

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

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

**ВИПУСКНА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА**

**на тему «ПРОГНОЗУВАННЯ ПРОНИКНОСТІ ПОТЕНЦІЙНИХ  
ЛІКАРСЬКИХ РЕЧОВИН ПО ВІДНОШЕННЮ ДО КЛІТИН САСО-2  
ЗА ДОПОМОГОЮ ШТУЧНИХ НЕЙРОННИХ МЕРЕЖ»**

Виконав: здобувач вищої освіти 5 курсу  
групи 98Ф2А  
напряму підготовки 22 «Охорона здоров'я»  
спеціальності 226 «Фармація, промислова  
фармація»  
освітньої програми «Фармація»  
Хадраба Ігор Олександрович

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

Рецензент: кандидат біологічних наук, доцентка  
Кузнецова О.В.

КИЇВ-2024

## ЗМІСТ

СПИСОК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	3
ВСТУП .....	4
ОСНОВНА ЧАСТИНА.....	7
1. ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД .....	7
1.1. Значення знань щодо проникності лікарських речовин при дизайні лікарських засобів .....	7
1.2. Моделі для прогнозування проникності лікарських речовин .....	8
1.3. Порівняння різних підходів щодо прогнозування проникності молекул лікарських засобів .....	9
<i>Висновки до розділу 1</i> .....	12
2. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА .....	13
2.1. Масиви даних для дослідження.....	13
<i>Висновки до розділу 2</i> .....	20
3. РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ .....	21
3.1. Прогнозування проникності лікарських засобів за допомогою різних алгоритмів штучних нейронних мереж .....	21
3.1.1. Прогнозування із застосуванням нейронної мережі прямого поширення сигналу .....	21
3.1.2. Прогнозування із застосуванням каскадної нейронної мережі .....	23
3.1.3. Прогнозування із застосуванням динамічної нейронної мережі .....	26
3.2. Порівняння отриманих результатів з літературними даними .....	28
<i>Висновки до розділу 3</i> .....	33
ВИСНОВКИ.....	34
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ .....	35
ДОДАТОК.....	39
SUMMARY .....	41

## СПИСОК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

$\mu$	дипольний момент
$\alpha$	поляризованість
sum (N)	сума зарядів атомів Нітрогену
sum (O)	сума зарядів атомів Оксигену
sum (H)	сума зарядів атомів Гідрогену, зв'язаних з атомами Оксигену та Нітрогену
MSE	середньоквадратична похибка
FFN	нейронна мережа прямого поширення сигналу
CNN	каскадна нейронна мережа
FFTD	динамічна нейронна мережа

## ВСТУП

*Актуальність теми.* Молекулярні властивості поглинання, розподілу, метаболізму та виведення є вирішальними для розробки лікарського засобу. Розробка багатьох потенційних ліків була припинена через їхню погану абсорбцію.

Проникність лікарських засобів вказує їх на здатність проникати через біологічні бар'єри для досягнення своєї цільової дії. Цей показник грає важливу роль у визначенні ефективності лікарських засобів та їхньої здатності досягти потрібних тканин чи клітин.

Проникність може бути різною для різних типів лікарських засобів і залежить від їхньої хімічної структури, фізико-хімічних властивостей та призначення. Для того щоб лікарський засіб був ефективним, важливо, щоб він міг проникати через бар'єри, такі як шкіра, слизові оболонки, гематоенцефалічний бар'єр та інші.

Проникність може бути покращена за допомогою різних стратегій, таких як використання специфічних носіїв, модифікація хімічної структури препарату або розробка нових технологій доставки ліків.

Це важливий аспект досліджень у фармацевтиці, оскільки забезпечення ефективності доставки лікарських засобів допомагає покращити їхню терапевтичну дію і зменшити можливі побічні ефекти.

Клітини Caco-2 на даний момент є найбільш використовуваним інструментом *in vitro* для прогнозування потенційної пероральної абсорбції нових ліків.

*Мета і завдання дослідження.* Мета дослідження – оцінити ефективність алгоритмів штучних нейронних мереж для прогнозування проникності потенційних лікарських речовин.

Завдання дослідження:

1) реалізувати алгоритми штучної нейронної мережі прямого поширення сигналу, каскадної нейронної мережі та динамічної нейронної

мережі, а також для кожної з них визначити оптимальне число прихованих нейронів;

2) оцінити ефективність реалізованих алгоритмів штучних нейронних мереж для вирішення задач прогнозування проникності лікарських засобів шляхом порівняння прогнозованих результатів із результатами, знайденими в літературних джерелах;

3) зробити рекомендації щодо вибору штучної нейронної мережі для вирішення поставленої задачі.

Предмет дослідження: архітектура різних алгоритмів штучних нейронних мереж та їх прогностична ефективність.

Об'єкт дослідження: молекулярні дескриптори лікарських речовин.

*Методи дослідження.* Штучна нейронна мережа прямого поширення сигналу, каскадна нейронна мережа та динамічна нейронна мережа для прогнозування проникності потенційних лікарських засобів. Перераховані алгоритми штучних нейронних мереж реалізовано із застосуванням програмного комплексу Matlab R2023b (trial individual license 11937601).

*Новизна та значення одержаних результатів.* Встановлено, що по ефективності прогнозування проникності лікарських речовин реалізовані алгоритми штучних нейронних мереж можна розташувати у такому порядку зменшення їх прогностичної сили: нейронна мережа прямого поширення сигналу > динамічна нейронна мережа > каскадна нейронна мережа.

Також отримані результати дозволяють зробити такі припущення:

- каскадна нейронна мережа та мережа прямого поширення сигналу схильні прогнозувати занижені значення проникності лікарських речовин;
- динамічна нейронна мережа схильна прогнозувати завищені значення проникності лікарських речовин.

*Апробація результатів дослідження.* Результати цієї роботи опубліковані у журналі «UNIVERSUM», № 03, ГО «Молодіжна наукова ліга».

*Публікації.* Опубліковано статтю: Хадраба, І., & Пушкарьова, Я. (2023). ПРОГНОЗУВАННЯ ПРОНИКНОСТІ ПОТЕНЦІЙНИХ ЛІКАРСЬКИХ РЕЧОВИН ПО ВІДНОШЕННЮ ДО КЛІТИН САСО-2 ЗА ДОПОМОГОЮ ШТУЧНИХ НЕЙРОННИХ МЕРЕЖ. *UNIVERSUM*, (3), 261-266.

*Структура роботи:* 42 сторінки, 3 розділи, 35 використаних джерел.

## ВИСНОВКИ

1. Проведене порівняння ефективності різних алгоритмів штучних нейронних мереж для прогнозування проникності лікарських речовин на основі молекулярної структури сполук дозволяє рекомендувати для вирішення такого типу прогностичного завдання саме нейронну мережу прямого поширення сигналу.

2. Алгоритми каскадної та динамічної нейронних мереж не можна рекомендувати для ефективного прогнозування проникності потенційних лікарських речовин, оскільки каскадна нейронна мережа схильна прогнозувати занижені значення проникності лікарських речовин, а динамічна нейронна мережа схильна прогнозувати завищені значення проникності лікарських речовин.

3. Отримані результати можуть бути корисними на перших етапах дизайну потенційних лікарських препаратів в якості доповнення та уточнення до існуючих моделей прогнозування проникності лікарських речовин.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., & Feeney, P. J. (2012). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced drug delivery reviews*, 64, 4-17.
2. Fujiwara, S. I., Yamashita, F., & Hashida, M. (2002). Prediction of Caco-2 cell permeability using a combination of MO-calculation and neural network. *International Journal of pharmaceuticals*, 237(1-2), 95-105.
3. Paixão, P., Gouveia, L. F., & Morais, J. A. (2010). Prediction of the in vitro permeability determined in Caco-2 cells by using artificial neural networks. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 41(1), 107-117.
4. Venkatesh, S., & Lipper, R. A. (2000). Role of the development scientist in compound lead selection and optimization. *Journal of pharmaceutical sciences*, 89(2), 145-154.
5. Bergström, C. A., Norinder, U., Luthman, K., & Artursson, P. (2002). Experimental and computational screening models for prediction of aqueous drug solubility. *Pharmaceutical research*, 19, 182-188.
6. Abraham, M. H., Ibrahim, A., Zissimos, A. M., Zhao, Y. H., Comer, J., & Reynolds, D. P. (2002). Application of hydrogen bonding calculations in property based drug design. *Drug Discovery Today*, 7(20), 1056-1063.
7. Butina, D. (2004). Performance of Kier-hall E-state descriptors in quantitative structure activity relationship (QSAR) studies of multifunctional molecules. *Molecules*, 9(12), 1004-1009.
8. Klopman, G., Stefan, L. R., & Saiakhov, R. D. (2002). ADME evaluation: 2. A computer model for the prediction of intestinal absorption in humans. *European journal of pharmaceutical sciences*, 17(4-5), 253-263.
9. Norinder, U., & Österberg, T. (2001). Theoretical calculation and prediction of drug transport processes using simple parameters and partial least squares projections to latent structures (PLS) statistics. The use of



electrotopological state indices. *Journal of pharmaceutical sciences*, 90(8), 1076-1085.

10. Linnankoski, J., Mäkelä, J. M., Ranta, V. P., Urtti, A., & Yliperttula, M. (2006). Computational prediction of oral drug absorption based on absorption rate constants in humans. *Journal of medicinal chemistry*, 49(12), 3674-3681.

11. Winiwarter, S., Ax, F., Lennernäs, H., Hallberg, A., Pettersson, C., & Karlén, A. (2003). Hydrogen bonding descriptors in the prediction of human in vivo intestinal permeability. *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, 21(4), 273-287.

12. Fujikawa, M., Nakao, K., Shimizu, R., & Akamatsu, M. (2007). QSAR study on permeability of hydrophobic compounds with artificial membranes. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 15(11), 3756-3767.

13. Nakao, K., Fujikawa, M., Shimizu, R., & Akamatsu, M. (2009). QSAR application for the prediction of compound permeability with in silico descriptors in practical use. *Journal of computer-aided molecular design*, 23, 309-319.

14. Verma, R. P., Hansch, C., & Selassie, C. D. (2007). Comparative QSAR studies on PAMPA/modified PAMPA for high throughput profiling of drug absorption potential with respect to Caco-2 cells and human intestinal absorption. *Journal of Computer-Aided Molecular Design*, 21, 3-22.

15. Castillo-Garit, J. A., Marrero-Ponce, Y., Torrens, F., & García-Domenech, R. (2008). Estimation of ADME properties in drug discovery: predicting Caco-2 cell permeability using atom-based stochastic and non-stochastic linear indices. *Journal of pharmaceutical sciences*, 97(5), 1946-1976.


16. Değim, Z. (2005). Prediction of permeability coefficients of compounds through Caco-2 cell monolayer using artificial neural network analysis. *Drug development and industrial pharmacy*, 31(9), 935-942.

17. Di Fenza, A., Alagona, G., Ghio, C., Leonardi, R., Giolitti, A., & Madami, A. (2007). Caco-2 cell permeability modelling: a neural network coupled genetic algorithm approach. *Journal of computer-aided molecular design*, 21, 207-221.

18. Galinis-Luciani, D., Nguyen, L., & Yazdanian, M. (2007). Is PAMPA a useful tool for discovery? *Journal of pharmaceutical sciences*, 96(11), 2886-2892.
19. Vogel, H. G. (Ed.). (2006). *Drug discovery and evaluation: safety and pharmacokinetic assays; with 125 tables*. Springer Science & Business Media.
20. Artursson, P., & Karlsson, J. (1991). Correlation between oral drug absorption in humans and apparent drug permeability coefficients in human intestinal epithelial (Caco-2) cells. *Biochemical and biophysical research communications*, 175(3), 880-885.
21. Sutherland, J. J., O'Brien, L. A., & Weaver, D. F. (2004). A comparison of methods for modeling quantitative structure– activity relationships. *Journal of Medicinal Chemistry*, 47(22), 5541-5554.
22. Votano, J. R., Parham, M., Hall, L. H., Kier, L. B., & Hall, L. M. (2004). Prediction of aqueous solubility based on large datasets using several QSPR models utilizing topological structure representation. *Chemistry & biodiversity*, 1(11), 1829-1841.
23. Artursson, P. E. R. (1990). Epithelial transport of drugs in cell culture. I: A model for studying the passive diffusion of drugs over intestinal absorptive (Caco-2) cells. *Journal of pharmaceutical sciences*, 79(6), 476-482.
24. Haeberlin, B., Rubas, W., Nolen III, H. W., & Friend, D. R. (1993). In vitro evaluation of dexamethasone- $\beta$ -D-glucuronide for colon-specific drug delivery. *Pharmaceutical research*, 10, 1553-1562.
25. Rubas, W., Jezyk, N., & Grass, G. M. (1993). Comparison of the permeability characteristics of a human colonic epithelial (Caco-2) cell line to colon of rabbit, monkey, and dog intestine and human drug absorption. *Pharmaceutical research*, 10, 113-118.
26. Hovgaard, L., Brøndsted, H., Buur, A., & Bundgaard, H. (1995). Drug delivery studies in Caco-2 monolayers. Synthesis, hydrolysis, and transport of O-cyclopropane carboxylic acid ester prodrugs of various  $\beta$ -blocking agents. *Pharmaceutical research*, 12, 387-392.

27. Augustijns, P., D'hulst, A., Van Daele, J., & Kinget, R. (1996). Transport of artemisinin and sodium artesunate in Caco-2 intestinal epithelial cells. *Journal of pharmaceutical sciences*, 85(6), 577-579.
28. Collett, A., Sims, E., Walker, D., He, Y. L., Ayrton, J., Rowland, M., & Warhurst, G. (1996). Comparison of HT29-18-C 1 and Caco-2 cell lines as models for studying intestinal paracellular drug absorption. *Pharmaceutical research*, 13, 216-221.
29. Yee, S. (1997). In vitro permeability across Caco-2 cells (colonic) can predict in vivo (small intestinal) absorption in man—fact or myth. *Pharmaceutical research*, 14, 763-766.
30. Yazdanian, M., Glynn, S. L., Wright, J. L., & Hawi, A. (1998). Correlating partitioning and Caco-2 cell permeability of structurally diverse small molecular weight compounds. *Pharmaceutical research*, 15(9), 1490.
32. Balabin, R. M., Safieva, R. Z., & Lomakina, E. I. (2009). Universal technique for optimization of neural network training parameters: gasoline near infrared data example. *Neural Computing and Applications*, 18, 557-565.
33. Pushkarova, Y., & Kholin, Y. (2012). The classification of solvents based on solvatochromic characteristics: the choice of optimal parameters for artificial neural networks. *Open Chemistry*, 10(4), 1318-1327.
34. Mutihac, L., & Mutihac, R. (2008). Mining in chemometrics. *Analytica Chimica Acta*, 612(1), 1-18.
35. Agatonovic-Kustrin, S., & Beresford, R. (2000). Basic concepts of artificial neural network (ANN) modeling and its application in pharmaceutical research. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 22(5), 717-727.


## ДОДАТОК



СТУДЕНТСЬКИЙ НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ

# UNI VER SUM

ISSN 2786-863X



## СЕРТИФІКАТ ПРО ПУБЛІКАЦІЮ СТАТТІ

JC 23/03/037

### АВТОР

ХАДРАБА ІГОР ОЛЕКСАНДРОВИЧ

### НАЗВА СТАТТІ

ПРОГНОЗУВАННЯ ПРОНИКНОСТІ ПОТЕНЦІЙНИХ ЛІКАРСЬКИХ  
РЕЧОВИН ПО ВІДНОШЕННЮ ДО КЛІТИН CASO-2 ЗА  
ДОПОМОГОЮ ШТУЧНИХ НЕЙРОННИХ МЕРЕЖ

### ВИПУСК ЖУРНАЛА

№ 03 / ГРУДЕНЬ 2023

Стаття індексується в Google Scholar

ДИРЕКТОР МОЛОДІЖНОЇ НАУКОВОЇ ЛІГИ  
ГОЛОВА РЕДАКЦІЙНОЇ КОЛЕГІЇ  
ІГОР КОРЕНЮК




**РОЗДІЛ 16.**

ФАРМАЦІЯ ТА ФАРМАКОТЕРАПІЯ

**Хадраба Ігор Олександрович**

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

## ПРОГНОЗУВАННЯ ПРОНИКНОСТІ ПОТЕНЦІЙНИХ ЛІКАРСЬКИХ РЕЧОВИН ПО ВІДНОШЕННЮ ДО КЛІТИН CASO-2 ЗА ДОПОМОГОЮ ШТУЧНИХ НЕЙРОННИХ МЕРЕЖ

**АНОТАЦІЯ.** Проникність лікарських засобів вказує на здатність медичних препаратів проникати через бар'єри в організмі для досягнення своєї цільової дії. Питання прогнозування проникності лікарських засобів є затребуване та актуальне, оскільки велика кількість наукових публікацій присвячено саме цій темі. Реалізовані алгоритми штучних нейронних мереж (мережа прямого поширення сигналу, каскадна мережа, динамічна мережа) прогнозують адекватні значення логарифму проникності молекул лікарських речовин. Найефективнішим алгоритмом із трьох досліджених штучних нейронних мереж при рівних умовах є штучна нейронна мережа прямого поширення сигналу.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** дизайн ліків, проникність лікарських речовин, штучні нейромережі.

**Вступ.** Проникність лікарських речовин через біологічні бар'єри в організмі є критичним аспектом при дизайні ліків. Значення проникності має ключовий вплив на ефективність та доставку лікарських речовин до їхнього місця призначення. Проникність також пов'язана з можливістю накопичення лікарської речовини в певних тканинах, що може впливати на її безпеку та викликати побічні ефекти. Врахування цих аспектів при моделюванні ліків

## SUMMARY

**Ihor Khadraba**

**Topic:** “Prediction of the permeability of potential medicinal substances to Caco-2 cells using artificial neural networks”

**Department of analytical, physical and colloid chemistry**

**Scientific supervisor:** Yaroslava Pushkarova

**Keywords:** artificial neural network, potential drugs, permeability, prediction.

**Introduction.** Penetration of drugs indicates the ability of drugs to penetrate barriers in the body to achieve their intended effect. This indicator plays an important role in determining the effectiveness of drugs and their ability to reach the desired tissues or cells.

Penetration may be different for different types of drugs and depends on their chemical structure, physicochemical properties and purpose. In order for the drug to be effective, it is important that it can penetrate barriers such as the skin, mucous membranes, the blood-brain barrier, and others, and deliver the active component to where it is needed.

This is an important aspect of research in pharmaceuticals, as ensuring the efficiency of drug delivery helps to improve their therapeutic effect and reduce possible side effects. Caco-2 cells are currently the most used in vitro tool to predict the potential oral absorption of new drugs.

**Materials and methods.** Feedforward artificial neural network, cascade neural network and dynamic (time-delay) neural network for prediction of permeability of medicines substances.

**Results.** The studied dataset included 87 drug molecules characterized by five descriptors: dipole moment ( $\mu$ ), polarizability ( $\alpha$ ), sum of charges of Nitrogen atoms (sum (N)), sum of charges of Oxygen atoms (sum (O)), the sum of charges of Hydrogen atoms bound to Oxygen and Nitrogen atoms (sum (H)).

It was determined the optimal number of hidden neurons for each type of artificial neural networks.

**Conclusion.** The conducted comparison of the effectiveness of different algorithms of artificial neural networks for predicting the permeability of medicinal substances based on the molecular structure of compounds allows us to recommend the neural network of direct signal propagation for solving this type of prognostic task.

Algorithms of cascade and dynamic neural networks cannot be recommended for effective prediction of the permeability of potential medicinal substances, because the cascade neural network tends to predict underestimated values of the permeability of medicinal substances, and the dynamic neural network tends to predict overestimated values of the permeability of medicinal substances.

The obtained results can be useful in the first stages of the design of potential drugs as a supplement and clarification to the existing models for predicting the permeability of medicinal substances.