

A számítástechnika alkalmazása a hazai gyógyszerkutatásban – közel negyven év áttekintése

Dr. Darvas Ferenc

NJSZT iTF & Óbudai Egyetem
2024. június 14.




THALESNano



AgroThetis

Célkitűzés, a szimpózium felépítése. Limitációk

- A rendezvény célkitűzése: átfogó történeti áttekintés két komplex terület gyömölcsöző kapcsolatáról, kitérve a jelen helyzet leírására, rámutatva a nyitott kérdésekre
- Saját előadás: átfogó kép adása, számítógépes, algoritmikus, adatbáziskezelési és MI vonatkozások hangsúlyozása. Törekvés a hazai eredmények nemzetközi fogadtatásának áttekintésére. Ma periférikus, de perspektivikus eredmények megemlítése: ürtechnológia, nanotechnológia, kutatási eszközökből termelőeszközök
- Dormán György előadása: az információrobbanás visszhangja a gyógyszerkutatásban
- Keserű György Miklós & Ferenczy György előadás: az MI alkalmazása as gyógyszerkutatásban, fókuszban a mai helyzetkép
- Limitációk: Alapfogalmak tisztázása, időkorlátok, hasonló hazai és nemzetközi összefoglalók hiánya – megértértést kérünk a t. hallgatóságtól



Alapfogalmak: gyógyszerkutatás, mesterséges intelligencia

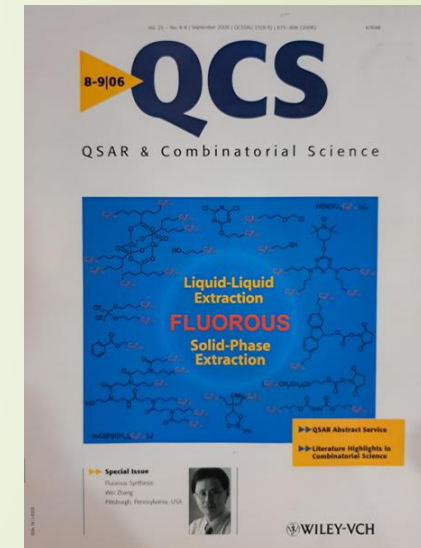
- **Gyógyszerhatóanyag ("hatóanyag"). Hatásvizsgálat:** preklinikai-klinikai szakaszok.
- **Empirikus jelleg:** Nincs átfogó modellünk a hatóanyag kémiai szerkezete és klinikai hatása közti egzakt kapcsolatra.
- **Preklinikai szakasz:** a hatóanyag szerkezetének + legfontosabb laterális tulajdonságainak "megtervezése".
- **Klinikai szakasz:** repurposing, új hatásterületi alkalmazás megtervezése.
- **Mesterséges intelligencia:** Vonatkozó EU szabályozás. Az előadásban: 1. logikai alapú, 2. sokváltozós analízis és neurális hálózatok, 3. generatív MI.

Kezdetek: Kvantitatív hatás-szerkezet vizsgálatok, QSAR

- **A kémiai szerkezet a biológiai hatás kulcsa?** A. Crum-Brown, XIX. század, C. Hansch 1964, Hammett egyenlet LFER (harmincas évek) + regressziószámítás,
- **Regressziószámítási periódus:** C, Hansch és iskolája - LFER változók mellett kvantumkémiai paraméterek is 1970 után
- **Számítási nehézségek, biometria fejletlensége.....** Számítógépek megjelenése 1970 körül a területen;
- **Humán ellenállás** >> grafikus optimálási módszerek, szekvenciális simplex, "magyar módszer" 1974-től;
- **Sokváltozós analízises periódus 70-es évek közepe:** főkomponens- és faktoranalízis, NLM (mátrixalgebra, mat.stat);
- **Az első gyárközi adatbázis:** SzKI-MGYE-NIM 1980-tól, kiterjed növényvédőszer-kutatásra is;
- **A molekuláris modellezés megjelenése a számítógépes grafikával párhuzamosan** - viharos terjedés, "vizuális komponens".

Az első mesterséges intelligencia alkalmazások: "logikai programozás", Prolog

- **Mi a logikai programozás? Előnyei, hátrányai?**
- **Imperial College, London és Bubánatvölgy, 1975 >>**
magyar mesterséges intelligencia 1980-90
- **Első gyógyszerkutatói alkalmazások:** LFER
paraméterek számítása (LogP) 1978
- **Első programok laterális modellekre:**
gyógyszerinterakció (1976- Neumann előadás),
metabolizmus (1986), toxicitás (1988),
gyógyszerstabilitási melléktermékek



Hazai és nemzetközi ipari áttekintés 1970-1990.

A QSAR periódus vége

- A szakterület a 70-es évek közepére helyet kapott az iparban, évtized vége: összes nagyobb gyógyszergyár;
- Magyarország jó pozícióból indult, lendületes gyógyszeripari növekedés, világon 7. hely exporthányad tekintetében;
- Pozitív hozzáállás az új módszerek alkalmazásában, mindenhol helyi munkacsoport + MGYE rendezvények;
- Jó tudományos pozíció: 1978-ban az európai QSAR konferencia megrendezése, folyóirat- és szakegyesület indítása;
- Világelső adatbázis-kezelési koncepció, SzKI-Bayer szerződés 1981-ben;
- Az első mesterséges intelligencia alkalmazásokat értetlenség fogadja, azonban USA kormányzati szervek (EPA, FDA) felkarolják, hazai befektetés;
- Az 1990-es évekre a QSAR terület kifulladásra kerül, a gyógyszerkutatás digitalizációjának éllovasává a kombinatorikus kémia válik.

A kombinatorikus kémia digitalizációja 1990-2010

- A gyógyszerkutatás szűk kapacitása a 80-as években a szintetizált és tesztelt vegyületszám volt. GyKI példája;
- A 80-as évek végére a számítástechnika és robotizáció fejlettsége lehetővé tette, hogy betörjön a gyógyszerkutatás területére is;
- Ehhez a szerveskémia tovább fejlődésére is szükség lett. Furka Árpád (ELTE) szerepe, ld. Dormán Gy. előadása;
- Szükség volt a QSAR modellek és tapasztalatok átvételére is, a tervezést a Free-Wilson módszer, az optimalást a szekvenciális szimplex is segítette;
- A robotizáció eredményeképpen a termelékenység 2-3 nagyságrenddel fokozódott, magyar cég (Comgenex) 5 fős robotos team 5k/hónap, GYKI 5k/50 év.



A hatóanyagszintézis és hatóanyagnyilvántartás digitalizációja

- ▶ A több tízezres, majd több százezres gyógyszerhatóanyag-adatbázisok intelligens, integrált digitalizációt követeltek meg;
- ▶ A folyamat a szintézisek megtervezésével kezdődik, ehhez egyedi, majd kereskedelmi elérésű adatbázisok integrálódtak;
- ▶ A szintézis-protokoll felépítéséhez a kiindulási és célvegyületek fizikokémiai, és kvantumkémiai jellemzése tartozik;
- ▶ Ugyanezek a paraméterek - a szintézisek kísérleti eredményével együtt - segítik a szintézis optimálását is;
- ▶ Az optimálásban kezdetben automatikus regressziószámítás, majd MVA és deep learning segített, a Prolog programokat kisebb szakértői rendszerek és a paraméterszámítás automatizálására használták.



A logikai alapú mestereges intelligencia alkalmazása

- A gyógyszerkutatóás horizontális és vertikális dimenziói;
- A Prolog alapú programok lehetővé tették a szintetizálásra kijelölt új vegyületek metabolizmus és toxicitási előrejelzését;
- Jelentős költség- és időmegtakarítás. Környezetvédelmi és agrokémiai kiterjesztés a 90-es, 2000-es években, űrtech: 2015<;
- Az első felhő-jellegű alkalmazás: grid rendszerek. Openmolgrid - több európai ország összefogásából.

Hazai és nemzetközi ipari áttekintés 1990-2010.

A kombinatorikus kémiai periódus vége



- A szakterület a 90-es évek közepére kapott helyet az iparban, amely intenzíven részt vett a szakterület fejlesztésében;
- Magyarországon gyógyszeripari privatizáció, kis "biotech" cégek megjelenése, állami és uniós segítség;
- Jó indulás a szakterületen, hazai az első kombikem cég Európában, 2010 körülre jelentős szektorrá növi ki magát;
- Jó tudományos pozíció: 199-ben-ban az első európai kombikem konferencia megrendezése, folyóirat- és szakegyesület indítása (SBS, kb. 2000 fő/24);
- A mesterséges intelligencia alkalmazásokat felkarolják, az MI jelleg mélyebb megértése és kihasználása nélkül. Kínai befektetés-invázió;
- A 2010-es évek közepére a kombinatorikus irányzat felszívódik a napi gyógyszerkutatói gyakorlatban, a gyógyszerkutató digitalizációjának éllovasává a komplex laborautomatizálás és az áramlásos kémia válik.

Soros vs. párhuzamos kémia: az áramlásos kémiai megújítása: 2010-2024


- ▶ Történet: 1910-es évekre nyúlik vissza. Glaxo 70 év: régi szemlélet, hagyományos eszközök;
- ▶ Magyar feltalálók: a kombikem eszköztárának átültetése: robotizáció, optimalizálás, MI egy kis dobozban;
- ▶ Fókuszterület szerencsés kiválasztása: hidrogénezés, H-Cube. Batch: 8h, Flow: 3';
- ▶ Mintaként szolgált az egész iparágnak: hasonló készülékek tucatjai.



Segítségnyújtás a formulációban: áramlásos nanotechnológiai formuláció


- Oldhatóság és felszívódás javítása;
- Nanoizálhatóság támogatása szakértői rendszerekkel és NN/mélytanulási algoritmusokkal;
- Közvetlenül az áramlásos gyártósorokhoz kapcsolható nanoizátorok.





A szintézis és tesztelés integrálása, távszintetikus lehetőségek

- A 10-es évektől megjelent a szintézis, tisztítás és az analízis integrálása. Nehézségek, szakértői rendszerek;
- Ezzel egyidejűleg önoptimizáló rendszerek épültek ki. Vegyészekről gyakran megkövetelte a célfüggvény, a kiindulási paraméterek és a korlátozó feltételek definícióját, az egyszerűbb algoritmusok terjedtek el (Nelder-Mead).
- Tesztelés, tervezés és szintézis ciklusának automatizálása;
- Józan ész vs. MI: a "svájci robbanás". Célcégek tündöklése és bukása;
- Fél- és teljesen automatizált szintézis távolról.



Tovább lépés a méretnövelés és a gyártás területére: a flottakoncepció

- Mintaigény a preklinikai és a klinikai fázisban. Ellátási kérdések;
- Méretnövelés (piloting): soros és párhuzamos lehetőségek;
- A flottakoncepció: nagyszámú párhuzamosan működő áramlásos reaktor központosított elosztott vezetéssel;
- Vezérléskomplexitási probléma. Generatív MI segíthet: komm. interface, multidiszciplináris interpretálási képesség;
- Perspektívák (USA): a felhasználás közelébe kihelyezett gyártóközpontok.

Hazai és nemzetközi ipari áttekintés 2000-...

Az áramlásos kémia felfutása

- ▶ A szakterület eleve ipari gyökerekből nőtt ki, a "befogadási ellenállás" kisebb volt, mint más szakterületeken;
- ▶ Magyarországon a fejlesztés eleve egy "biotech" cégből indult ki, állami és uniós segítséggel;
- ▶ Jó indulás a szakterületen, hazai a második áramlásos reaktor cég Európában, a szektor eddig is jelenetős növekedése gyorsul;
- ▶ Jó tudományos pozíció: 2004-ben-ban az első európai áramlásos konferencia megrendezése, folyóirat- (JFCh) és szakegyesület indítása (FCS, kb. 3000 fő/24);
- ▶ A mesterséges intelligencia alkalmazások háttérben maradnak. Kínai befektetés-invázió várható;
- ▶ A tavaly megkezdődött növekedés-gyorsulás motorja az eddigi laboratóriumi célú eszközök méretnövelési és termelési felhasználása.



Záró gondolatok

- ▶ MI kitekintés: nagy fejlődés előtt állunk, tovább gyorsítja a gyógyszerkutatás fejlődését;
- ▶ Jövőre a Prolog 50 éves lesz, nagyon sok előnnyel jár majd a Prolog és a GAI házassága;
- ▶ Óriási lökést jelent majd a kvantumszámítógépek megjelenése;
- ▶ Félelem az MI-től - félelem a budapesti Villámos Vasuttól, 1897.





Köszönetnyilvánítás:

Gyógyszeripar:

Kisfaludy Lajos, Mészáros Zoltán, Pallos László, Náray-Szabó Gábor

Számítástechnika:

Szeredi Péter, Dömölki Bálint, Futó Iván



Köszönöm a figyelmet!