957
35	Нітрофурантоїн	навчальна	-78,144	1,094	2,153	2,821
36	Оксацилін	навчальна	-61,124	2,183	4,829	-0,660

37	Оксазепам	навчальна	-37,030	3,691	3,414	0,179
38	Оксифенбутазон	навчальна	-41,589	2,754	2,400	1,366
39	Парацетамол	навчальна	-36,325	1,405	2,822	0,098
40	Феназон	навчальна	-22,050	6,622	4,411	-0,004
41	Фенілбутазон	навчальна	-32,475	6,845	2,402	1,038
42	Фенітоїн	навчальна	-42,392	2,717	1,842	0,426
43	Празепам	навчальна	-29,025	8,220	3,963	1,515
44	Примідон	навчальна	-31,827	2,205	4,803	1,474
45	Ролітетрациклін	навчальна	-55,710	1,220	8,217	0,562
46	Сульбеніцилін	навчальна	-32,068	7,089	3,536	-0,837
47	Сульфадіазин	навчальна	-94,907	1,098	1,295	0,119
48	Сульфадиметоксин	навчальна	-77,189	4,253	7,166	0,249
49	Сульфадоксин	навчальна	-80,309	3,317	4,461	0,491
50	Сульфаetidол	навчальна	-82,719	3,165	2,846	0,926
51	Сульфамеразин	навчальна	-86,569	2,358	3,179	0,982
52	Сульфаметр	тестова	-86,443	2,524	3,486	0,910
53	Сульфаметазин	тестова	-86,414	2,512	3,449	0,921
54	Сульфаметопіразин	тестова	-83,065	3,412	3,667	0,106
55	Сульфаметоксазол	тестова	-85,969	1,272	5,262	-0,274

56	Сульфаметоксипіридазин	тестова	-82,223	2,521	6,274	0,713
57	Сульфізомідин	тестова	-87,721	3,609	4,561	1,273
58	Сульфізоксазол	тестова	-99,464	1,063	1,276	0,762
59	Триметоприм	тестова	-34,395	2,647	10,689	-0,339
60	Трамадол	тестова	-15,003	17,037	5,852	7,626
61	Тинідазол	тестова	-28,664	4,645	4,532	-0,319
62	Тетрациклін	тестова	-55,188	0,970	8,177	2,392
63	Сульфаметоксазол	тестова	-85,126	2,011	2,082	0,338
64	Піриметамін	тестова	-23,829	5,860	4,571	0,535
65	Темазепам	тестова	-41,630	3,498	3,601	1,534
66	Саліциламід	тестова	-30,742	1,634	3,577	-0,662

Якість побудованої QSPR-моделі оцінювали шляхом порівняння експериментальних значень об'єму розподілу з результатами розрахунку, отриманими за рівнянням (2.1), для навчальної вибірки. Для цього було побудовано графік «розраховане V_d – експериментальне V_d », що наочно відображає ступінь узгодженості між модельними та експериментальними даними.

Для навчальної вибірки встановлено тісний зв'язок між експериментальними значеннями константи дисоціації та величинами, розрахованими за QSPR-моделлю (2.1): коефіцієнт детермінації становить $R^2 = 0,9235$ (рис. 2.1). Це вказує на високий рівень відповідності між прогнозованими та експериментальними даними. Отримане значення R^2 свідчить, що модель описує приблизно 92 % варіації експериментальних значень V_d у межах навчальної вибірки, що підтверджує її придатність для моделювання кислотно-основних властивостей досліджуваних активних фармацевтичних інгредієнтів.

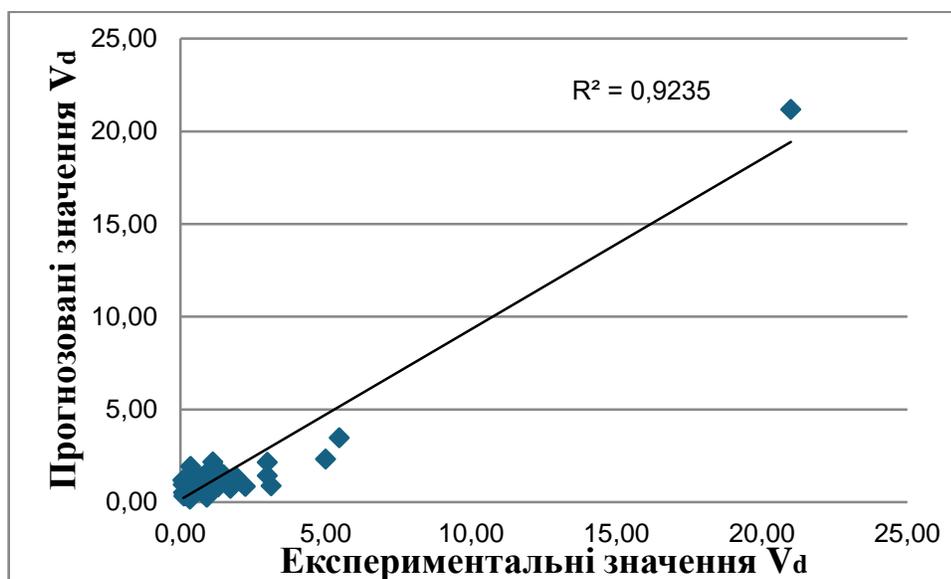


Рисунок 2.1. Залежність прогнозованих значень V_d від експериментальних значень V_d активних фармацевтичних інгредієнтів навчальної вибірки

Для оцінювання здатності QSPR-моделі до узагальнення отриманих залежностей її було перевірено на тестовій вибірці, яка не залучалася до

процесу навчання. Для активних фармацевтичних інгредієнтів тестового набору значення константи дисоціації було спрогнозовано з використанням рівняння моделі (2.1) та зіставлено з відповідними експериментальними показниками (табл. 2.3).

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

№	Назва АФІ	Експериментальне значення V_d (л/кг)	Прогнозоване значення V_d відповідно до (2.1)
1	Сульфаметр	2,40	1,81
2	Сульфаметазин	3,00	3,36
3	Сульфаметопіразин	0,39	1,08
4	Сульфаметоксазол	1,40	1,73
5	Сульфаметоксипіридазин	0,35	0,06
6	Сульфізомідин	2,19	1,36
7	Сульфізоксазол	0,98	1,15
8	Триметоприм	0,15	0,80
9	Трамадол	0,22	0,34
10	Тинідазол	0,19	0,76
11	Тетрациклін	0,32	0,59
12	Сульфаметоксазол	0,17	0,18
13	Приметамін	0,26	0,36
14	Темазепам	0,61	0,36
15	Саліциламід	0,22	0,28

Для тестової вибірки між експериментальними та розрахованими за QSPR-моделлю значеннями об'єму розподілу було отримано коефіцієнт

детермінації $R^2 = 0,7876$ (рис. 2.2), що свідчить про достатньо високий рівень узгодженості між прогнозованими та експериментальними даними. Це означає, що побудована модель пояснює близько 79 % варіації значень об'єму розподілу для незалежної тестової вибірки.

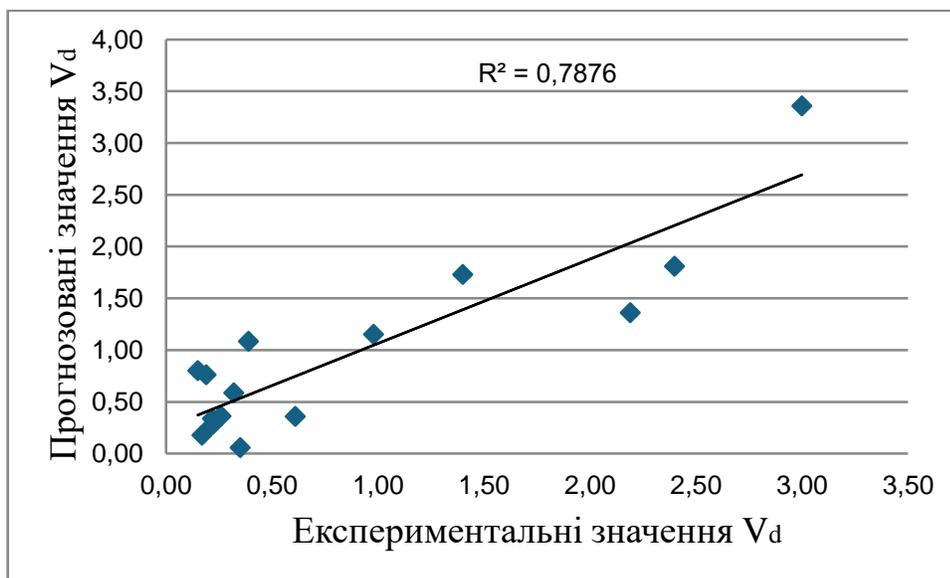


Рисунок 2.2. Залежність прогнозованих значень V_d від експериментальних значень V_d активних фармацевтичних інгредієнтів тестової вибірки

Отримане значення коефіцієнта детермінації для тестової вибірки свідчить про задовільну прогнозувальну здатність побудованої QSPR-моделі та відсутність виражених ознак перенавчання. Узгодженість між експериментальними та розрахованими значеннями об'єму розподілу підтверджує надійність моделі й доцільність її використання для прогнозування фармакокінетичних характеристик активних фармацевтичних інгредієнтів.

Висновки до розділу 2

Розроблено QSPR-модель для прогнозування об'єму розподілу активних фармацевтичних інгредієнтів на основі молекулярних дескрипторів. Початковий масив із 502 структурних параметрів було піддано попередньому відбору з

урахуванням їхньої інформативності та статистичної незалежності, що дало змогу мінімізувати надмірність змінних і підвищити стійкість моделі.

У результаті процедур відбору до фінального рівняння моделі включено чотири молекулярні дескриптори, які належать до різних класів і відображають ключові структурно-фізико-хімічні характеристики сполук, а саме:

– PNSA3 – електростатичний дескриптор, що характеризує розподіл негативної зарядженої поверхні молекули;

– FrTATP – дескриптор відносної гідрофобної поверхні, який відображає співвідношення гідрофобної та полярної площі молекули;

– RDFE3 – просторовий (геометричний) дескриптор, що описує радіальну функцію розподілу електронної густини;

– MoRSEU3 – тривимірний електронно-топологічний дескриптор, чутливий до просторового розміщення атомів і їхніх електронних властивостей.

Побудована модель продемонструвала високий ступінь узгодженості між експериментальними та розрахованими значеннями для навчальної вибірки, що підтверджується значенням коефіцієнта детермінації. Перевірка моделі на незалежній тестовій вибірці засвідчила збереження задовільної точності прогнозу та відсутність суттєвого перенавчання.

ВИСНОВКИ

1. У процесі дослідження сформовано початковий набір із 502 тривимірних молекулярних дескрипторів, що описують геометричні, електронні та поверхневі характеристики сполук. Послідовний статистичний відбір дозволив виокремити обмежену кількість інформативних і взаємно незалежних параметрів, релевантних для опису процесів розподілу лікарських речовин в організмі.

2. На основі чотирьох дескрипторів (топологічного, геометричного та двох електронних параметрів) було побудовано QSPR-модель, що встановлює кількісний зв'язок між структурними характеристиками молекул та експериментальними значеннями об'єму розподілу.

3. Перевірка моделі на незалежній тестовій вибірці підтвердила її високу прогнозує здатність та придатність для оцінювання об'єму розподілу нових сполук, що не використовувалися при побудові моделі. Це свідчить про практичну цінність запропонованого підходу як ефективного інструменту для попереднього фармакокінетичного скринінгу активних фармацевтичних інгредієнтів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Lombardo, F., Berellini, G., & Obach, R. S. (2018). Trend analysis of a database of intravenous pharmacokinetic parameters in humans for 1352 drug compounds. *Drug Metabolism and Disposition*, 46(11), 1466-1477.
2. Smith, D. A., Beaumont, K., Maurer, T. S., & Di, L. (2015). Volume of distribution in drug design: miniperspective. *Journal of medicinal chemistry*, 58(15), 5691-5698.
3. Holford, N., & Yim, D. S. (2016). Volume of distribution. *Translational and Clinical Pharmacology*, 24(2), 74-77.
4. Wada, D. R., Drover, D. R., & Lemmens, H. J. (1998). Determination of the distribution volume that can be used to calculate the intravenous loading dose. *Clinical pharmacokinetics*, 35(1), 1-7.
5. Toutain, P. L., & Bousquet-mélou, A. (2004). Volumes of distribution. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*, 27(6), 441-453.
6. Björkman, S. (2002). Prediction of the volume of distribution of a drug: which tissue-plasma partition coefficients are needed?. *Journal of pharmacy and pharmacology*, 54(9), 1237-1245.
7. Holt, K., Nagar, S., & Korzekwa, K. (2019). Methods to predict volume of distribution. *Current pharmacology reports*, 5(5), 391-399.
8. Pushkarova, Y., & Tymchenko, I. (2024). Prediction of oral drug bioavailability based on chemical structure. *Сучасна медицина, фармація та психологічне здоров'я*, 104.
9. Pushkarova, Y. M., & Kaliuzhenko, A. V. Прогнозування ступеня небезпечності/ризиків залишкових розчинників у лікарських засобах методами хемометрії. *Фармацевтичний часопис*, (3), 16-25.
10. Головенко, М. Я., Кузьмін, В. Є., Артеменко, А. Г., Ларіонов, В. Б., Огніченко, Л. М., Кічьова, М. Є., & Валіводзь, І. П. (2024). Визначення

фармакокінетичної лікарської взаємодії пропоксазепаму за допомогою моделі *in silico*. *Фармакологія та лікарська токсикологія*, 18(2), 107-114.

11. Чекман, І. С., Небесна, Т. Ю., & Симонов, П. В. (2012). *In silico*: новий напрям у розробці фармакологічних та фармацевтичних властивостей лікарських засобів. *Клінічна фармація*, 16(2), 4-14.

12. Sun, J., Dang, W., Wang, F., Nie, H., Wei, X., Li, P., ... & Li, F. (2023). Prediction of TOC content in organic-rich shale using machine learning algorithms: Comparative study of random forest, support vector machine, and XGBoost. *Energies*, 16(10), 4159.

13. Pushkarova, Y., Zaitseva, G., & Kaliuzhenko, A. (2023, September). Classification of Residual Solvents by Risk Assessment Using Chemometric Methods. In *2023 13th International Conference on Advanced Computer Information Technologies (ACIT)* (pp. 562-565). IEEE.

14. Ghafourian, T., Barzegar-Jalali, M., Dastmalchi, S., Khavari-Khorasani, T., Hakimiha, N., & Nokhodchi, A. (2006). QSPR models for the prediction of apparent volume of distribution. *International journal of pharmaceutics*, 319(1-2), 82-97.

15. Нормативно-директивні документи МОЗ України. Лікарські засоби [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://mozdocs.kiev.ua/liki.php> (дата звернення: 21.10.2025).

16. National Library of Medicine. PubChem. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> (дата звернення: 21.10.2025).

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. Daoud, J. I. (2017, December). Multicollinearity and regression analysis. In *journal of physics: Conference series* (Vol. 949, No. 1, p. 012009). IOP Publishing.

19. Shrestha, N. (2020). Detecting multicollinearity in regression analysis. *American journal of applied mathematics and statistics*, 8(2), 39-42.

20. Matlab and Simulink for Engineered Systems. Режим доступа: <https://www.mathworks.com> (дата звернення: 21.10.2025).

21. 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.

22. 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.

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

ДОДАТОК

www.scientia.report

CERTIFICATE OF PARTICIPATION

Yuliia Zelenko

ISC № 2512260141

participated in the IX International Scientific and Theoretical Conference

«Advanced Discoveries of Modern Science:
Experience, Approaches and Innovations»

December 26, 2025 Amsterdam, The Netherlands

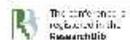
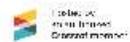
Academic Workload: 24 hours of contribution / 0.5 ECTS credits

Confirmed Outcome: scientific paper published

10.36074/scientia-report-2025-12-26-2025 [ORCID](#) 079 0 96955 771 5


MIRIAM GOLDENBLAT

President and responsible organizer
International Center of Scientific Research™
www.scientia.report



 Bowker



Non-governmental Organization
International Center of Scientific Research 

PROCEEDINGS OF THE
IX INTERNATIONAL SCIENTIFIC
AND THEORETICAL CONFERENCE

ADVANCED DISCOVERIES
OF MODERN SCIENCE:
EXPERIENCE, APPROACHES
AND INNOVATIONS

26.12.2025

AMSTERDAM
THE NETHERLANDS

 **SCIENTIA**
COLLECTION OF SCIENTIFIC PAPERS

SECTION 22.

PHARMACY AND PHARMACOTHERAPY

Зеленко Юлія Юрївна

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

Науковий керівник: Пушкарьова Ярослава Миколаївна 

канд. хім. наук, доцент,

доцент кафедри аналітичної, фізичної та колоїдної хімії
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Україна

QSPR-МОДЕЛЮВАННЯ ОБ'ЄМУ РОЗПОДІЛУ АКТИВНИХ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ІНГРЕДІЄНТІВ

Коректне визначення фармакокінетичних параметрів, зокрема об'єму розподілу, є надзвичайно важливим етапом у процесі розробки та використання лікарських препаратів. Об'єм розподілу відображає простір в організмі, у якому поширюється лікарська речовина, і безпосередньо впливає на ефективність і безпеку терапії. Традиційні методи експериментального визначення цього параметра часто є витратними за часом і ресурсами, а також передбачають проведення клінічних досліджень, що ускладнює ранні стадії розробки нових ліків.

Сучасні інформаційні технології відкривають перспективи для оперативного та точного прогнозування об'єму розподілу без необхідності масштабних експериментальних досліджень. Зокрема, методи QSPR моделювання дають змогу використовувати хімічні характеристики молекул для передбачення їх фармакокінетичних властивостей. Такий підхід значно пришвидшує відбір перспективних кандидатів, знижує витрати на дослідження та підвищує ефективність процесу фармацевтичної розробки [1].

Метою даного дослідження було створення комп'ютерної моделі, здатної прогнозувати об'єм розподілу активних фармацевтичних інгредієнтів на основі їх молекулярної структури. Експериментальні значення об'єму розподілу отримані з наукової літератури [2].

Розроблена QSPR-модель базується на молекулярних дескрипторах, початковий набір яких включав 502 структурні параметри. Застосування послідовного статистичного відбору з урахуванням інформативності та

кореляційної незалежності дозволило зменшити надлишковість змінних та підвищити стабільність моделі.

До фінального рівняння моделі увійшли чотири молекулярні дескриптори, які належать до різних категорій і відображають важливі структурно-фізико-хімічні властивості молекул, а саме: електростатичний параметр, що описує розподіл негативно зарядженої поверхні; дескриптор відносної гідрофобності, що характеризує співвідношення гідрофобної і полярної площі молекули; геометричний дескриптор, що описує радіальну функцію розподілу електронної густини; а також тривимірний електронно-топологічний параметр, чутливий до просторового розміщення атомів та їх електронних властивостей.

Висновки. Отримана модель продемонструвала високий рівень відповідності між прогнозованими та експериментальними значеннями об'єму розподілу у навчальній вибірці, що підтверджується значенням коефіцієнта детермінації. Перевірка на незалежній тестовій вибірці підтвердила збереження точності прогнозів та відсутність ознак перенавчання.

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. Ghafourian, T., Barzegar-Jalali, M., Dastmalchi, S., Khavari-Khorasani, T., Hakimiha, N., & Nokhodchi, A. (2006). QSPR models for the prediction of apparent volume of distribution. *International journal of pharmaceutics*, 319(1-2), 82-97.

SUMMARY

Yuliia Zelenko

QSPR MODELING OF DISTRIBUTION VOLUME OF ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENTS

Department of Analytical, Physical and Colloid Chemistry

Scientific supervisor: Yaroslava Pushkarova

Keywords: molecular descriptors; statistical analysis; pharmacy; drug development.

Introduction. Accurate determination of pharmacokinetic parameters, particularly the volume of distribution, is a critically important step in the development and use of pharmaceutical drugs. The volume of distribution defines the extent to which a drug disperses within the body and directly affects the efficacy and safety of therapy. Modern computer technologies offer new opportunities for rapid and precise prediction of the volume of distribution without the need for extensive experimental studies. In particular, QSPR methods enable the use of chemical structure information to model pharmacokinetic properties. The aim of this study is to develop a computational model to predict the volume of distribution 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 QSPR model was developed to predict the volume of distribution of active pharmaceutical ingredients based on molecular descriptors. The initial dataset of 502 structural parameters underwent preliminary selection considering their informativeness and statistical independence, which allowed minimizing variable redundancy and enhancing model robustness.

As a result of the selection procedures, four molecular descriptors were included in the final model equation:

- PNSA3 – an electrostatic descriptor characterizing the distribution of the negatively charged surface of the molecule;
- FrTATP – a descriptor of the relative hydrophobic surface, representing the ratio of hydrophobic to polar molecular surface area;
- RDFE3 – a spatial (geometric) descriptor describing the radial distribution function of the electron density;
- MoRSEU3 – a three-dimensional electronic-topological descriptor sensitive to the spatial arrangement of atoms and their electronic properties.

The developed model demonstrated a high degree of agreement between experimental and calculated values for the training set, confirmed by the coefficient of determination. Validation on an independent test set confirmed the model's maintained satisfactory predictive accuracy and the absence of significant overfitting.

Conclusions. During the study, an initial set of 502 three-dimensional molecular descriptors was generated, describing the geometric, electronic, and surface properties of the compounds. Sequential statistical selection allowed isolating a limited number of informative and mutually independent parameters relevant for describing the distribution processes of drugs in the body.

Based on the selected four descriptors (topological, geometric, and two electronic parameters), a QSPR model was developed that establishes a quantitative relationship between the structural characteristics of molecules and the experimental values of the volume of distribution.

Validation of the model on an independent test set confirmed its high predictive ability and suitability for estimating the volume of distribution of new compounds that were not used in the model development. This indicates the practical value of the proposed approach as an effective tool for preliminary pharmacokinetic screening of active pharmaceutical ingredients.