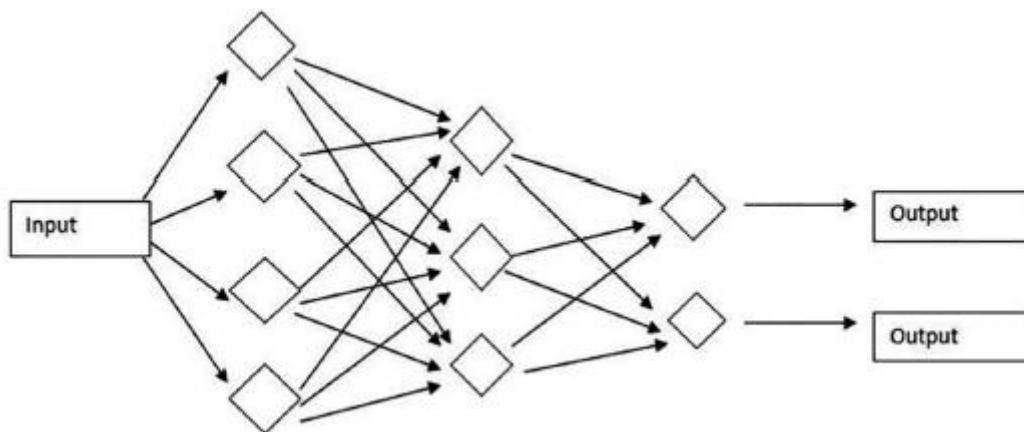


WPROWADZENIE

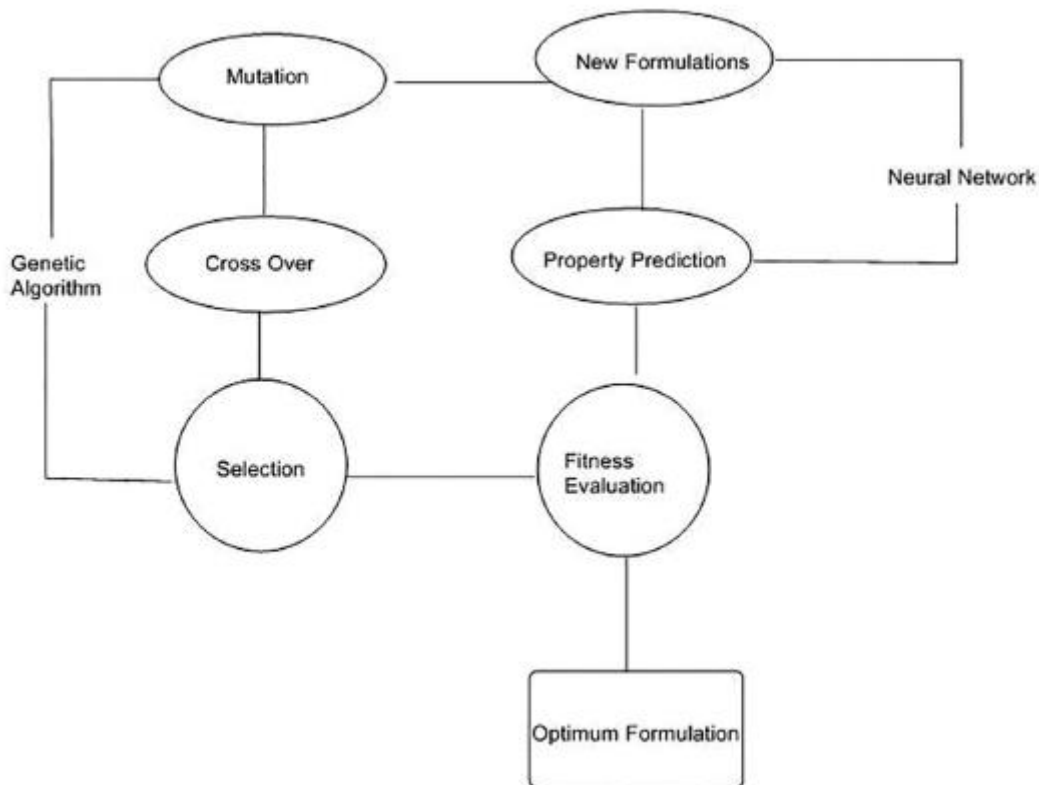
Sztuczna inteligencja (AI) w sektorze farmaceutycznym wykorzystuje zautomatyzowane algorytmy do osiągnięcia celu, który wcześniej zależał od ludzkiej inteligencji. Zastosowanie sztucznej inteligencji w przemyśle farmaceutycznym i biotechnologicznym przeformułowało ewolucję nowego leku, walkę z różnymi chorobami. Jest to abstrakcja zawilej wiedzy, która mierzy kłopoty, które mają swoją rolę w każdym aspekcie udoskonalania informacji biologicznej. Jest również znany jako inteligencja obliczeniowa. Obejmuje trzy różne typy: algorytmy stworzone przez człowieka, uczenie maszynowe i uczenie głębokie. Sztuczna sieć neuronowa (SSN) to jedno z najlepszych narzędzi obliczeniowych, które doceniają naukowcy i inżynierowie. Jest inspirowany biologicznymi sieciami zwierzęcymi, które tworzą mózgi zwierząt. Ta sieć zapewnia rozwiązanie i daje podobne wyniki w przypadku fragmentarycznej prezentacji. SSN przypomina biologiczny układ nerwowy, który składa się z różnych jednostek przetwarzających i sztucznych neuronów. Całość dobrze nadaje się do wyjaśniania nieliniowych komplikacji różnych komponentów i różnych systemów odpowiedzi, takich jak analiza kosmiczna w odkrywaniu leków. W sektorze farmaceutycznym odgrywa kluczową rolę w projektowaniu leków, testowaniu i optymalizacji leków oraz interakcji leków. Pomaga również w znalezieniu optymalnej formuły dla konkretnego leku. Ponieważ stwierdzono, że preformulacja jest jednym z ważnych etapów, dostępne są informacje dotyczące właściwości i zachowania niektórych mieszanin, a dostarczanie tych informacji do sieci neuronowej (NN) jako danych wejściowych daje wynik. Dzięki zastosowaniu zaawansowanego rozwiązania można rozwiązać problem wielocelowej optymalizacji jednoczesnej, co jest niezwykle potrzebne w przypadku leków, które łączą w sobie więcej niż jedną substancję czynną, a korzystne efekty należy rozpatrywać w ścisłym związku z niepożądanymi skutkami ubocznymi. Zaletami sieci NN są uogólnianie, elastyczność, szybkość, wysoka czułość i skuteczność. NN zajmuje się również złożonymi aplikacjami w świecie rzeczywistym z nieznacznymi odchyleniami. Ogólny mechanizm działania SSN przedstawiono na rysunku 1



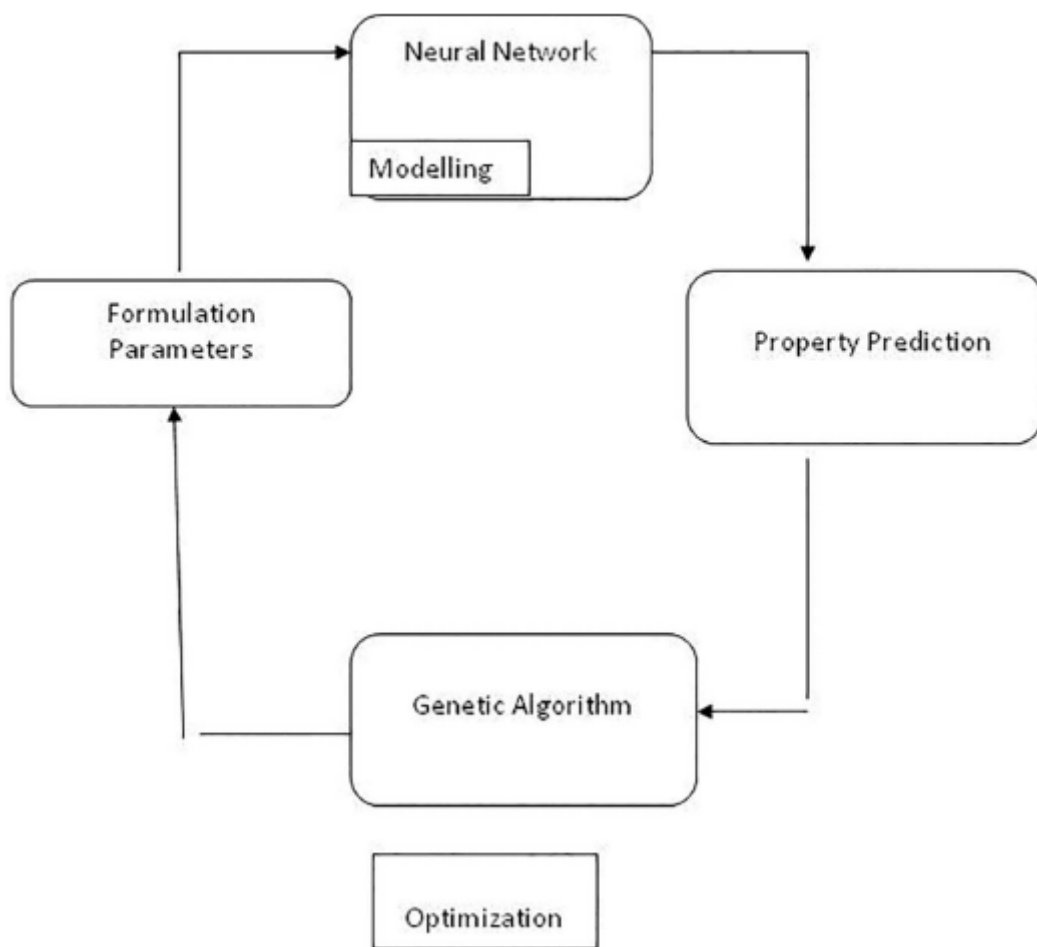
ALGORYTM GENETYCZNY

Jest to technika optymalizacyjna i może być zdefiniowana jako oparta na percepcji ewolucji biologii. Jest to jeden rodzaj heurystyki eksploracyjnej, która zasadniczo odtwarza lub stymuluje działanie normalnego postępu w odniesieniu do sztucznej inteligencji. Jego ciągłe stosowanie prowadzi do uzyskania lepszego rozwiązania, aby wzmocnić, a także zbadać więcej komplikacji. Jest to niejasny układ eskalacji i stanowi dobry sposób na osiągnięcie skoncentrowanych arbitralnych poszukiwań w dużej luce powikłań, jako uderzenie w chemometrię i opracowywanie leków. W tym konkretnym aspekcie należy wziąć pod uwagę dwie główne rzeczy, a mianowicie genetyczną reprezentację rozwiązań i funkcje przystosowania. Najważniejszą rzeczą do znalezienia rozwiązania każdego

problemu jest narysowanie obrazu genetycznego. Po tym przedstawieniu genetycznym, ostatnia ma za zadanie sklasyfikować funkcję przystosowania na poparcie komplikacji. Istnieją specyficzne funkcje fitness dla różnych problemów. Rozpoczyna się od losowania algorytmu genetycznego (GA) poprzez inicjalizację populacji rozwiązań, które zostały losowo utworzone w celu ustalenia populacji początkowej. Charakter komplikacji zawsze decyduje o wielkości populacji, a późniejsza ocena funkcji przystosowania zostanie wykonana dla każdej indywidualnej populacji. W tym kontraście, ostatnim krokiem jest reprodukcja populacji poprzez wykorzystanie różnych funkcji związanych z operatorem genetycznym, takich jak selekcja, krzyżowanie i mutacja dla następnego pokolenia populacji. Zasadę działania algorytmu genetycznego przedstawiono na rysunku 2.

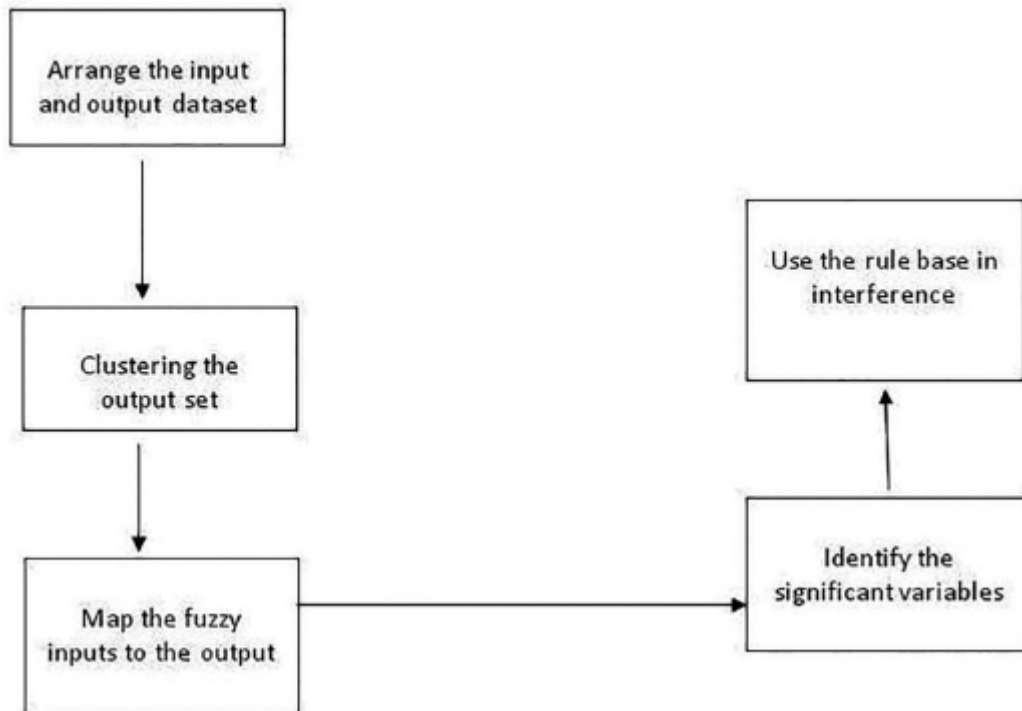


Tutaj próbowaliśmy również podsumować link łączący modelowanie i optymalizację, jak pokazano na rysunku 3. W kolejnej części omówimy pojęcie „logiki rozmytej”.



LOGIKA ROZMYTA

Odkrywanie leków to czuły, niekończący się i sukcesywny proces, który obejmuje wykorzystanie wirtualnej biblioteki związków wraz z innymi metodami obliczeniowymi w celu optymalizacji wiodącej i docelowej, a następnie ich badań przedklinicznych za pomocą protokołów *in vitro* i *in vivo*. Ta technika pomaga naukowcom od dłuższego czasu w dziedzinie opracowywania leków. Jest to nauka o założeniach, która powinna być podobna do ludzkiego rozumowania, a tutaj wszystkie poziomy możliwości wejścia wyrażają swój wynik w postaci wartości cyfrowych TAK i NIE. Innymi słowy, można go zdefiniować tak, że jego wartości leżą między 0 a 1 wraz z jednym terminem μ , który reprezentuje funkcję przynależności. Wnioskowanie rozmyte jest najbardziej krytyczną cechą tej metody, która zwykle opiera się na teorii zbiorów rozmytych, jak wspomniano na rysunku 4.



Jeśli mówimy o ich zastosowaniach, możemy stwierdzić, że systemy te rozrosły się sektory elektroniki użytkowej i motoryzacyjnej. Szczegółowe wnioski zostaną omówione w następnej sekcji.

ZINTEGROWANE OPROGRAMOWANIE

Eksploracja danych i modelowanie są najlepszymi odpowiednimi sposobami dla powyższego, ale jakoś należy zachować pewien poziom wiedzy. Aby zapewnić absolutną wygodę przy formułowaniu produktu, technologie te powinny być zintegrowane w opakowaniach, które powinny posiadać niezbędne narzędzia, a także możliwość wykorzystania racjonalnych wartości domyślnych przewidzianych dla parametrów. Możemy łatwo skorelować na tym przykładzie; pakiet oprogramowania powinien zawierać ANN i GA w przypadku tworzenia zoptymalizowanych formułacji. Dodatkowo logika rozmyta stworzy pragmatyczne ramy do lepszego przedstawiania intencji w przeciwieństwie do optymalizacji. Obecnie do integracji surowych danych stosuje się zwykle metodę ANOVA, a oprócz tego do badania danych stosuje się również inne sposoby, takie jak CAD/Chem i IN Form (produkt inteligencji).

ZASTOSOWANIA SZTUCZNEJ INTELIGENCJI W FARMACEUTYKACH

Domena AI jest ogromna we wszystkich kierunkach. Wyraźnie widzieliśmy zaangażowanie AI w obszarach systemów klinicznych, systemów śledzenia, wzorców, takich jak twarz i pismo odręczne, a następnie rozpoznawania mowy i głosu. Tutaj omówimy rolę AI w badaniach farmaceutycznych.

ROZPOZNAWANIE WZORU I MODELOWANIE DANYCH ANALIZY

Rozpoznawanie wzorców to proces rozpoznawania wzorców za pomocą algorytmu uczenia maszynowego. Te sieci NN są w stanie identyfikować wzorce, odpowiednio, od hałaśliwych i skomplikowanych danych po nieliniową relację oceny. Wykorzystując tę koncepcję, SSN może być wykorzystana w dziedzinie badania sygnałów o kształcie piku w otrzymywanych danych analitycznych, takich jak różnego rodzaju dane spektralne. Korzystając z tej techniki, możemy przyspieszyć identyfikację niezidentyfikowanych próbek poprzez utworzenie NN. Proces, który jest zwykle znany

jako konwencjonalna wielokrotna regresja liniowa (MLR), polegający na dopasowywaniu uzyskanych widm do znanego, jest nieco długi i skomplikowany. Aby przezwyciężyć tego typu problemy, SSN może odgrywać kluczową rolę w tym obszarze. Można to wyraźnie zrozumieć na przykładzie chlorowodoru ranitydyny, leku, który należy do klasy leków przeciwhistaminowych i jest dostępny w dwóch różnych postaciach, mianowicie, odpowiednio, Postaci 1 i 2. Różne rodzaje technik, takie jak metody spektroskopii w podczerwieni, dyfrakcja promieniowania rentgenowskiego w połączeniu z ANN, są powszechnie stosowane jako zaawansowane narzędzie do modelowania danych do oceny dostępnych szybkich, elementarnych metod kontroli jakościowej i ilościowej wyżej wymienionego leku. Ta zaawansowana technologia pomaga w badaniu czystości leku poprzez określanie jego różnych form krystalicznych, a także w identyfikowaniu przejścia polimorficznego poprzez jego ocenę ilościową. Poza tą rolę problem związany ze znacznym nakładaniem się widma składników tabletek można rozwiązać za pomocą ANN.

MODELOWANIE POWIERZCHNI ODPOWIEDZI

Korzyści z ANN dla modelowania powierzchni odpowiedzi w optymalizacji HPLC można osiągnąć równoległe z metodami regresji nieliniowej. Zachowanie chromatograficzne substancji rozpuszczonych wyjaśniono za pomocą mapowania retencji poprzez obserwację powierzchni odpowiedzi, która jest w stanie wyjaśnić związek odpowiednio między wzorcami chromatograficznymi substancji rozpuszczonych i składnikami fazy ruchomej. W ten sposób współczynnik pojemności można również przewidzieć dla każdej substancji rozpuszczonej obecnej w próbce, a także stwierdzono, że wartości przewidywane przez ANN są znacznie jasne niż te uzyskane przez model regresji. Oprócz tego można również ocenić czystość pików chromatograficznych poprzez badanie danych chromatograficznych za pomocą funkcji transformacji nieliniowej i zależności retencji struktury ze struktur molekularnych substancji rozpuszczonych w celu przewidywania ich chromatografii.

W OCENIE PREPARATÓW KONTROLOWANYCH I NATYCHMIASTOWYCH

Przeznaczony do tego rodzaju preparatów, naukowcy przygotowali kilka preparatów poprzez symulacje ANN i farmakokinetyki (PK) na podstawie zmiennych receptury i innych zmiennych dotyczących tabletek jako danych wejściowych modelu ANN. Istniało dziesięć różnych punktów czasowych pobierania próbek, w których skumulowany procent uwolnionego leku in vitro został użyty jako strój. Oprogramowanie CAD/Chem zostało wykorzystane do udoskonalenia modelu ANN i przygotowania zbiorów danych. Przewidywanie optymalnych składów formułacji przez wytrenowany model ANN oparto odpowiednio na czasie rozpuszczania in vitro i profilach uwalniania in vivo. Kluczowym etapem było rozpuszczenie i na tej podstawie wyciągnięto wniosek, że frakcja leku wchłonięta in vivo jest wprost proporcjonalna do rozpuszczenia leku.

Hussain i współpracownicy z University of Cincinnati w USA badali zastosowanie NN do modelowania preparatów farmaceutycznych. W różnych badaniach wykorzystali te metody do określenia in vitro charakterystyki uwalniania kilku leków. Prognozy uwalniania leku zostały przeprowadzone przez NN przez wyraźną, niewidoczną warstwę, a uzyskane wyniki były porównywalne z danymi wygenerowanymi przez analizę statystyczną. Nie podjęto żadnych wysiłków, aby przywrócić recepturę za pomocą GA, ale uzyskane wyniki zmotywowały do nominacji wspomaganego komputerowo projektu receptury założony na NN. Przeprowadzono również inne badanie w celu przewidzenia szybkości uwalniania leku i przeprowadzenia optymalizacji poprzez analizę odpowiedzi powierzchni 2D lub 3D metodą NN na podstawie matrycy tabletki. Uzyskane wyniki wykazały nieliniową zależność między szybkością uwalniania a ilością składników, które są wykorzystywane do produkcji kilku preparatów. Inna grupa opracowała również model ANN w celu optymalizacji przedłużonego uwalniania matrycowych tabletek diklofenaku sodowego. Składniki i czas pobierania próbek uznano

odpowiednio za zmienne receptury i dane wejściowe. W warstwie ukrytej dodano 12 ukrytych węzłów. Uwalnianie leku zastosowano jako wyjście w każdym punkcie pobierania próbek i wyrażono w postaci procentowej. Zaangażowano wyszkolony model ANN do przewidywania profilu uwalniania i optymalizacji składu formułacji ustalonego na uwalnianym leku, który wyrażono w procentach. Tokayama i członkowie jego grupy opracowali technikę jednoczesnej optymalizacji w celu zoptymalizowania kontrolowanego uwalniania tabletek teofiliny przy użyciu kukurydzy wraz z mieszaniną hydroksypropylometylocelulozy, laktozy i skrobi kukurydzianej. Suma frakcji o powolnym i szybkim uwalnianiu charakteryzowała się profilem uwalniania teofiliny. Do budowy modelu ANN jako czynniki przypadkowe przyjęto ilość kukurydzy i skrobi kukurydzianej oraz ciśnienie kompresji; Za zmienne odpowiedzi uznano pierwotną ilość teofiliny i jej stałe szybkości we frakcjach o szybkim i powolnym uwalnianiu. Wyniki modelu ANN wykazały, że szybkość uwalniania ofiliny była równa szybkości wchłaniania, a optymalizację przygotowanych preparatów przeprowadzono metodą funkcji odległości. Ibric i in. zaprojektował przedłużone uwalnianie tabletek aspiryny przez uogólnioną sieć neuronową regresji (GRNN), biorąc pod uwagę ilość Eudragit RS PO i ciśnienie kompresji jako czynniki przypadkowe. Profile czasu rozpuszczania in vitro, współczynniki n (kolejność uwalniania) i log k (stała uwalniania) zanotowano odpowiednio jako parametry uwalniania. Uzyskany model umożliwił również przewidzenie składu i czynników procesowych dla profili uwalniania leku in vitro. Później ten sam model GRNN zastosowano również do przewidywania stabilności leku i korelacji in vitro-in vivo. W następnej sekcji omówimy rolę AI w preparatach o natychmiastowym uwalnianiu. Aby zmaksymalizować wytrzymałość tabletki na podstawie wybranego środka poślizgowego, Turkoglu et al. są wzorowane na formułacji hydrochlorotiazidu. Podobnie Kesavan i Peck opracowali model zastosowania formuły tabletek z kofeiną, aby wymienić odpowiednio zmienne formułowania i przetwarzania. Na podstawie tych obserwacji stwierdzono, że NN działa lepiej niż konwencjonalna metoda statystyczna. Połączenie NN i GA można wykorzystać do ponownego zbadania danych i ich wyników. Dla różnych charakterystyk działania produktu można wygenerować wiele optymalnych receptur. Zalety i wady NN w przypadku tabletek o natychmiastowym uwalnianiu zostały podkreślone przez Borquina i członków ich grupy. Później Plumb i in. wykorzystali dane, które zostały wygenerowane przez tych autorów, do analizy odpowiednio różnych programów NN i klas algorytmów szkoleniowych. Większość oczekiwanych modeli poddano dalszej analizie z każdego NN, a uzyskane wyniki wykazały, że nie zaobserwowano żadnych istotnych różnic. Shao i ich współautorzy poinformowali, że wygenerowane wyniki neuro-rozmyte miały zalety, tj. reguły były przedstawione w przejrzystym formacie [36]. Podobnie Rocksloh i członkowie ich grupy również wykorzystali NN do optymalizacji wytrzymałości na zgniatanie i czasu rozpadu tabletki ekstraktu roślinnego. Czy i in. wykazali zalety stosowania zarówno NN, jak i GA w formułowaniu tabletek zobjętniających kwas [38]. Później Sathe i Venitz odkryli lepszą jakość NN w porównaniu z modelami statystycznymi, obserwując rozpuszczanie tabletek diltiazemu. NN zostały również wdrożone w przypadku nowego preparatu ryfampicyny i izoniazydu w leczeniu gruźlicy u dzieci. Oprócz tego opracowano również formułację dyspersji stałej ketoprofenu, stosując odpowiednio metody NN i neuro-fuzzy. Badanie zostało również rozszerzone o dodanie mikroemulsji.

W ROZWOJU PRODUKTU

Przy opracowywaniu różnych produktów główny problem ma charakter wieloskładnikowy, obejmujący odpowiednio optymalizację receptury i zmienne procesowe. Najbardziej funkcjonalną właściwością ANN jest jej zdolność do uogólniania i pomocy w rozwiązywaniu kilku problemów. Modele te mają zaawansowane możliwości dopasowania i przewidywania, w przeciwieństwie do stałych postaci dawkowania, w celu zbadania wpływu, odpowiednio, różnych parametrów formułowania i kompresji. W przypadku opracowywania dostarczania leków opartego na mikroemulsji, modele ANN są wykorzystywane do analizy zachowania fazowego czwartorzędowej mikroemulsji zawierającej,

odpowiednio, olej, wodę i dwa środki powierzchniowo czynne. Modele te mogą być również korzystne w identyfikacji zachowania aerozolu i projektowaniu systemów dostarczania leków do płuc.

W TOKSYKOLOGII PREDYKCYJNEJ

Opis potencjalnej toksyczności kandydatów na leki wymaga wielu zwierząt, dobrze rozwiniętych metod badań biologicznych i zaawansowanego zaplecza laboratoryjnego. Komplikacja w określaniu rakotwórczości i mutagenności obejmuje trzy główne perspektywy, a mianowicie symulacje fizyczne z wykorzystaniem metod modelowania molekularnego, sprawne systemy kompetentne w rozumowaniu oraz system eksploracji danych. Jeśli chodzi o zjawisko uczenia się z surowych danych, różne rodzaje dostępnych baz danych, takie jak sieć baz danych o toksyczności w strukturze rozproszonej (DSSTox) lub baza danych toksyczności wittycznej mogą być korzystne w tym obszarze. Te bazy danych umożliwiają przechowywanie różnych wewnętrznych wyników toksykologicznych, które można ponownie analizować przy użyciu różnych technik. Tego rodzaju duże zbiory danych są niezbędne do opracowania i oceny nowych podejść ze względu na ich poziom dokładności wynoszący około 80%-95%, co jest prawie porównywalne z ocenami in vivo.

PRZEWIDYWANIE FUNKCJI I STRUKTURY BIAŁEK

Analiza obliczeniowa oparta na podejściu NN jest dobra do analizy sekwencjonowania molekularnego danych oraz ich klasyfikacji wraz z identyfikacją genu i przewidywaniem struktury białka. Do dalszego badania zależności między strukturą a funkcją białka wyniki są zmienne, a proces bardzo wygodny. Livingstone i inni opisali różne zalety sieci w symulacji cząsteczek leków i struktur białkowych wraz z propagacją wsteczną, która była zwykle wykorzystywana do analizy rozpoznawania wzorców na mapach stykowych łańcucha bocznego białka i łańcucha bocznego. Wcześniej utworzono kilka sieci tworzących zestaw modeli dla łańcuchów bocznych struktur białkowych. Modele te były w stanie wygenerować wyniki do poziomu dokładności 84,5%, a dla zestawu testów współczynnik Matthews'a wynoszący odpowiednio około 0,72. ANN w połączeniu z algorytmami treningu GA zostały wykorzystane do określenia drugorzędowych i zwijalnych struktur łańcuchów RNA, a następnie ich dopasowania i złożenia wraz z identyfikacją odpowiednio ilościowego podobieństwa między sekwencjami.

FARMAKOKINETYKA

Dawki i opcje leków są ustalane dzięki zrozumieniu pojęć związanych z farmakokinetyką i farmakodynamiką (PD) leku. Często nie ma wystarczających informacji na temat efektu farmakokinetycznego leku lub zachowania leku dla każdego indywidualnego pacjenta. ANN reprezentuje nowe, niezależne od modelu podejście do analizy danych PK-PD. Podejścia te mogą łatwo przewidywać profile PD bez gromadzenia jakichkolwiek informacji dotyczących metabolitów ze względu na ich niezależność od szczegółów strukturalnych, a także wykazują pewien poziom przewagi nad innymi konwencjonalnymi metodami. Według jednego z raportów ankietowych, prawie około 75 firm w Wielkiej Brytanii prowadzi działalność w tym sektorze aplikacji neuronowych. Opublikowano również, że około 82%–85% użytkowników jest bardzo zadowolonych ze swoich systemów i korzyści biznesowych, zwłaszcza w dziedzinie formulacji produktów, ze względu na poprawę jakości produktu przy niższych kosztach i krótszym czasie trwania dzięki szybkiemu rozwojowi nowych preparaty .

WNIOSEK

Zastosowania sztucznej inteligencji w farmaceutykach są bardzo szerokie, a mianowicie rozpoznawanie wzorców i modelowanie danych analitycznych, modelowanie powierzchni odpowiedzi, formułowanie, rozwój produktu, PK i wiele innych. Zainteresowanie obliczeniami neuronowymi jest duże, ale trudno

jest znaleźć wymierne informacje na temat korzyści. Tutaj omówiliśmy rolę AI lub SNN w wielu aspektach farmaceutyków. Jest naprawdę tak wiele interesujących koncepcji, które były częścią obliczeń neuronowych, takich jak szybki proces analizy danych, możliwość zapisywania i analizowania dużych danych, efektywne badanie całej przestrzeni projektowej niezależnie od złożoności, a następnie ich zastosowanie do niekompletne zbiory danych z lepszym doprecyzowaniem wraz ze zdolnością do utrzymywania preferencji i ograniczeń oraz generowania zrozumiałych reguł.