

І. В. Литвинчук <https://orcid.org/0000-0002-8523-5436>

О. В. Нікітін <https://orcid.org/0000-0002-2173-0796>

Г. В. Поперечний <https://orcid.org/0009-0002-0278-389X>

В. О. Гельмбольдт <https://orcid.org/0000-0001-8492-964X>

ПОХІДНІ 2-, 3-, 4-ПІРИДИНОЦТОВИХ КИСЛОТ ЯК ПОТЕНЦІЙНІ КОМПОНЕНТИ ФТОРВМІСНИХ АНТИКАРІЄСНИХ АГЕНТІВ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 615.1: 547.82

І. В. Литвинчук, О. В. Нікітін, Г. В. Поперечний, В. О. Гельмбольдт

ПОХІДНІ 2-, 3-, 4-ПІРИДИНОЦТОВИХ КИСЛОТ ЯК ПОТЕНЦІЙНІ КОМПОНЕНТИ ФТОРВМІСНИХ АНТИКАРІЄСНИХ АГЕНТІВ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Мета роботи – віртуальний аналіз біологічної активності та ліпофільності 14 похідних 2-, 3-, 4-піридиноцтових кислот (ПОК), що мають у своєму складі фармакофор протизапальної активності (ПЗА) і являють інтерес як компоненти нових антикарієсних агентів. Оцінювання потенційної біологічної активності було проведено з використанням програми SwissTargetPrediction, ліпофільності – програми HyperChem.

Встановлено, що для 6 похідних спостерігається очікувана підвищена ймовірність ПЗА ($P_a > 0,5$), причому значення P_a загальному перевищують величини наявності ПЗА для незаміщених ПОК. Для 7 похідних виявлено підвищену ймовірність антивірусної активності, 2 похідних демонструють підвищену ймовірність знеболювальної активності. Для всіх вивчених сполук результати розрахунків свідчать про практичну відсутність ймовірності токсичних ефектів. Перспективними для створення нових антикарієсних препаратів насамперед слід вважати метилпохідні ПОК.

Ключові слова: антикарієсні агенти, похідні піридину, біологічна активність, ліпофільність.

UDC 615.1: 547.82

I. V. Lytvynchuk, O. V. Nikitin, H. V. Poperechnyi, V. O. Gelmboldt

DERIVATIVES OF 2-, 3-, 4-PYRIDINACETIC ACIDS AS POTENTIAL COMPONENTS OF FLUORINE-CONTAINING ANTICARIES AGENTS

Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

Aim of the study. The present work performs a virtual screening of the biological activity and lipophilicity of several 2-, 3-, 4-pyridinacetic acids (PAA) derivatives. The selected compounds contain a pharmacophore of anti-inflammatory activity are commercially available and are of interest for the synthesis of potential anti-caries agents. **The objects of the study** are 14 PAA derivatives substituted with CH_3 , COOH , OCH_3 , F , Cl , Br , all of them included in the PubChem data base. Two typical anti-inflammatory drugs were chosen for comparison: diclofenac, a derivative of phenylacetic acid, and ibuprofen, a derivative of a phenylpropionic acid. The spectra of the potential biological activity of PAA derivatives were evaluated using the SwissTargetPrediction program. The LogP lipophilicity values of pyridines were calculated using the HyperChem program.

The results of the calculations indicate a high probability of anti-inflammatory activity ($P_a > 0,5$) for 6 pyridines. The estimated P_a values exceed the corresponding values ones for unsubstituted PAA. Moreover, the presence of carboxyl and methoxy groups, fluorine, chlorine, and bromine atoms in the composition of PAA leads to a decrease in the P_a values of the anti-inflammatory activity ($P_a < 0,5$), while the opposite is observed for the presence of a methyl group. The calculation data indicate an increased probability of analgesic and antiviral activity (against picornavirus, rhinovirus) for 2 and 7 of the studied pyridine derivatives, respectively. The estimated indicators of drug side effects – hepatotoxicity, nephrotoxicity, neurotoxicity, and hematotoxicity – show no increased likelihood for almost all of the studied pyridine derivatives, which is important in the context of their further possible use in the creation of new anticaries agents. 6-Methyl-2-pyridinoacetic acid, 2-methyl-4-pyridinoacetic acid, and 3-chloro-4-pyridinoacetic acid should be considered promising for the creation of new anti-caries agents based on pharmacological effects and physicochemical characteristics.

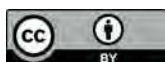
Keywords: anticaries agents, pyridine derivatives, biological activity, lipophilicity.

Вступ. Як відомо, карієс є одним із найбільш поширених хронічних захворювань, а у випадку дитячого віку ця патологія має характер пандемії [1]. Тому пошук ефективних та безпечних фармакологічних засобів лікування та профілактики карієсу є актуальним завданням для систем охорони здоров'я більшості країн світу, у тому числі й України, для якої відзначено тенденцію погіршення стоматологічного статусу населення деяких областей [2; 3]. Натеper у стоматологічній практиці

використовується широкий спектр антикарієсних препаратів з різним механізмом дії, серед яких очевидними лідерами виявляються фторидні препарати – неорганічні фториди та фториди з органічними амонієвими катіонами [4; 5]. Нагадаємо, що широке впровадження муніципальних програм фторування питної води, використання зубних паст, що містять фтор, а також інших засобів – носіїв фтору, у тому числі фторвмісних функціональних матеріалів [6; 7], призвело до зменшення випадків карієсу в багатьох країнах світу, радикального покращення здоров'я порожнини рота населення, так званої «фторидної революції» [8]. Останніми роками як нові перспективні фторвмісні антикарієсні агенти досліджуються амонієві гексафторосилікати (АГФС),

© І. В. Литвинчук, О. В. Нікітін, Г. В. Поперечний та ін., 2025

Стаття поширюється на умовах ліцензії



зокрема солі з біологічно активними катіонами [9]. Специфіка використання АГФС як антикарієсних агентів полягає в можливості посилення карієспрофілактичної активності фторвмісного аніону за рахунок фармакологічних ефектів катіонів, зокрема протизапального та бактерицидного [9] – важливих факторів у лікуванні карієсу. Раніше [9–11] в експериментах на моделі експериментального карієсу було продемонстровано суттєву карієспрофілактичну ефективність низки АГФС із заміщеними катіонами піридину, яка в окремих випадках кратно перевищує відповідні значення для референт-препарату – натрію фториду.

Метою роботи був віртуальний скринінг спектра біологічної активності та ліпофільності низки похідних 2-, 3-, 4-піридиноцтових кислот, що мають у своєму складі фармакофор протизапальної активності [12], є комерційно доступними препаратами і являють інтерес як вихідні сполуки для синтезу відповідних АГФС – потенційних антикарієсних агентів.

Матеріали та методи дослідження. Об'єкти дослідження – комерційно доступні похідні піридину, що знаходяться у базі даних PubChem, містять у своєму складі фармакофор протизапальної активності – залишок оцтової кислоти (табл. 1) і не розглядалися раніше як можливі вихідні реагенти для синтезу АГФС [13]. Як препарати порівняння було вибрано типові лікарські засоби протизапальної дії – похідне фенілоцтової кислоти, диклофенак, і похідне фенілпропіонової кислоти, ібупрофен [12]. Диклофенак – «золотий стандарт» серед нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП): основою для такого статусу є численні клінічні дослідження, результати мета-аналізів та рекомендації міжнародних професійних співтовариств [14; 15]. Ібупрофен включений до переліку найважливіших лікарських засобів ВООЗ, Національного переліку необхідних лікарських засобів і також широко використовується як препарат порівняння з огляду на його встановлену безпеку та ефективність [16].

Спектри потенційної біологічної активності заміщених похідних піридину, що містять у своєму складі поряд з іншими замісниками залишок оцтової кислоти, було оцінено з використанням програми SwissTargetPrediction [17]. Значення ліпофільності $\log P$ піридинів розраховували з використанням програми HyperChem [18].

Результати дослідження та обговорення. У табл. 2 наведено деякі відомі з літературних джерел та розраховані в цій роботі фізико-хімічні характеристики досліджуваних сполук, які є важливими у контексті їх використання як компонентів АГФС. Слід зазначити, що, по-перше, з точки зору значень pK_a піридинів усі ці похідні можуть бути використані у схемі синтезу відповідних АГФС шляхом взаємодії з розчинами кремнефтороводневої кислоти [9], за винятком, можливо, 2-карбокси-3-піридиноцтової кислоти (2) з мінімальним значенням показника основності, $pK_a = 0,98$. По-друге, усі представлені у табл. 1 сполуки відповідають емпіричному «правилу п'яти» Ліпінського [19] (кількість донорів Н-зв'язку < 5 , кількість акцепторів Н-зв'язку < 10 , $M < 500$, коефіцієнт розподілу октанол-вода $\log P < 5$), для деяких з них було встановлено

високу гідрофільність, тобто вони можуть розглядатися як потенційні кандидати у лікарські засоби.

Розрахункові показники деяких фармакологічних ефектів заміщених похідних піридину за результатами комп'ютерного скринінгу наведено у табл. 3.

Як впливає з даних табл. 3, для 6 із 14 вивчених заміщених похідних піридину фіксується очікувана із загальних міркувань підвищена ймовірність наявності протизапальної активності (ПЗА) ($P_a > 0,5$), причому значення P_a для похідних **V**, **VI**, **VIII**, **X–XII** загалом перевищують (виняток – сполука **V**) відповідні величини наявності ПЗА для незаміщених ізомерних 2-, 3-, 4-піридиноцтових кислот ($P_a = 0,454, 0,506, 0,537$, відповідно) [13]. Результати комп'ютерного скринінгу ймовірності протизапальної активності похідних піридину наведено на рис. 1.

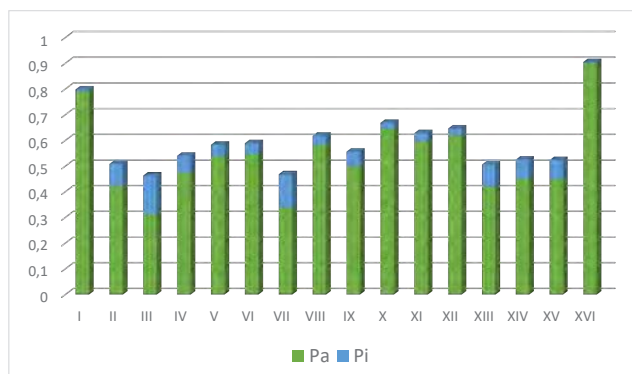


Рис. 1. Ймовірність протизапальної активності похідних піридину за результатами комп'ютерного скринінгу: P_a – розрахункові оцінки ймовірності наявності виду активності; P_i – розрахункові оцінки ймовірності відсутності виду активності

Введення до складу 2-, 3-, 4-піридиноцтових кислот інших замісників, крім залишку оцтової кислоти (карбоксильної групи, атомів фтору, хлору, метильної, метоксигрупи), супроводжується диференціюючим впливом на значення P_a ПЗА відповідних похідних:

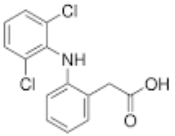
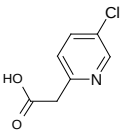
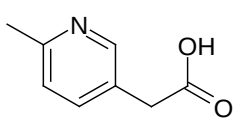
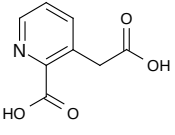
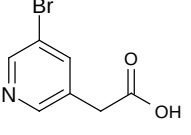
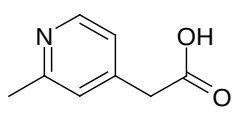
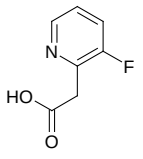
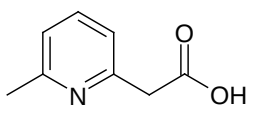
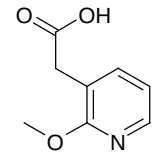
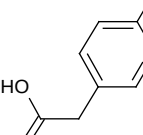
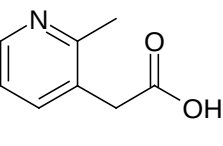
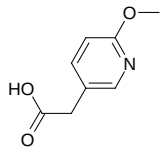
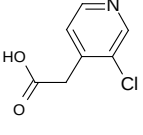
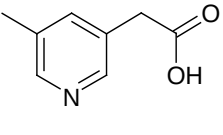
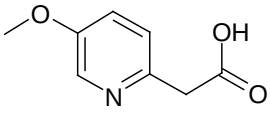
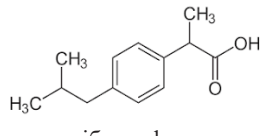
- поява у складі ізомерів піридиноцтової кислоти карбоксильної групи, атомів фтору, хлору, бром, метоксигрупи призводить до зменшення значень P_a ПЗА ($P_a < 0,5$);
- поява у складі ізомерів піридиноцтової кислоти метильної групи призводить до зростання значень P_a ПЗА ($P_a > 0,5$).

Виняток – 2-метил-3-піридиноцтова кислота (**IX**), для якої $P_a \approx 0,5$ ($P_a = 0,499$).

Слід також зазначити, що для деяких похідних піридиноцтових кислот, які за будовою моделюють нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) [12], очікується також прояв знеболювальної активності (ЗА) [12; 20]. Так, за даними табл. 3, підвищена ймовірність прояву ЗА очікується для галогеновмісних похідних **III** і **IV**.

Як відомо, галогенозаміщені бензольні фрагменти позитивно впливають на знеболюючі властивості сполук різних хімічних класів, про що свідчить наявність у структурі багатьох відомих анальгетичних препаратів цієї фармакологічної групи (рис. 2) [20].

Похідні піридину, що містять залишок оцтової кислоти

I		VI		XI	
	диклофенак		5-хлор-2-піридиноцтова кислота		6-метил-3-піридиноцтова кислота
II		VII		XII	
	2-карбоксі-3-піридиноцтова кислота		5-бром-3-піридиноцтова кислота		2-метил-4-піридиноцтова кислота
III		VIII		XIII	
	3-фтор-2-піридиноцтова кислота		6-метил-2-піридиноцтова кислота		2-метокси-3-піридиноцтова кислота
IV		IX		XIV	
	6-хлор-3-піридиноцтова кислота		2-метил-3-піридиноцтова кислота		6-метокси-3-піридиноцтова кислота
V		X		XV	
	3-хлор-4-піридиноцтова кислота		5-метил-3-піридиноцтова кислота		5-метокси-2-піридиноцтова кислота
XVI					
	ібупрофен				

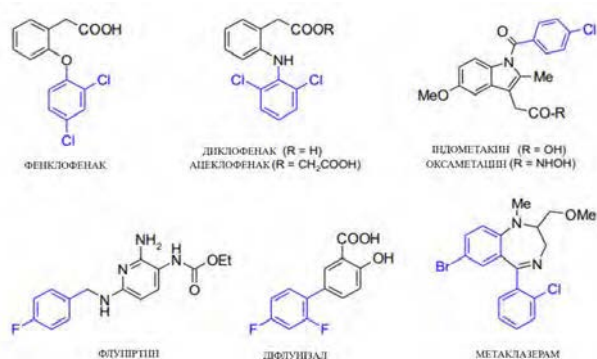


Рис. 2. Деякі відомі анальгетики, що містять у своєму складі хлор- та фторвмісні бензольні фрагменти

Що стосується можливої токсичної дії похідних **II-XV**, то наведені у табл. 4 розрахункові показники для чотирьох важливих побічних ефектів ліків (гепатотоксичність, нефротоксичність, нейротоксичність, гематотоксичність) дозволяють стверджувати про відсутність підвищеної ймовірності прояву зазначених ефектів для сполук **II-XV**. Винятки – похідні **VI, VIII, XII**, для яких фіксується незначне підвищення ймовірності прояву гепатотоксичності ($P_a = 0,520, 0,513, 0,510$, відповідно).

Графічне зображення результатів комп'ютерного скринінгу ймовірності гепатотоксичності похідних піридину наведено на рис. 3.

Таким чином, результати комп'ютерного тестування дозволяють виділити з розглянутих 14 похідних піридину декілька сполук, які цікаві як вихідні реагенти для синтезу АГФС. Насамперед це метилпохідні 2-, 3-, 4-піридиноцтових кислот, які за своїми фізико-хімічними

Таблиця 2

Фізико-хімічні характеристики заміщених похідних піридину

Сполука	CAS Number	Брутто формула	М. маса	LogP*	pK _a *	Розчинність у воді
II	490-75-5	C ₈ H ₇ NO ₄	181,15	0,93	0,98±0,50	–
III	1000524-32-2	C ₇ H ₆ FNO ₂	155,13	1,37	3,65±0,10	–
IV	39891-13-9	C ₇ H ₆ ClNO ₂	171,58	1,72	–	Дуже легко розчинний
V	1000553-75-2	C ₇ H ₆ ClNO ₂	171,58	1,81	–	–
VI	1000522-43-9	C ₇ H ₆ ClNO ₂	171,58	1,75	–	Дуже легко розчинний
VII	39891-12-8	C ₇ H ₆ BrNO ₂	216,03	2,09	3,86±0,10	Розчинний
VIII	92917-49-2	C ₈ H ₉ NO ₂	151,16	1,41	3,31±0,10	–
IX	179626-66-5	C ₈ H ₉ NO ₂	151,16	1,48	–	–
X	1000518-77-3	C ₈ H ₉ NO ₂	151,16	1,76	–	–
XI	19733-96-1	C ₈ H ₉ NO ₂	151,16	1,48	3,68±0,10	–
XII	147028-79-3	C ₈ H ₉ NO ₂	151,16	1,48	3,04±0,10	–
XIII	351410-38-3	C ₈ H ₉ NO ₃	167,16	1,28	3,88±0,10	–
XIV	902130-87-4	C ₈ H ₉ NO ₃	167,16	1,28	4,19±0,10	Дуже легко розчинний
XV	1214332-39-4	C ₈ H ₉ NO ₃	167,16	0,98	4,57±0,10	–

* Розраховані значення.

Таблиця 3

Розрахункові показники деяких фармакологічних ефектів заміщених похідних піридину

Сполука	Протизапальна активність		Знеболювальна активність		Противірусна активність (пікорнавірус)		Противірусна активність (риновірус)	
	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi
I	0,791	0,007	0,501	0,038	0,427	0,089	0,389	0,104
II	0,424	0,084	–	–	0,457	0,072	0,422	0,069
III	0,313	0,150	0,766	0,005	0,379	0,128	0,493	0,027
IV	0,475	0,065	0,675	0,012	–	–	0,540	0,014
V	0,536	0,047	–	–	0,555	0,031	0,415	0,076
VI	0,545	0,044	–	–	0,470	0,065	0,563	0,010
VII	0,338	0,130	–	–	0,366	0,141	–	–
VIII	0,582	0,036	–	–	0,612	0,017	0,591	0,007
IX	0,499	0,057	0,215	0,211	0,523	0,041	0,441	0,055
X	0,644	0,024	0,325	0,111	–	–	0,456	0,045
XI	0,595	0,033	0,282	0,140	–	–	0,488	0,029
XII	0,618	0,028	0,321	0,113	0,633	0,013	0,428	0,064
XIII	0,420	0,086	–	–	0,431	0,087	0,465	0,040
XIV	0,453	0,072	0,227	0,196	0,392	0,116	0,557	0,011
XV	0,450	0,073	0,221	0,204	0,406	0,105	0,548	0,013
XVI	0,901	0,004	0,463	0,048	0,473	0,063	0,477	0,034

Pa – розрахункові оцінки ймовірності наявності виду активності; Pi – розрахункові оцінки ймовірності відсутності виду активності.

Таблиця 4

Розрахункові показники деяких токсичних ефектів заміщених похідних піридину

Сполука	Гепатотоксичність		Нефротоксичність		Нейротоксичність		Гематотоксичність	
	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi
I	0,841	0,016	0,650	0,038	0,600	0,044	0,717	0,039
II	0,441	0,101	0,452	0,093	0,429	0,082	0,539	0,080
III	0,258	0,215	0,306	0,169	–	–	0,271	0,223
IV	0,336	0,157	0,335	0,152	0,372	0,108	0,332	0,176
V	0,441	0,101	0,371	0,131	0,392	0,098	0,382	0,145
VI	0,520	0,072	0,439	0,099	0,415	0,087	0,483	0,097
VII	0,326	0,164	0,299	0,173	0,225	0,202	–	–
VIII	0,513	0,074	0,458	0,091	0,332	0,126	0,528	0,083
IX	0,398	0,122	0,385	0,125	0,398	0,095	0,390	0,141
X	0,474	0,087	0,484	0,083	0,410	0,089	0,506	0,089
XI	0,444	0,100	0,435	0,100	0,364	0,112	0,448	0,110
XII	0,510	0,075	0,409	0,113	0,481	0,070	0,440	0,114
XIII	0,256	0,216	–	–	–	–	–	–
XIV	0,254	0,218	0,234	0,231	–	–	–	–
XV	0,340	0,154	0,285	0,182	0,228	0,199	0,314	0,188
XVI	0,737	0,029	0,745	0,021	0,693	0,030	0,734	0,037

Pa – розрахункові оцінки ймовірності наявності виду активності; Pi – розрахункові оцінки ймовірності відсутності виду активності.

властивостями та потенційною біологічною активністю є перспективними вихідними реагентами для синтезу нових фторвмісних антикарієсних препаратів.

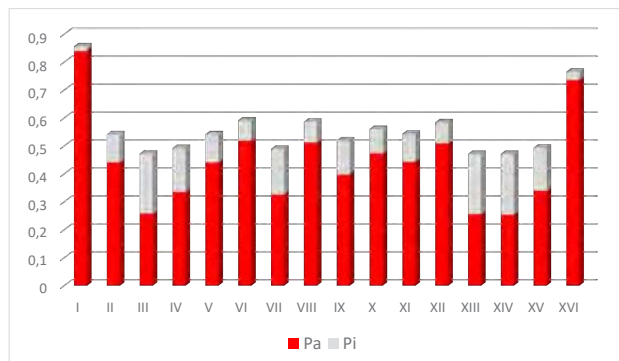


Рис. 3. Імовірність гепатотоксичності похідних піридину за результатами комп'ютерного скринінгу: Pa – розрахункові оцінки ймовірності наявності виду активності; Pi – розрахункові оцінки ймовірності відсутності виду активності

Висновки

1. З використанням розрахункових методів визначено спектри потенційної біологічної активності і значення ліпофільності 14 заміщених похідних 2-, 3-, 4-піридиноцтових кислот як вихідних сполук для синтезу нових фторвмісних антикарієсних агентів.

2. Встановлено, що для 6 досліджених похідних спостерігається очікувана підвищена ймовірність наявності протизапальної активності ($P_a > 0,5$), причому значення P_a загалом перевищують відповідні величини наявності протизапальної активності для незаміщених ізомерних 2-, 3-, 4-піридиноцтових кислот.

3. Для 7 вивчених похідних піридину виявлено підвищену ймовірність наявності антивірусної активності (щодо пікорнавірусу, риновірусу), 2 похідних демонструють підвищену ймовірність прояву знеболувальної активності.

4. Для всіх вивчених похідних піридину результати розрахунків свідчать про практичну відсутність ймовірності наявності гепато-, нефро-, нейро-, гематотоксичності.

5. З урахуванням фармакологічних та фізико-хімічних властивостей перспективними для створення нових антикарієсних препаратів слід вважати 6-метил-2-піридиноцтову, 2-метил-4-піридиноцтову, 3-хлор-4-піридиноцтову кислоти.

ЛІТЕРАТУРА

- Pitts NB, Zero DT, Marsh PD, et al. Dental caries. *Nature Reviews Disease Primers*. 2017; 3 (17030): 1–16. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.30>.
- Krut AG, Horachuk VV. The state of oral health in the population of separate regions of Ukraine. *Visnyk Vinnytskoho natsionalnoho medychnoho universytetu*. 2022; 26 (2):302–306. (in Ukrainian) doi: [https://doi.org/10.31393/reports-vnmmedical-2022-26\(2\)-22](https://doi.org/10.31393/reports-vnmmedical-2022-26(2)-22).
- Ruban OI, Yashchenko YB. Dental health of the population and priority directions of its improvement. *Klinichna ta profilaktychna medytsyna*. 2023; 1(23):86–92. (in Ukrainian). [https://doi.org/10.31612/2616-4868.1\(23\).2023.12](https://doi.org/10.31612/2616-4868.1(23).2023.12).
- Duffin S, Duffin M, Grootveld M. Revisiting fluoride in the twenty-first century: safety and efficacy considerations. *Frontiers in Oral Health*. 2022; 3:873157. <https://doi.org/10.3389/froh.2022.873157>.
- Sharkov N. Effects of nicomethanol hydrofluoride on dental enamel and synthetic apatites: a role for anti-caries protection. *Eur Arch Paediatr Dent*. 2017; 18: 411–418. doi: 10.1007/s40368-017-0314-8.
- Lubojanski A, Piesiak-Panczyszyn D, Zakrzewski W, et al. The safety of fluoride compounds and their effect on the human body – A narrative review. *Materials*. 2023. 16(3):1242. <https://doi.org/10.3390/ma16031242>.
- Noenko I, Karpchuk L, Gurando V, Maryan-Yovbak V, Kulish A, Mochalov I. Comparative study of prolonged fluoride ion release in contemporary dental enamel sealants. *East Ukr Med J*. 2024; 12(1): 89–98. [https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12\(1\):89-98](https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12(1):89-98).
- Whelton HP, Spencer AJ, Do LG, Rugg-Gunn AJ. Fluoride revolution and dental caries: evolution of policies for global use. *J Dent Res*. 2019; 98:837–846. doi: 10.1177/0022034519843495.
- Gelmboldt VO, Kravtsov VCh, Fonari MS. Ammonium hexafluoridosilicates: Synthesis, structures, properties, applications. *J Fluorine Chem*. 2019; 221(5):91–102. doi: 10.1016/j.jfluchem.2019.04.005.
- Gelmboldt VO, Lytvynchuk IV, Shyshkin IO, Khromagina LN, Kravtsov VCh, Fonari MS. Bis(2-, 3-, 4-carboxyethylpyridinium) hexafluorosilicates as potential caries prophylactic agents. *Arch Pharm*. 2022; 355(7):2200074. <https://doi.org/10.1002/ardp.202200074>.
- Gelmboldt VO, Khromagina LM, Nikitin OV, Fizor NS. Biological activity of 3-hydroxymethylpyridinium hexafluorosilicate monohydrate and 4-hydroxymethylpyridinium hexafluorosilicate as candidates for anticaries agents. *Odesa Med J*. 2024; (2):75–80. <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-2-13>.
- Bindu S, Mazumder S, Bandyopadhyay U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. *Biochem Pharmacology*. 2020; 180:114147. doi: 10.1016/j.bcp.2020.114147.
- Gelmboldt VO, Lytvynchuk IV, Shyshkin IO, Ognichenko LN, Kuz'min VE. Prognosis of biological activity and lipophilicity of some pyridine derivatives as components of anti-caries agents. *Farm zhurn*. 2020; 75(2):79–85. (in Ukrainian). doi: 10.32352/0367-3057.2.20.08.
- Hoes JN, Jacobs JW, Boers M, et al. EULAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2007; 66:1560–1567. <https://doi.org/10.1136/ard.2007.072157>.
- Kołodziejaska J, Kołodziejczyk M. Diclofenac in the treatment of pain in patients with rheumatic diseases. *Reumatologia*. 2018; 56(3):174–183. <https://doi.org/10.5114/reum.2018.76816>.
- Rainsford KD. Fifty years since the discovery of ibuprofen. *Inflammopharmacol*. 2011; 19:293–297. <https://doi.org/10.1007/s10787-011-0103-7>.

17. Програма SwissTargetPrediction. Available from: <http://www.swisstargetprediction.ch/>
18. Програма HyperChem. Available from: <https://hyperchem.software.informer.com>.
19. Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, Feeney PJ. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv Drug Deliv Rev.* 2001; 46(1–3): 3–26. [https://doi.org/10.1016/s0169-409x\(00\)00129-0](https://doi.org/10.1016/s0169-409x(00)00129-0).
20. Kleemann A, Engel J, Kutscher B, Reichert D. Pharmaceutical substances: Syntheses, patents, applications of the most relevant APIs. 5th ed. Georg Thieme Verlag: Stuttgart, New York, 2009. 1800 p.

Надійшла до редакції 07.01.2025 р.

Прийнята до друку 27.03.2025 р.

Електронна адреса для листування vgelmboldt@te.net.ua