

**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 SASO-2 ЗА ДОПОМОГОЮ ШТУЧНИХ НЕЙРОННИХ МЕРЕЖ. *UNIVERSUM*, (3), 261-266.

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

# ОСНОВНА ЧАСТИНА

## 1. ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД

### 1.1. Значення знань щодо проникності лікарських речовин при дизайні лікарських засобів

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 [1–5]. Ось деякі аспекти значення проникності для дизайну ліків:

#### 1) Абсорбція

Проникність через бар'єри, такі як стінка шлунка та кишківник, визначає можливість лікарської речовини вступити в системний кровообіг та подолати першу стадію абсорбції

#### 2) Проникність через мембрани клітин

Лікарські речовини повинні мати достатню проникність через клітинні мембрани, такі як гематоенцефалічний бар'єр або мембрани клітин внутрішніх органів.

#### 3) Розподіл в тканинах

Проникність впливає на розподіл лікарської речовини в організмі після введення, що може визначати її концентрацію в різних тканинах.

#### 4) Метаболізм та виведення

Проникність впливає на взаємодію з ферментами метаболізму та швидкість виведення лікарської речовини з організму.

#### 5) Біологічна активність

Проникність може впливати на біологічну активність лікарської речовини.

#### 6) Безпека та побічні ефекти

Проникність також пов'язана з можливістю накопичення лікарської речовини в певних тканинах, що може впливати на ефективність лікарської речовини та викликати побічні ефекти.

Врахування цих аспектів при дизайні ліків допомагає оптимізувати їхні фармакокінетичні та фармакодинамічні властивості, забезпечуючи ефективність, безпеку та низьку токсичність. Такий підхід дозволяє максимально використовувати потенціал нових лікарських засобів.

## **1.2. Моделі для прогнозування проникності лікарських речовин**

Пероральне введення ліків, завдяки його легкості, є кращим шляхом прийому лікарських речовин. Тому в умовах відкриття ліків важливо розробити та запропонувати сполуки, які можуть ефективно всмоктуватися через епітелій кишківника. Однак багато сполук, отриманих шляхом комбінаторного синтезу та високопродуктивного скринінгу, мають певні властивості, які перешкоджають пероральному всмоктуванню, такі як низька розчинність і низька проникність, тому рівень успіху в розробці ліків є досить низьким.

Для ефективного виявлення та розробки лікарських засобів потрібне проектування відповідних бібліотек до синтезу, тобто відбору підмножин. Обчислювальні методи, які можуть передбачити пероральне всмоктування нових сполук, значно сприятимуть цьому процесу [1–3].

Ці проблеми призводять до нової парадигми, багатоваріантного підходу до вибору та оптимізації сполук. Початковий скринінг кількох тисяч сполук зазвичай виконується за допомогою підходів *in silico*. Тести *in vitro* зменшують кількість сполук із сотень до десятків, а *in vivo* – до 1–5 потенційних препаратів, які беруть участь у клінічних випробуваннях [4].

Вже існують різні моделі *in silico* для прогнозування потенціалу поглинання ліків. Одним із найвідоміших є «правило п'яти або правило Ліпінського», засноване на аналізі ефективності ліків на основі таких



параметрів: кількості донорів і акцепторів Н-зв'язку, молекулярна маса і коефіцієнт розподілу вода-октанол [5].

Були запропоновані різні моделі для кількісного прогнозування перорального всмоктування. Вони ґрунтувалися на пошуку кореляції деяких молекулярних дескрипторів із показниками біодоступності за допомогою інструментів багатовимірної регресії. Моделі були розроблені на основі різних підходів:

- абсорбції в кишківнику людини *in vivo* [6–9],
- констант швидкості абсорбції *in vivo* [10],
- ефективної проникності порожньої кишки *in vivo* [11],
- *in vitro* очевидної проникності у штучних мембранах [12–14] та уявної проникності *in vitro* у клітинах Caco-2 [15–17].

Отже:

1. *In vitro* буквально перекладається як «в склянці». Дослідження проводяться у контрольованих умовах поза живим організмом, часто в пробірках або посудинах (наприклад, експерименти в клітинних культурах або ізольованих органах).

2. *In vivo* перекладається як «в організмі». Дослідження проводяться в живому організмі. Це може включати клінічні випробування, спостереження за життєвим циклом, а також інші експерименти у фізіологічних умовах.

3. *In silico* перекладається як «в комп'ютері». Дослідження проводяться за допомогою комп'ютерних моделей та симуляцій. Це може включати використання алгоритмів машинного навчання, обчислювальних методів для моделювання взаємодій між молекулами, прогнозування біологічних властивостей тощо.

### **1.3. Порівняння різних підходів щодо прогнозування проникності молекул лікарських засобів**

Дані, отримані *in vivo*, мають деякі недоліки. Глобальна біодоступність *in vivo* є результатом різних фізико-хімічних і біологічних процесів, які важко

виділити. Щоб засвоїтися, лікарський засіб спочатку має бути у своїй розчинній формі. Пасивна дифузія може бути основною рушійною силою для всмоктування ліків, кінцеву біодоступність обумовлюють або активний транспорт або механізми витоку. Нестабільність шлунково-кишкових рідин і метаболізму також можуть зменшити кількість лікарського засобу, який ефективно досягає системного кровообігу. З цих причин розрахунок констант швидкості абсорбції, який використовує фармакокінетичні дані після внутрішньовенного та перорального введення, може занижувати абсорбцію. Збір даних про абсорбцію в кишківнику людини також вимагає експериментальних досліджень. Це вимагає оцінки частки виведеної дози, як основної речовини, так і метаболітів, що виводиться з фекаліями та сечею, що може легко призвести до недооцінки фактичної частки поглиненої дози. Нарешті, дані про ефективну проникність тонкої кишки, яка ізолює процес всмоктування, є експериментально складними, обмежені лише невеликою кількістю препаратів. Іншим недоліком цих трьох підходів є те, що підтвердження прогнозу можливе лише тоді, коли ліки вводять людям на кінцевих стадіях відкриття ліків, не залишаючи місця для «тонкого налаштування» на етапі розробки [2, 3].

Тести *in vitro*, навпаки, зазвичай проводяться фармацевтичними компаніями на ранній стадії розробки ліків. З цієї причини отримується велика кількість значень проникності для різних молекул, які є/будуть доступними для створення баз даних із великим діапазоном значень від високої до низької біодоступності. Аналіз проникнення через паралельні штучні мембрани є дуже перспективним інструментом для прогнозування поглинання лікарських засобів, але існують різні експериментальні змінні, які слід враховувати, і на практиці він дає той самий результат, що й простий аналіз  $\text{Log } D_{7.4}$  для прогнозування високого та низького поглинання [18, 2, 3].

Клітини Caco-2 є широко використовуваним тестом *in vitro* з цікавими властивостями при екстраполяції результатів на біодоступність. Це клітинна система, яка характеризується легким використанням і в той же час нагадує

морфологічні та біохімічні характеристики кишкових клітин [19], яка демонструє сигмоподібний зв'язок між фракцією, що поглинається в організмі людини, і проникністю в клітинах [20]. Моношари клітин Caco-2 широко використовуються для оцінки всмоктування сполук у кишківнику. Клітини Caco-2 експресують кілька видів білків-транспортів, таких як пептидний транспортер, монокарбоксільні транспортери та ефлюксну систему. Таким чином, клітинні моношари Caco-2 мають перевагу в тому, що вони включають пасивні транспорт та активні транспортери. З іншої сторони, метод із використанням клітин Caco-2 є досить трудомістким і його важко застосувати для високопродуктивного скринінгу [12].

Для розробки моделей *in silico* використовується ряд статистичних багатовимірних методів. Необхідно відмітити, що алгоритми штучних нейронних мереж демонструють кращу продуктивність та ефективність порівняно з класом лінійних багатовимірних методів у різних моделях QSAR [2, 3, 21, 22].

Отже, існує кілька підходів і моделей для прогнозування проникності лікарських речовин через біологічні бар'єри. Ось деякі з них:

**1) Квантитативні структурно-активні відносини (QSAR):** метод, який використовує математичні моделі для передбачення біологічної активності або властивостей молекул на основі їхньої структури та фізико-хімічних властивостей. QSAR може використовуватися для передбачення проникності лікарських речовин через різні бар'єри.

**2) Методи молекулярної динаміки (MD):** використовуються для моделювання руху атомів та молекул протягом часу. Цей метод може надати інформацію про взаємодії між лікарськими речовинами та біологічними молекулами, такими як білки, які можуть впливати на проникність.

**3) Комп'ютерне прогнозування пермеабільності:** використовують моделі для передбачення проникності на основі вхідних характеристик, таких як розчинність у воді, ліпофільність, молекулярна маса тощо.

**4) 3D-структурні моделі бар'єрів:** можуть надавати більш деталізовану інформацію про взаємодії між молекулами та біологічними бар'єрами.

**5) Методи машинного навчання:** дозволяє використовувати алгоритми для аналізу великої кількості даних та виявлення певних шаблонів, що може допомогти в передбаченні проникності лікарських речовин.

#### *Висновки до розділу I*

1. Описані підходи прогнозування проникності лікарських засобів можуть використовуватися окремо чи в поєднанні один з одним для покращення точності та достовірності прогнозів проникності лікарських речовин.

2. Важливо враховувати специфічні особливості конкретного біологічного бар'єру, який вивчається, оскільки вони можуть впливати на проникність речовин.

## 2. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

### 2.1. Масиви даних для дослідження

Досліджуваний масив даних включав 87 молекул лікарських засобів, що характеризуються п'ятьма дескрипторами (таблиця 2.1) [2]:

- дипольний момент ( $\mu$ ),
- поляризованість ( $\alpha$ ),
- сума зарядів атомів Нітрогену ( $\text{sum (N)}$ ),
- сума зарядів атомів Оксигену ( $\text{sum (O)}$ ),
- сума зарядів атомів Гідрогену, зв'язаних з атомами Оксигену та Нітрогену ( $\text{sum (H)}$ ).

**Таблиця 2.1. Молекулярні дескриптори для 87 молекул лікарських засобів [2]**

№	Лікарська речовина	Параметр				
		$\mu$	$\alpha$	$\text{sum (N)}$	$\text{sum (O)}$	$\text{sum (H)}$
1	Ацебутолол	6,28	173,9	-0,662	-1,132	0,590
2	Естер ацебутололу	3,48	205,1	-0,667	-1,383	0,377
3	Ацетилсаліцилова кислота	1,45	85,1	0,000	-1,211	0,241
4	Ацикловір	5,96	117,7	-1,219	-0,900	0,857
5	Алпренолол	1,99	131,1	-0,301	-0,569	0,372
6	Естер альпренололу	2,96	165,1	-0,306	-0,789	0,156
7	Амінопірин	4,38	133,6	-0,514	-0,304	0,000
8	Артемізинін	6,14	124,3	0,000	-1,043	0,000
9	Артезунат	4,19	157,7	0,000	-1,759	0,242
10	Атенолол	4,13	133,9	-0,752	-0,883	0,795
11	Азитроміцин	4,86	330,0	-0,581	-3,519	1,057
12	Бензилпеніцилін	4,51	157,2	-0,678	-1,208	0,481
13	Бетаксоллол	1,14	190,8	-0,297	-0,843	0,371
14	Естер бетаксоллолу	2,46	157,0	-0,301	-1,136	0,164
15	Бремазоцин	2,43	162,3	-0,196	-0,516	0,414
16	Кофеїн	3,78	100,7	-0,880	-0,670	0,000
17	Левоміцетин	6,00	132,9	-0,378	-0,999	0,693
18	Хлоротіазид	4,71	140,5	-1,872	-3,444	0,674
19	Хлорпромазин	2,67	180,2	-0,492	0,000	0,000
20	Циметидин	9,74	141,3	-1,336	0,000	0,671

21	Клонідин	0,62	111,4	-0,741	0,000	0,399
22	Кортикостерон	1,48	161,5	0,000	-1,191	0,412
23	Дезипрамі́н	2,31	157,6	-0,548	0,000	0,148
24	Дексаметазон	1,96	175,2	0,000	-1,490	0,625
25	Дексаметазон- $\beta$ -D-глюкозид	5,01	236,2	0,000	-3,028	1,294
26	Дексаметазон- $\beta$ -D-глюкуронід	3,89	240,2	0,000	-3,305	1,367
27	Діазепам	3,05	161,3	-0,468	-0,310	0,000
28	Дофамін	2,16	78,9	-0,332	-0,452	0,698
29	Доксорубіцин	4,02	259,5	-0,337	-2,846	1,441
30	Еритроміцин	9,47	314,3	-0,243	-3,861	1,063
31	Естрадіол	2,67	139,1	0,000	-0,564	0,411
32	Фелодипін	4,73	179,7	-0,238	-1,203	0,208
33	Флуконазол	1,95	138,6	-0,960	-0,329	0,218
34	Ганцикловір	4,59	128,7	-1,206	-1,260	1,091
35	Гризеофульвін	3,16	172,3	0,000	-1,297	0,000
36	H216/44 (антагоніст $\beta$ -адренорецепторів)	3,41	237,3	-0,990	-1,804	0,784
37	Гідрохлортіазид	9,15	136,8	-1,922	-3,440	0,884
38	Гідрокортизон	2,85	164,9	0,000	-1,509	0,619
39	Ібупрофен	1,84	104,0	0,000	-0,677	0,241
40	Іміпрамі́н	1,25	164,6	-0,503	0,000	0,000
41	Індометацин	1,45	196,0	-0,220	-1,176	0,241
42	Лабеталол	5,03	176,0	-0,750	-0,982	1,094
43	Манітол	4,48	62,8	0,000	-1,936	1,266
44	Мелоксикам	4,58	199,4	-1,129	-2,334	0,551
45	Метанол	1,59	10,9	0,000	-0,321	0,194
46	Метотрексат	5,35	264,7	-1,973	-1,676	1,589
47	Метилскополамі́н	11,05	171,6	-0,013	-1,077	0,209
48	Метопролол	0,64	136,4	-0,294	-0,826	0,368
49	Надолол	3,25	148,4	-0,292	-1,174	0,767
50	Налоксон	4,78	162,7	-0,270	-0,959	0,415
51	Напроксен	1,25	130,4	0,000	-0,885	0,241
52	Невірапін	2,60	157,2	-0,846	-0,344	0,244
53	Нікотин	3,02	86,0	-0,403	0,000	0,000
54	Олсалазин	1,93	177,8	-0,139	-1,885	1,032
55	Оксспренолол	2,13	161,6	-0,302	-0,843	0,394
56	Оксспренолол ефір	0,99	129,5	-0,302	-1,068	0,155
57	Фенциклідин	0,93	131,6	-0,300	0,000	0,000
58	Фенітоїн	3,42	139,0	-0,817	-0,617	0,526
59	Піндолол	1,60	132,6	-0,519	-0,543	0,610
60	Пірензепін	5,62	195,1	-1,284	-0,590	0,244
61	Піроксикам	4,03	190,0	-1,161	-2,348	0,545

62	Практолол	4,49	140,4	-0,651	-0,878	0,586
63	Празоцин	3,36	226,9	-1,404	-0,736	0,398
64	Прогестерон	2,67	148,2	0,000	-0,573	0,000
65	Пропранолол	2,04	144,3	-0,302	-0,569	0,371
66	Пропранололу ефір	3,72	177,3	-0,300	-0,831	0,155
67	Хінідин	1,96	180,6	-0,348	-0,528	0,207
68	Ранітидин	5,61	156,6	-0,840	-0,078	0,392
69	Саліцилова кислота	1,17	67,5	0,000	-0,955	0,510
70	Скополамін	1,25	140,6	-0,253	-1,174	0,207
71	Сахароза	3,80	136,0	0,000	-3,323	1,672
72	Сульфасалазин	5,64	240,9	-1,059	-2,658	0,765
73	Суматриптан	3,11	160,7	-1,260	-1,732	0,448
74	Гаурохолева кислота	5,84	223,9	-0,402	-3,794	1,082
75	Телмісартан	6,25	335,2	-0,741	-0,660	0,245
76	Тенідап	4,67	146,3	-0,341	-0,842	0,000
77	Гербуталін	3,96	109,9	-0,313	-0,812	0,804
78	Тестостерон	4,14	134,3	0,000	-0,606	0,197
79	Тимолол	1,53	153,4	-1,139	-0,783	0,361
80	Тимолол ефір	4,45	186,4	-1,152	-0,998	0,156
81	Тровафлоксацин	6,73	223,5	-0,979	-0,945	0,539
82	Урацил	4,19	54,6	-0,730	-0,664	0,532
83	Сечовина	3,18	24,2	-0,782	-0,371	0,810
84	Вальпроєва кислота	1,80	76,2	0,000	-0,681	0,239
85	Варфарин	1,87	167,9	0,000	-1,012	0,240
86	Зидовудин	2,05	130,9	-1,032	-1,298	0,475
87	Зипразидон	2,80	235,6	-1,145	-0,308	0,257

Таблиця 2.2 містить літературні дані щодо проникності лікарських засобів за різними літературними джерелами [2].

Таблиця 2.2. Значення логарифму проникності 87 лікарських засобів, що знайдені у різних літературних джерелах [2]

№	Лікарська речовина	Літературне джерело								
		[23]	[20]	[24]	[25]	[26]	[27]	[28]	[29]	[30]
1	Ацебутолол					-5.35				-6.29
2	Естер ацебутололу					-4.11				
3	Ацетилсаліцилова кислота	-5.62							-4.51	-5.04
4	Ацикловір								-5.70	-6.60
5	Алпренолол	-4.39	-4.39			-4.12				-4.60
6	Естер альпренололу					-3.97				
7	Амінопірін									-4.44
8	Артемізинін						-4.52			
9	Артезунат						-5.40			
10	Атенолол	-6.70	-6.69					-6.33		-6.28
11	Азитроміцин								-5.98	
12	Бензилпеніцилін								-5.71	
13	Бетаксоллол					-4.31				
14	Естер бетаксоллолу					-4.02				
15	Бремазоцин									-5.10
16	Кофеїн								-4.30	-4.51
17	Левоміцетин								-4.69	
18	Хлоротіазид									-6.72
19	Хлорпромазин									-4.70
20	Циметидин							-6.30	-5.51	-5.86
21	Клонідин								-4.52	-4.66
22	Кортикостерон	-4.26								-4.67
23	Дезипрамін								-4.67	-4.61



24	Дексаметазон	-4.90		-4.57					-4.63	-4.91
25	Дексаметазон- $\beta$ -D-глюкозид			-6.36						
26	Дексаметазон- $\beta$ -D-глюкуронід			-5.94						
27	Діазепам								-4.15	-4.48
28	Дофамін									-5.03
29	Доксорубіцин								-6.80	
30	Еритроміцин								-5.43	
31	Естрадіол									-4.77
32	Фелодипін	-4.64								
33	Флуконазол								-4.53	
34	Ганцикловір					-5.57				-6.42
35	Гризеофульвін									-4.44
36	H216/44 (антагоніст $\beta$ -адренорецепторів)		-6.04							
37	Гідрохлортіазид							-5.82		-6.29
38	Гідрокортизон	-4.67				-4.45				-4.85
39	Ібупрофен								-4.28	
40	Іміпрамін								-4.85	
41	Індометацин									-4.69
42	Лабеталол									-5.03
43	Манітол	-6.75				-5.49			-6.19	-6.42
44	Мелоксикам									-4.71
45	Метанол					-3.88				
46	Метотрексат								-5.92	
47	Метилскополамін									-6.16
48	Метопролол	-4.57	-4.57							-4.63
49	Надолол									-5.41

50	Налоксон								-4.55	
51	Напроксен				-4.13					
52	Невірапін									-4.52
53	Нікотин									-4.71
54	Олсалазин	-6.96								
55	Окспренолол					-4.18				
56	Окспренолол ефір					-4.01				
57	Фенциклідин									-4.61
58	Фенітоїн									-4.57
59	Піндолол									-4.78
60	Пірензепін									-6.36
61	Піроксикам									-4.45
62	Практолол	-6.05	-6.05							
63	Празоцин								-4.36	
64	Прогестерон				-4.10					-4.63
65	Пропранолол	-4.38	-4.38			-4.08			-4.56	-4.66
66	Пропранололу ефір					-3.98				
67	Хінідин								-4.69	
68	Ранітидин									-6.31
69	Саліцилова кислота	-4.92								-4.66
70	Скополамін									-4.93
71	Сахароза									-5.77
72	Сульфасалазин	-6.89								-6.52
73	Суматриптан								-5.52	
74	Гаурохолева кислота								-4.46	
75	Телмісартан									-4.82
76	Тенідап								-4.29	
77	Тербуталін	-6.42								-6.33

78	Тестостерон	-4.29							-4.14	-4.60
79	Тимолол					-4.35				-4.89
80	Тимолол ефір					-4.10				
81	Тровафлоксацин								-4.52	
82	Урацил									-5.37
83	Сечовина									-5.34
84	Вальпроєва кислота								-4.32	
85	Варфарин	-4.42								-4.68
86	Зидовудин									-5.16
87	Зипразидон								-4.91	

Як видно з таблиці 2.2 є лікарські засоби, для яких відомо декілька значень проникності. І є лікарські засоби, для яких визначено проникність лише одним із методів.

Лікарські засоби, для яких відомо лише одне значення проникності застосували в якості навчальної вибірки для реалізації алгоритмів штучних нейронних мереж – всього 62 лікарських засобів.

Лікарські засоби, для яких з літературних джерел відомо декілька значень проникності, застосували в якості тестової вибірки – всього 25 лікарських засобів. Ми ставили перед собою декілька цілей:

- перевірити наскільки прогнозовані за допомогою штучних нейронних мереж значення проникності є достовірними;
- за можливості запропонувати свій варіант значення проникності для 25 лікарських засобів;
- обрати найбільш ефективну штучну нейронну мережу для прогнозування значень проникності лікарських засобів.

### *Висновки до розділу 2*

1. Питання прогнозування проникності лікарських засобів є актуальне, оскільки велика кількість наукових публікацій присвячено саме цій темі.

2. Різні підходи дають різні прогнозовані значення проникності лікарських засобів і тому, звісно, є необхідність у пошуку точних та ефективних методів прогнозування даної характеристики.

### 3. РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

#### 3.1. Прогнозування проникності лікарських засобів за допомогою різних алгоритмів штучних нейронних мереж

Для оцінки якості навчання штучних нейронних мереж використали середню квадратичну похибку [32]:

$$MSE = \frac{1}{M} \sum_{i=1}^M (y_i - t_i)^2, \quad (3.1)$$

де  $M$  – кількість лікарських засобів у навчальній вибірці,  $y_i$  та  $t_i$  – прогнозоване значення проникності лікарського засобу та його значення, що відоме з літературних джерел.

Детальний опис використаних штучних нейронних мереж можна знайти в таких наукових публікаціях як [33–35].

##### *3.1.1. Прогнозування із застосуванням нейронної мережі прямого поширення сигналу*

Мережа прямого поширення сигналу є класичною багат шаровою нейронною мережею. Це тип штучної нейронної мережі, в якій сигнал рухається лише в одному напрямку, від вхідного шару нейронів до вихідного шару нейронів. Ця мережа складається з трьох типів шарів нейронів:

- 1) вхідний шар: кожен нейрон цього шару представляє вхідну ознаку;
- 2) прихований шар: нейрони цього шару виконують основні обчислення на основі отриманих вхідних сигналів; кількість прихованих нейронів варіюється в залежності від складності оброблюваного масиву даних;
- 3) вихідний шар: нейрони цього шару генерують вихідні результати.

Процес роботи нейронної мережі прямого поширення включає передачу вхідних сигналів через шари мережі з обчисленнями та вагами,

активацію нейронів та генерацію вихідних результатів. Нейрони в кожному шарі пов'язані з усіма нейронами попереднього та наступного шару, і це дозволяє мережі взаємодіяти та вчитися на основі тренувальних даних.

Для реалізації нейронної мережі прямого поширення сигналу застосували метод навчання Левенберга-Марквардта та такі функції активації для прихованого та вихідного шарів нейронів, відповідно: сигмоїдальна та лінійна функції активації.

Для поставленої задачі прогнозування проникності лікарських засобів знайшли оптимальне число прихованих нейронів, тобто кількість нейронів, при якій спостерігається найменше значення середньої квадратичної похибки при навчанні. Рисунок 2.1 демонструє описану залежність – найменше значення середньоквадратичної похибки спостерігається при 8 прихованих нейронів.



Рисунок 3.1. Визначення оптимального числа прихованих нейронів при навчанні нейронної мережі прямого поширення сигналу

Таблиця 3.1 містить прогнозовані значення логарифму проникності для лікарських засобів тестової вибірки при оптимальному числі прихованих нейронів

**Таблиця 3.1. Прогнозовані із застосуванням нейронної мережі прямого поширення сигналу значення логарифму проникності для лікарських речовин тестової вибірки**

№	Лікарська речовина	Прогнозоване значення логарифму проникності
1	Ацебутолол	-5,2025
2	Ацетилсаліцилова кислота	-4,189
3	Ацикловір	-5,2959
4	Алпренолол	-4,5353
5	Атенолол	-5,3083
6	Кофеїн	-4,6392
7	Циметидин	-6,6023
8	Клонідин	-4,5751
9	Кортикостерон	-4,8645
10	Дезипраміл	-4,5984
11	Дексаметазон	-5,5355
12	Діазепам	-4,4819
13	Ганцикловір	-5,612
14	Гідрохлортіазид	-4,8816
15	Гідрокортизон	-5,4128
16	Манітол	-5,6577
17	Метопролол	-4,6245
18	Прогестерон	-4,1328
19	Пропранолол	-4,6069
20	Саліцилова кислота	-4,3357
21	Сульфасалазин	-5,0816
22	Тербуталін	-5,1407
23	Тестостерон	-4,5184
24	Тимолол	-4,9508
25	Варфарин	-4,5231

### *3.1.2. Прогнозування із застосуванням каскадної нейронної мережі*

Каскадна нейронна мережа є мережею прямого поширення сигналу, але зі своєю характерною особливістю: приховані нейрони додаються до структури нейронної мережі поступово під час навчання; і кожен такий доданий прихований нейрон має зв'язки з уже наявними прихованими нейронами у мережі та з вхідними нейронами.

Це тип штучної нейронної мережі, який включає декілька блоків (або шарів) нейронів, які активуються послідовно. У кожному блоку обчислення виконуються тільки після того, як попередні блоки завершили свою роботу. Такий підхід дозволяє робити послідовні перетворення даних та використовувати інформацію з попередніх етапів для кращого представлення і вирішення завдань.

Каскадні нейронні мережі можуть бути корисними в ситуаціях, де інформація потребує послідовного оброблення або коли важливо використовувати інформацію з попередніх кроків для більш точного розв'язання завдань.

Для реалізації каскадної нейронної мережі також застосували метод навчання Левенберга-Марквардта та такі функції активації для прихованого та вихідного шарів нейронів, відповідно: сигмоїдальна та лінійна функції активації.

Рисунок 3.2 демонструє залежність середньоквадратичної похибки від числа прихованих нейронів, їх оптимальна кількість – 7.

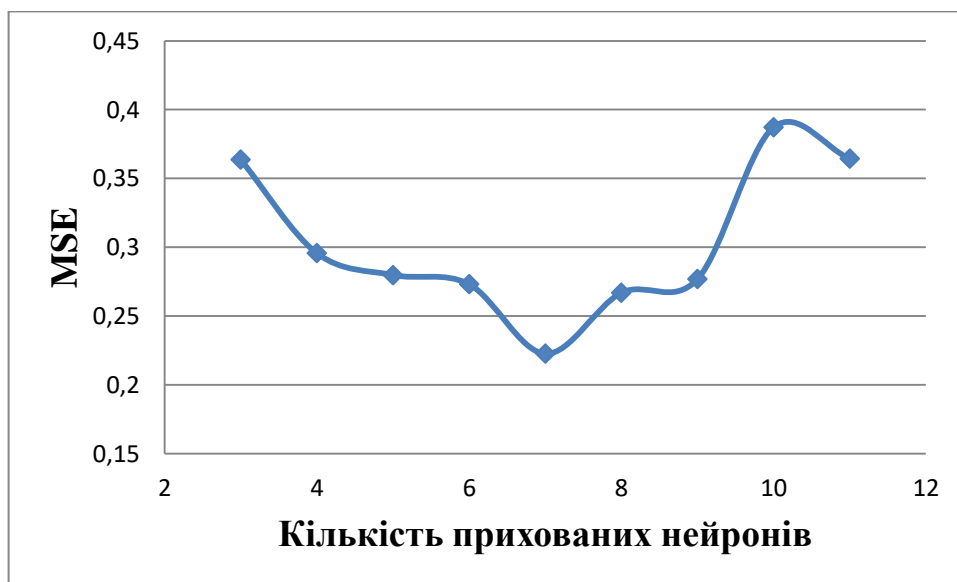


Рисунок 3.2. Визначення оптимального числа прихованих нейронів при навчанні каскадної нейронної мережі



Таблиця 3.2 містить прогнозовані значення логарифму проникності для лікарських засобів тестової вибірки при оптимальному числі прихованих нейронів.

**Таблиця 3.2. Прогнозовані із застосуванням каскадної нейронної мережі значення логарифму проникності для лікарських речовин тестової вибірки**

№	Лікарська речовина	Прогнозоване значення логарифму проникності
1	Ацебутолол	-5,3706
2	Ацетилсаліцилова кислота	-3,5775
3	Ацикловір	-5,5969
4	Алпренолол	-4,3130
5	Атенолол	-5,0863
6	Кофеїн	-4,7411
7	Циметидин	-6,4293
8	Клонідин	-4,7162
9	Кортикостерон	-4,3551
10	Дезипрамін	-4,4483
11	Дексаметазон	-4,5005
12	Діазепам	-4,3728
13	Ганцикловір	-4,8184
14	Гідрохлортіазид	-4,8964
15	Гідрокортизон	-4,4608
16	Манітол	-4,5615
17	Метопролол	-4,0074
18	Прогестерон	-4,8249
19	Пропранолол	-4,3684
20	Саліцилова кислота	-3,7518
21	Сульфасалазин	-5,5905
22	Тербуталін	-4,7654
23	Тестостерон	-4,5572
24	Тимолол	-4,5996
25	Варфарин	-4,6301

### *3.1.3. Прогнозування із застосуванням динамічної нейронної мережі*

Динамічна нейронна мережа має «лінії затримки», тому вхідна інформація подається на нейрони вхідного шару дозовано та поступово, а не одразу уся разом.

Це тип штучної нейронної мережі, яка здатна адаптуватися до змін в часі та взаємодіяти зі змінними вхідними сигналами. У порівнянні зі звичайною (статичною) нейронною мережею, динамічна мережа має здатність до зміни свого стану та вихідного сигналу відповідно до змін вхідної інформації або внутрішнього стану мережі.

Динамічні нейронні мережі можуть зберігати попередні стани та використовувати їх у подальших обчисленнях. Це дає можливість розглядати не лише поточні вхідні дані, але й попередні відомості. Включають в себе нейрони з затримкою в часі, що дозволяє враховувати попередні часові кроки при прийнятті рішень.

Для реалізації динамічної нейронної мережі також застосували метод навчання Левенберга-Марквардта та такі функції активації для прихованого та вихідного шарів нейронів, відповідно: сигмоїдальна та лінійна функції активації.

Рисунок 3.3 демонструє залежність середньоквадратичної похибки від числа прихованих нейронів, їх оптимальна кількість – 6.



Рисунок 3.3. Визначення оптимального числа прихованих нейронів при навчанні динамічної нейронної мережі

Таблиця 3.3 містить прогнозовані значення логарифму проникності для лікарських засобів тестової вибірки при оптимальному числі прихованих нейронів.

**Таблиця 3.3. Прогнозовані із застосуванням динамічної нейронної мережі значення логарифму проникності для лікарських речовин тестової вибірки**

№	Лікарська речовина	Прогнозоване значення логарифму проникності
1	Ацебутолол	-5,1264
2	Ацетилсаліцилова кислота	-4,8538
3	Ацикловір	-5,9110
4	Алпренолол	-4,6592
5	Атенолол	-5,2684
6	Кофеїн	-5,1076
7	Циметидин	-7,9814
8	Клонідин	-4,6871
9	Кортикостерон	-5,0115
10	Дезипрамін	-4,6480
11	Дексаметазон	-5,5310
12	Діазепам	-4,5339
13	Ганцикловір	-5,7238

14	Гідрохлортіазид	-6,9277
15	Гідрокортизон	-5,4721
16	Манітол	-6,6135
17	Метопролол	-4,7361
18	Прогестерон	-4,2970
19	Пропранолол	-4,6561
20	Саліцилова кислота	-5,0879
21	Сульфасалазин	-5,5653
22	Тербуталін	-5,3298
23	Тестостерон	-4,5592
24	Тимолол	-4,7492
25	Варфарин	-4,6082

### 3.2. Порівняння отриманих результатів з літературними даними

Таблиця 3.4 містить прогнозовані значення логарифму проникності лікарських речовин та значення проникності, що знайдені у різних літературних джерелах [2].

**Таблиця 3.4. Порівняння прогнозованих значень логарифму проникності лікарських засобів за допомогою штучних нейронних джерел зі значеннями логарифму проникності, що знайдені у різних літературних джерелах**

№	Лікарська речовина	Літературне джерело									Нейронна мережа		
		[23]	[20]	[24]	[25]	[26]	[27]	[28]	[29]	[30]	FFN	CNN	FFTD
1	Ацебутолол					-5,35				-6,29	-5,20	-5,37	-5,13
2	Ацетилсаліцилова кислота	-5,62							-4,51	-5,04	-4,19	-3,58	-4,85
3	Ацикловір								-5,70	-6,60	-5,30	-5,60	-5,91
4	Алпренолол	-4,39	-4,39			-4,12				-4,60	-4,54	-4,31	-4,66
5	Атенолол	-6,70	-6,69					-6,33		-6,28	-5,31	-5,09	-5,27
6	Кофеїн								-4,30	-4,51	-4,64	-4,74	-5,11
7	Циметидин							-6,30	-5,51	-5,86	-6,60	-6,43	-7,98
8	Клонідин								-4,52	-4,66	-4,58	-4,72	-4,69
9	Кортикостерон	-4,26								-4,67	-4,86	-4,36	-5,01
10	Дезипрамін								-4,67	-4,61	-4,60	-4,45	-4,65
11	Дексаметазон	-4,90		-4,57					-4,63	-4,91	-5,54	-4,50	-5,53
12	Діазепам								-4,15	-4,48	-4,48	-4,37	-4,53
13	Ганцикловір				-5,57					-6,42	-5,61	-4,82	-5,72
14	Гідрохлортіазид							-5,82		-6,29	-4,88	-4,90	-6,93
15	Гідрокортизон	-4,67			-4,45					-4,85	-5,41	-4,46	-5,47
16	Манітол	-6,75			-5,49				-6,19	-6,42	-5,66	-4,56	-6,61
17	Метопролол	-4,57	-4,57							-4,63	-4,62	-4,01	-4,74
18	Прогестерон				-4,10					-4,63	-4,13	-4,82	-4,30
19	Пропранолол	-4,38	-4,38			-4,08			-4,56	-4,66	-4,61	-4,37	-4,66
20	Саліцилова кислота	-4,92								-4,66	-4,34	-3,75	-5,09
21	Сульфасалазин	-6,89								-6,52	-5,08	-5,59	-5,57
22	Тербуталін	-6,42								-6,33	-5,14	-4,77	-5,33

23	Тестостерон	-4,29							-4,14	-4,60	-4,52	-4,56	-4,56
24	Тимолол					-4,35				-4,89	-4,95	-4,60	-4,75
25	Варфарин	-4,42								-4,68	-4,52	-4,63	-4,61

Подана в таблиці 3.4 інформація була видозмінена: для знайдених у літературі значень проникності лікарських речовин розраховали мінімальне та максимальне значення (тобто інтервал значень) і порівнювали їх із прогнозованими значеннями проникності із застосуванням штучних нейронних мереж.

Для порівняння прогнозованих значень проникності з відомими з літературних джерел значеннями запропонували відповідний критерій. Розраховували різницю між мінімальним та максимальним значеннями проникності (розмах варіювання) для кожного з 25 лікарських засобів тестової вибірки і для цих значень розмаху розраховали середнє значення:

$$\bar{R} = \frac{\sum_{i=1}^{25} x_{max} - x_{min}}{25} \quad (3.2)$$

де  $x_{min}$  – найменше значення логарифму проникності,  $x_{max}$  – найбільше значення логарифму проникності для  $i$ -ї лікарської речовини.

Середнє значення розмаху варіювання відомих з літератури значень проникності становить 0,49.

Якщо прогнозовані значення проникності відрізняються від відомих з літературних джерел не більше, ніж на  $\pm 0,49$ , то такі результати вважаємо достовірними; у іншому випадку – недостовірними.

Результати представлені у таблиці 3.5. Поряд із значеннями проникності, що прогнозовані за допомогою алгоритмів штучних нейронних мереж, ми позначили чи є результати занижені (стрілочка вниз) чи є результати завищені (стрілочка вверх).

**Таблиця 3.5. Порівняння прогнозованих значень логарифму проникності лікарських засобів за допомогою штучних нейронних джерел зі значеннями логарифму проникності, що знайдені у різних літературних джерелах [2] (з інтервалом значень від мінімального до максимального значень)**

№	Лікарська речовина	Інтервал відомих значень, що знайдені в літературі	Нейронна мережа		
			FFN	CNN	FFTD
1	Ацебутолол	-6,29 – -5,35	-5,20	-5,37	-5,13
2	Ацетилсаліцилова кислота	-5,62 – -4,51	-4,19	-3,58 ↓	-4,85
3	Ацикловір	-6,60 – -5,70	-5,30	-5,60	-5,91
4	Алпренолол	-4,60 – -4,12	-4,54	-4,31	-4,66
5	Атенолол	-6,70 – -6,28	<b>-5,31 ↓</b>	<b>-5,09 ↓</b>	<b>-5,27 ↓</b>
6	Кофеїн	-4,51 – 4,30	-4,64	-4,74	-5,11 ↑
7	Циметидин	-6,30 – -5,51	-6,60	-6,43	-7,98 ↑
8	Клонідин	-4,66 – -4,52	-4,58	-4,72	-4,69
9	Кортикостерон	-4,67 – -4,26	-4,86	-4,36	-5,01
10	Дезипрамін	-4,67 – -4,61	-4,60	-4,45	-4,65
11	Дексаметазон	-4,91 – 4,57	-5,54↑	-4,50	-5,53 ↑
12	Діазепам	-4,48 – -4,15	-4,48	-4,37	-4,53
13	Ганцикловір	-6,42 – -5,57	-5,61	-4,82 ↓	-5,72
14	Гідрохлортіазид	-6,29 – -5,82	<b>-4,88 ↓</b>	<b>-4,90 ↓</b>	<b>-6,93 ↑</b>
15	Гідрокортизон	-4,85 – -4,45	-5,41 ↑	-4,46	-5,47 ↑
16	Манітол	-6,75 – -5,49	-5,66	-4,56 ↓	-6,61
17	Метопролол	-4,63 – -4,57	-4,62	-4,01 ↓	-4,74
18	Прогестерон	-4,63 – -4,1	-4,13	-4,82	-4,30
19	Пропранолол	-4,66 – 4,08	-4,61	-4,37	-4,66
20	Саліцилова кислота	-4,92 – -4,66	-4,34	-3,75 ↓	-5,09
21	Сульфасалазин	-6,89 – -6,52	<b>-5,08 ↓</b>	<b>-5,59 ↓</b>	<b>-5,57 ↓</b>
22	Тербуталін	-6,42 – -6,33	<b>-5,14 ↓</b>	<b>-4,77 ↓</b>	<b>-5,33 ↓</b>
23	Гестостерон	-4,60 – -4,14	-4,52	-4,56	-4,56
24	Тимолол	-4,89 – -4,35	-4,95	-4,60	-4,75
25	Варфарин	-4,68 – -4,42	-4,52	-4,63	-4,61

Необхідно відмітити, що для таких лікарських речовин як Атенолол, Гідрохлортіазид, Сульфасалазин та Тербуталін усі три реалізовані алгоритми штучних нейронних мереж прогнозували недостовірні значення проникності.

Якщо взяти до уваги кількість недостовірних прогнозованих значень проникності, то алгоритми штучних нейронних мереж можна записати у



такому ряду відповідно до зменшення їх ефективності для вирішення задач саме прогнозування проникності лікарських засобів: нейронна мережа прямого поширення сигналу > динамічна нейронна мережа > каскадна нейронна мережа.

Аналіз даних, наведених у таблиці 3.5, дозволяє зробити такі висновки:

- 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.

### *Висновки до розділу 3*

1. Реалізовані алгоритми штучних нейронних мереж прогнозують коректні значення логарифму проникності лікарських речовин.
2. Найефективнішим алгоритмом із трьох досліджених штучних нейронних мереж при рівних умовах є штучна нейронна мережа прямого поширення сигналу.

## 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 САСО-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 САСО-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.