

Tytuł: „Modelowanie empiryczne postaci leku do podania wziewnego”

Autor pracy: mgr farm. Adam Paclawski

Promotor: dr hab. Aleksander Mendyk

Streszczenie

Zalecenia Amerykańskiej Agencji do Spraw Żywności i Leków dotyczące Technologii Analizy Procesu, Jakości przez Projekt oraz wprowadzenie programu rozwoju produktów leczniczych w oparciu o modele, wskazują na potrzebę lepszego zrozumienia czynników wpływających na jakość produktu. Powyższe zalecenia i inicjatywy mogą być realizowane poprzez opracowanie odpowiednich modeli, które można zastosować na etapie projektowania produktu oraz kontroli jakości na etapie produkcji.

Założenia badawcze rozprawy doktorskiej dotyczą opracowania narzędzi wspomagających prace badawczo-rozwojowe dla leków podawanych drogą wziewną. Były one realizowane poprzez budowę modeli empirycznych umożliwiających predykcje wielkości cząstek zbudowanych z kopolimerów kwasu mlekowego i glikolowego oraz depozycji cząstek formułacji z nośnikiem przeznaczonych do podania inhalacyjnego w warunkach *in vitro*. Dodatkowo modele zastosowano w celu optymalizacji cząstek nośnika w warunkach *in silico*.

Bazy danych zostały opracowane na podstawie danych z piśmiennictwa oraz wyników prac doświadczalnych wykonanych w School of Chemical and Biomedical Engineering, Nanyang Technological University w Singapurze, które zostały dostarczone w ramach realizacji międzynarodowego projektu badawczego "Delivery of Protein and peptide drugs through dry powder inhalation", 2/3/POL-SIN/2012. Substancje lecznicze oraz pomocnicze wchodzące w skład formułacji zakodowano z zastosowaniem deskryptorów molekularnych obliczonych z wykorzystaniem programu *Marvin* firmy ChemAxon. Dodatkowo w celu reprezentacji numerycznej chropowatości powierzchni cząstek nośników substancji leczniczej zastosowano analizę obrazów ze skaningowego mikroskopu elektronowego. W tym celu użyto programu *ImageJ* z dodatkowym pakietem *SurfCharJ*. Sumarycznie opracowano 3 bazy danych na potrzeby prowadzonych prac obliczeniowych.

Prace obliczeniowe prowadzono z zastosowaniem środowiska *R*. Pierwszym etapem analizy danych była selekcja zmiennych kluczowych oraz redukcja wymiarów wektora wejściowego, która była prowadzona z zastosowaniem pakietu *fscaret*. Kolejne prace obejmowały budowę oraz testowanie modeli sztucznych sieci neuronowych, Random Forest, systemów rozmytych, systemów regułowych, oraz równań matematycznych z zastosowaniem metod programowania genetycznego. Wśród

opracowanych modeli najlepsze predykcje uzyskano z zastosowaniem metod programowania genetycznego. Możliwości predykcyjne najlepszych modeli dla poszczególnych problemów były dodatkowo testowane na podstawie nowych danych doświadczalnych pozyskanych z piśmiennictwa oraz ośrodka badawczego w Singapurze. Model predykcji depozycji cząstek substancji leczniczej w warunkach *in vitro* został zastosowany w zadaniu optymalizacyjnym z zastosowaniem autorskiego oprogramowania. Wskazane kierunki modyfikacji nośnika substancji leczniczej zostały zweryfikowane przez ośrodek w Singapurze.