

Jednym z kluczowych zadań systemu ochrony zdrowia jest zapewnienie dostępu do terapii, które są przede wszystkim skuteczne i bezpieczne. Niemniej, równie ważny pozostaje aspekt ich kosztów, które mogą być czynnikiem znacząco ograniczającym dostępność. Obniżenie cen leków można osiągać m.in. na skutek zwiększenia konkurencyjności, która najczęściej wynika z dostępności większej liczby tzw. leków generycznych. Zarejestrowanie leku oryginalnego wymaga kilkunastu, czasem nawet kilkudziesięciu lat pracy, a koszt wprowadzenia jednego leku na rynek szacowany jest w miliardach złotych. Aby zapewnić opłacalność procesu nowe cząsteczki są objęte ochroną patentową, która najczęściej dla leków trwa 25 lat. Po tym czasie firmy konkurencyjne mogą wprowadzać na rynek leki generyczne potocznie zwane zamiennikami. Są to leki, które zawierają taką samą substancję leczniczą i uwalniają ją w taki sam sposób, czyli są biorównoważne względem oryginału, a co za tym idzie mają cechującą się takim samym bezpieczeństwem i skutecznością. Ze względu na to, że lek generyczny powstaje na bazie już przebadanej cząsteczki, jego producenci mogą ograniczyć liczbę badań, a dzięki temu zmniejszyć nakłady czasu i pieniędzy potrzebne do wprowadzenia go na rynek. Mniejsze inwestycje w opracowanie leku umożliwiają ostatecznie sprzedawanie go w niższej cenie.

By wspierać proces wprowadzania na rynek leków generycznych, nauka skupia się na stałym rozwoju technologii, które umożliwiają efektywne badanie biorównoważności. Coraz częściej wykorzystywane są metody komputerowe, które pozwalają zastąpić część eksperymentów wykonywanych w laboratorium. Wśród nich znajduje się matematyczne modelowanie farmakokinetyczne oparte o fizjologię, z angielskiego *physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) modeling*. Tego typu modele łącząc szczegółowe dane o leku, organizmie człowieka i przebiegu badania umożliwiają przewidywanie z wykorzystaniem obliczeń matematycznych na komputerze m.in. jak będzie zmieniać się stężenie leku we krwi po jego zażyciu przez pacjenta. W ostatnich latach badania naukowe skupiły się na aspekcie przewidywania przez modele przenikania leku przez skórę. Efektem tych prac było opublikowanie modelu MPML MechDermA pozwalającego przewidywać przenikanie lek po podaniu go na skórę ludzką zarówno w warunkach żywego organizmu, jak i w tzw. badaniach IVPT, czyli badaniach laboratoryjnych w warunkach *in vitro*, w których przenikanie leku jest badane na wyciętym fragmencie skóry. W 2021 roku Tsakalozou, et al. opublikowali pracę, w której opisali wykorzystanie takiego modelu do wsparcia procesu wprowadzania na rynek amerykański generycznego żelu z diklofenakiem. W badaniach IVPT często zamiennie wykorzystywana jest skóra świńska ze względu na jej anatomiczne podobieństwo do skóry ludzkiej. Aby rozszerzyć możliwość wykorzystania modelu MPML MechDermA rozpoczęliśmy pracę nad dopasowaniem go do właściwości skóry świńskiej. Model został opracowany, a obecnie badane jest jego wykorzystanie. Jako pierwszą substancję do badania wybrano kofeinę i zbudowano model, który przewiduje jej przenikanie z roztworów wodnych w warunkach badań IVPT.

Celem naszego projektu jest zbudowanie modelu PBPK, który pozwoli na przewidywanie wpływu różnic ilościowych i jakościowych składu roztworów kofeiny na jej przenikanie przez skórę świńską. Praca będzie łączyć zarówno badania laboratoryjne, jak i eksperymenty z wykorzystaniem metod komputerowych.

Zaplanowane prace w laboratorium obejmą przygotowanie różnych roztworów kofeiny, zbadanie ich właściwości fizykochemicznych, takich jak np. lepkość i pH, a następnie zbadanie przenikalności kofeiny z tych roztworów przez skórę ucha świńskiego w warunkach IVPT. Uzyskane w ten sposób dane, wraz z danymi literaturowymi pozwolą na budowę i weryfikację modelu PBPK. W pierwszym etapie wyniki badań umożliwią sprawdzenie zdolności predykcyjnych już istniejącego modelu dla roztworów wodnych. Następnie dane o właściwościach fizykochemicznych posłużą do zbudowania modelu, który pozwoli przewidywać różnice w przenikalności kofeiny w zależności od różnic w składzie roztworów. W kolejnym etapie równoległe będą przeprowadzone eksperymenty na skórze świńskiej i symulacje komputerowe dla tych samych warunków eksperymentów. Pozwoli to na sprawdzenie, czy obliczenia komputerowe dają wyniki dostatecznie zbliżone do tych uzyskanych laboratoryjnie.

Zweryfikowany model posłuży do dalszego badania czynników wpływających na przenikanie kofeiny przez skórę. Tego typu modele są ważne nie tylko z perspektywy opracowywania nowych produktów leczniczych, ale także dla przemysłu kosmetycznego i badania bezpieczeństwa różnych substancji. Takie podejście w przyszłości może pozwolić na znaczne zmniejszenie liczby eksperymentów z wykorzystaniem skóry ludzkiej i zwierzęcej. Ponadto, może pozwolić na skuteczniejsze przewidywanie wpływu substancji na człowieka na podstawie badań na skórze zwierzęcej.