

EGyT Gyógyszervegyészeti Gyár, NIM IGÜSZI

Gyógyszertervezési program és szimulációs vizsgálat

Darvas Ferenc, Eöry Ajándok

A gyógyszerként alkalmazható új vegyületek előállításai és hatásvizsgálati költségei az utóbbi évtizedben erősen megnöttek; a legújabb adatok az USA-beli költségeket vegyületenként 2-4.000 dollárra teszik. Mivel gyógyszerként is forgalombahozható új vegyületeket átlagosan 2-3000 hatástalan molekula előállítása és hatásvizsgálata után találnak, egyre nagyobb jelentőségűek azok a számítógépre támaszkodó eljárások, amelyek segítségével a biológiailag aktív vegyületeket racionálisan lehet megtervezni.

A rövid évtizedes tudományterületen eddig 8-10 tervezésre használható módszer alakult ki. Az eljárások lényege az, hogy a vegyületeket fizikokémiai, kvantumkémiai vagy strukturális paramétereikkel jellemzik, a paramétereiből álló adatbázis és a biológiai hatás között pedig regressziószámítással, faktoranalízissel vagy lineáris egyenletrendszer segítségével keresnek összefüggést. Az eddigiekben a legtöbb vegyület vizsgálatára alkalmazott Hansch-módszer például a vegyületek szubsztituenseinek hidrofób, elektronszerkezeti és szterikus lineáris szabadenergia-jellemzői és a biológiai hatás között regresszió-

val állít fel lineáris vagy négyzetes összefüggést.

Olyan eljárást dolgoztunk ki, amelyben az adatbázis-biológiai hatás összefüggés kiaknázására EVOP-típusú optimalizálást alkalmazunk. Az eljárás - pusztán azért, mert nem statisztikai matematikai eszközt tartalmaz - az ismert módszerekhez képest számos előnnyel rendelkezik:

- 1/ Nem számszerű - például keresztekben kifejezett - farmakológiai adatok esetén is használható, míg az ismert eljárások nem alkalmazhatók.
- 2/ Több farmakológiai vagy klinikai vizsgálat eredményét anélkül lehet gyógyszerfejlesztési célfüggvényként alkalmazni, hogy szükség lenne az adatok numerikus egysítésére; ez az ismert módszerekkel elkerülhetetlen.
- 3/ Az optimalizáló eljárás segítségével megfelelő biztonsággal meg lehet győződni arról, hogy a legjobbnak talált vegyület valóban a legelőnyösebb hatású-e; így biztosítható, hogy a költséges krónikus toxicitási vizsgálatokra valóban a legjobb hatású termék kerüljön.
- 4/ Az eljáráshoz lényegesen kevesebb kiindulási vegyület szükséges, mint az ismert módszerekhez, az elterjedt Hansch-módszer kiindulási adatszükségletének felével már dolgozni lehet.
- 5/ A maximális hatású vegyület kb. fele annyi vegyület előállítása árán található meg, mint a Hansch-módszernél; 20-25 vegyületből általában 15-20 előállítása megtakarítható.

Módszerünk Spendley (1) eljárásának diszkrét terekre történő adaptációján alapul. Az előállítás szempontjából számításbajövő vegyületeket mint pontokat az adatbázisból

képzett koordinátarendszerben helyezük el, a dimenziószám-
nál eggyel több vegyületpontból alkotott tetraéderben pedig
megkeressük a legnagyobb dőlésirányt. A dőlésirányban fekvő
vegyületeket előállítjuk, megvizsgáljuk hatását, a hatásér-
ték alapján új tetraédert veszünk fel, és az eljárást a maxi-
mum eléréséig folytatjuk.

Az eljárás megvalósítására a következő jellemzőkkel ren-
delkező programot dolgoztuk ki:

befogadóképesség: 100 vegyületpont
adatbázis paraméterszám: 15
biológiai hatásszám: 5
optimalizálás maximális dimenziószám: 16

A program a legnagyobb dőlésirányban 8 féle algoritmus
szerint keresi az optimumot.

2 algoritmus az optimum helyének hozzávetőleges megha-
tározására szolgál.

2 algoritmus "rövidtávu" optimalásra, az optimum helyé-
nek konkrét meghatározására szolgál.

2 algoritmus ismert menetű térben nagy kockázati szin-
ten alkalmazható.

2 algoritmus erősen nemlineáris térben, minimális koc-
kázatu optimalásra szolgál.

Annak igazolására, hogy a programmal valóban meg lehet
találni a maximumot, valamint az egyes algoritmusok teljesít-
ményének vizsgálatára a program továbbfejlesztett változatát
szimulációval vizsgáltuk.

A szimulációra azért volt szükség, mert egy vegyület

előállítás és hatásvizsgálata 6-12 hónapot vesz igénybe, így egy 3-4 lépéses optimálás akár 2-3 évig is tarthat. A programmal egy olyan "hipotetikus" kutató tevékenységét szimuláltunk, aki megengedheti magának, hogy a gyógyszerkutatás laboratóriumi, analitikai, szervezési vonatkozásaival ne törődjön, hanem munkáját arra összpontosítsa, hogy a véleménye szerint várhatóan leghatásosabb vegyületet a lehető legkörültekintőbben válassza ki.

Az előállítás szempontjából számbajövő vegyületek készletét a memóriába bevitt vegyületcsalád adatbázisa és a vegyületek megnevezése jelentette. Az optimálási ciklusonként előállítandó vegyületet az algoritmus választotta ki ebből a készletből.

Az előállítás és hatásvizsgálat tevékenységét azzal szimuláltuk, hogy az algoritmusnak lehetővé tettük, hogy hozzáférjen a vegyület biológiai hatásadataihoz, amelyet szintén bevittünk a memóriába.

A program a talált hatásadatokkal és az adatbázissal jellemzett vegyületpontokból tetraédert képez, majd az ismertett algoritmusokkal meghatározza a következő optimálási ciklusban előállítandó vegyületet. Ezután ismét szimulálja az előállítást és az optimálást a készlet maximális hatásu tagjának előállításáig folytatta. Az optimálást akkor is befejeztük, ha az algoritmus nem talált a követelményeket kielégítő vegyületet vagy már elkészítettnek számítógépes vegyületet akart előállítani.

A memóriába bevitt vegyület-és hatásadatok a szakirodalmából vagy a vállalati kutatási anyagból származtak. Az alábbiakban az irodalmi anyagon végzett vizsgálatok eredményét ismertetjük.

A memóriába a következő vegyületcsaládot vittük be:

- 1/ 16 db. magszubsztituensben változtatott diuretikus hatású szulfonamid [Kakeya, Chem. Pharm. Bull. 18 191 /1970/.
- 2/ 17 db magszubsztituensben változtatott baktericid hatású benzilalkohol-származék [Hansch, J. Med. Chem, 13 957 /1970/.
- 3/ 17 db O-fenil-N-ciklopropil-etanolamin; a monoaminoxidáz-bénítő vegyületek fenilcsoportja változó szubsztituenseket tartalmazott. [Fuller, J. Med. Chem. 11 397 /1968//.
- 4/ 22 db magszubsztituensben változtatott fenoxi-penicillin [Hansch, J. Med. Chem. 7 691 /1964//.

A futtatások eredményeképpen megkaptuk a 8 féle stratégia monoton ismétlésével előállított vegyületek sorozatát.

A fenti négy vegyületcsaláddal 16 optimálási ciklust végeztünk, a különböző stratégiákat is figyelembevéve 128 esetben kerestük az optimumot.

A stratégia kiértékelésére összegeztük a maximális hatású vegyület előállításáig elkészített vegyületek számát, illetőleg, ha a program a maximumot nem találta meg, a teljes sorozatban előállított vegyületek számát. Több stratégia együttes értékelésénél az előállított egymástól különböző vegyületeket vettük figyelembe.

A kapott számadatokat kétféle értékmérő képzésére használtuk fel.

- 1/ A hatásosság azt jellemzi, hogy a programmal vagy az adott stratégiával milyen valószínűséggel lehet megtalálni a ve-

gyületkészletben a maximális hatásu terméket. Kiszámítására a maximumot megtalált optimálási ciklusok számát elosztottuk az összes optimálási ciklus számával.

2/ A teljesítmény azt adja meg, hogy a maximum megtalálása hány vegyület előállítása "árán" történt. Ez számszerűen az optimálás során talált maximumok számának és az optimálás során előállított összes vegyületnek a hányadosával oldható meg.

A szimulálás eredményeképpen megállapítottuk, hogy mind a hatásosság, mind pedig az eredményesség akkor a legjobb, ha egyidejűleg az összes optimumkereső algoritmusra támaszkodunk. Ilyen körülmények között a hatásosság 81 %; az algoritmus 16 ciklusból 13 esetben megtalálta az optimumot. A program teljesítménye 5,56 vegyület/maximum, vagyis a 17-es átlagos vegyületkészletből 5,5 vegyület előállítása után találta meg a maximális hatást. A visszatétel nélküli mintavétel modellje alapján találati gyakoriságot számolva, majd az elméleti és mért gyakoriságot chi-négyzet próbával összehasonlítva megállapítottuk, hogy a program 0,01 %-os szinten is eredményesebben találja meg a vegyületkészlet maximális hatásu tagját a véletlenszerű választásnál. A maximum megtalálásához átlagosan előállított vegyületek száma kisebb, mint amennyivel a Hansch-módszer szerinti számításokat egyáltalán el lehet kezdeni.

Mivel munkánkban irodalmi előzményekre alig támaszkodhattunk, szükségesnek tartjuk, hogy a kidolgozott optimálási programot az eddiginél lényegesen nagyobb anyagon vizsgáljuk. Ezzel ellentétes az a követelmény, hogy az ipari munkafeltételek között az elméleti vizsgálatok terjedelmét a gyakorlati alkalmazáshoz szükséges ésszerű biztonság szint-

jén tartasuk. Mivel a gyári kutatási anyagból vett vegyület-családokon a fentihez hasonló eredményeket kaptunk, úgy érezzük, hogy a szimulációs eredmények alapján joggal kezdjük el több kutatási témánál az optimalizációs eljárás gyakorlati alkalmazását.

I r o d a l o m

- (1) W. Spendley, G.R. Hext, R.F. Himsworth. Technometrics, 4 441 [1962/

A gyógyszertervezési módszerekről jó áttekintést ad a Drug Design sorozat I-IV. kötete [Acad. Press. N.Y. és London, 1971, 1972, 1973/.