



INTELIGENCIA ARTIFICIAL EN EL DISEÑO DE MEDICAMENTOS

En los últimos meses, la inteligencia artificial generativa (IA) ha conquistado el mundo. Los sistemas de IA como ChatGPT, Stable Diffusion o DALL·E 2 han capturado la imaginación y usos de las masas con su impresionante y, a veces controvertida, capacidad para generar textos e ilustraciones (la Figura 1 ha sido generada por DALL·E 2) similares a los que crean los humanos, o escribir textos.



CARLOS GIL,
Executive Consultant en Asinfarma.

Un ejemplo de esto: *“La inteligencia artificial (IA) se está utilizando en la fabricación de medicamentos para mejorar la eficiencia, velocidad y calidad en la producción de medicamentos. Los sistemas de IA pueden detectar y corregir problemas de calidad antes de que los medicamentos lleguen al mercado, asegurando que los pacientes reciban medicamentos seguros y eficaces [...]”,* que son las primeras líneas que nos lanza PERPLEXITY (software equivalente a ChatGPT, pero que incluye las referencias que han sido utilizadas para crear el texto) a partir del *prompt* “Inteligencia artificial en la fabricación de medicamentos”.

Sin embargo, puede sorprender a algunos que, además de escribir hilos de Twitter o contestar tus emails de forma automática, la IA también está en camino de seguir revolucionando el descubrimiento de medicamentos que salvan vidas.

La tecnología ya está aquí, ya la tenemos disponible y en algunos casos integrada, sólo tenemos que entenderla y buscarle aplicaciones prácticas en nuestros ámbitos profesionales.

UNA INDUSTRIA EN CRECIMIENTO

Los inversores también están entusiasmados con el descubrimiento de fármacos con IA. Morgan Stanley afirma que incluso pequeñas mejoras en las tasas de éxito en el desarrollo de fármacos en fase inicial mediante el uso de inteligencia artificial y aprendizaje automático, podrían generar 50 terapias novedosas adicionales en un lapso de 10 años, lo que representa una oportunidad de más de 50

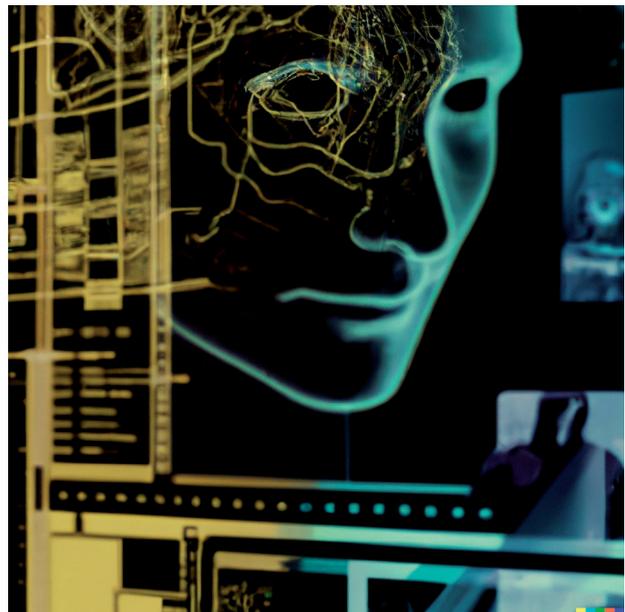


Figura 1: Figura creada por la aplicación DALL·E 2 con el prompt: “artificial intelligence in pharmaceutical companies with the futuristic aesthetics of Blade Runner”.

mil millones de dólares. Otros parecen estar de acuerdo, ya que la inversión de terceros en el descubrimiento de medicamentos basados en IA se duplicó con creces cada año durante cinco años consecutivos y a finales de 2021 alcanzó más de 5.2 mil millones de dólares.

Si las tendencias actuales continúan, los medicamentos que se prescribirán en un futuro ya no serán totalmente diseñados por personas, sino con la ayuda de algoritmos. El descubrimiento de fármacos diseñados por IA, tiene

un enorme potencial para aumentar la accesibilidad de los medicamentos y tratar enfermedades actualmente incurables, con la promesa de costes más bajos y plazos de desarrollo más cortos. Sin embargo, también plantea numerosas preguntas sin respuesta, como los derechos de propiedad intelectual, los peligros del uso indebido de la tecnología y la seguridad y eficacia de los medicamentos en la nueva era.

¿Estamos dispuestos a aprovechar la oportunidad y queremos enfrentarnos a este reto?

El futuro del descubrimiento de fármacos diseñados por IA ya está aquí, por lo que debemos empezar a prepararnos y reciclarnos como profesionales de la industria farmacéutica.

MÉTODOS DE IA EN EL DISEÑO DE FÁRMACOS

El creciente acceso a la información disponible en bases de datos, muchas de ellas de acceso público, está generando grandes transformaciones en la ciencia del siglo XXI. Es una nueva forma de ver la química y la biología, enfocada en la recopilación y procesamiento cuantitativo de datos biológicos (bioinformática), datos de moléculas "pequeñas" con un peso molecular inferior a 1000 Da (quimioinformática) e incluso datos clínicos (informática biomédica), lo que permite el análisis inductivo y la simulación de sistemas vivos.

Se requieren nuevas formas de pensar y aprender e incluso nuevas técnicas de trabajo para comprender la información contenida en los datos. En el diseño de medicamentos, la IA ha demostrado ser efectiva tanto en términos de mejora del rendimiento como de reducción de costes. Es importante enfatizar que, en todos los casos, *Machine Learning* (ML) y *Deep Learning* (DL) dependen de la existencia de datos, y sobre todo que estos datos sean de la mejor calidad posible. Como en cualquier proceso de aprendizaje, la calidad de los modelos y el futuro conocimiento generado dependerán en gran medida de la calidad y confiabilidad de los datos utilizados para el entrenamiento.

MACHINE LEARNING EN EL DISEÑO Y DESCUBRIMIENTO DE FÁRMACOS

Los métodos de Machine Learning consisten en dejar que los algoritmos descubran "patterns", es decir, patrones recurrentes, en conjuntos de datos. Al detectar patrones en esos datos, los algoritmos aprenden y mejoran su rendimiento en la ejecución de una tarea específica. Los algoritmos de Machine Learning aprenden de forma autónoma a realizar una tarea o hacer predicciones a partir de datos y mejorar su rendimiento con el tiempo. Una vez entrenado, el algoritmo podrá encontrar los patrones en nuevos datos realizar predicciones y proporcionar soluciones a problemas particulares. Trabajar con un algoritmo u

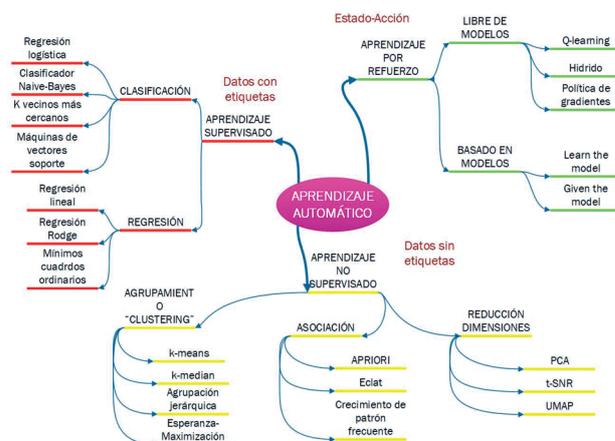


Figura 2: Algoritmos utilizados en aprendizaje de máquinas con aplicaciones en diseño de fármacos (Fuente: Diseño propio).

otro, o eventualmente combinaciones de ellos, será más adecuado según la tarea que se quiera realizar y los datos disponibles. La figura 2 muestra algunos de estos algoritmos. Sin embargo, es importante recordar que el aprendizaje automático puede usar los datos de formas muy variadas para obtener información útil. (Priya et al., 2022; Vamathevan et al., 2019).

Existen 3 vertientes principales de algoritmos de Machine Learning o Aprendizaje Automático:

-Aprendizaje supervisado: los algoritmos "aprenden" de los datos introducidos y etiquetados (clasificados). Los algoritmos de aprendizaje supervisado se dividen en dos categorías principales:

- Clasificación: Como su nombre lo indica, estos algoritmos clasifican un objeto dentro de dos o más categorías. El programa *Prediction of Activity Spectra for Biologically Active Substances* (PASS) es un ejemplo de un algoritmo de clasificación que realiza predicciones de actividad basadas en la estructura de nuevos compuestos.

- Regresión: El término "regresión" se refiere principalmente a la predicción de un valor numérico. Estos modelos permiten predecir valores como la concentración inhibitoria media (IC50), la constante de inhibición (Ki) y la dosis efectiva media (DE50) de nuevos compuestos al relacionar sus propiedades fisicoquímicas y moleculares con una actividad biológica determinada de forma computarizada o experimentalmente.

- Aprendizaje no supervisado: se utilizan con fines exploratorios para crear modelos que permiten agrupar los datos de manera no especificada por el usuario. Los algoritmos de aprendizaje automático no supervisado se dividen en tres categorías:

- Clasificación (clustering): Estos algoritmos se utilizan con frecuencia para encontrar características comunes de una clase específica de compuestos.

Inteligencia artificial

- **Asociación:** establecen las normas de asociación en conjuntos de datos. Los algoritmos de asociación son capaces de reconocer patrones ocultos en moléculas que escapan de los modelos tradicionales y la intuición de la química farmacéutica. (Noguchi et al., 2018; Masoudi-Sobhazadeh et al., 2020).

- **Reducción de dimensiones:** se utiliza para mostrar datos. Los algoritmos de reducción de dimensiones permiten pasar de múltiples dimensiones a 2 o 3 dimensiones, ya que son los que el ojo humano puede interpretar. Se utilizan en el diseño de fármacos para visualizar el espacio químico (AtlasCBS, Cortés-Cabrera A. et al, 2012), lo que permite evaluar la diversidad de varios conjuntos de datos, explorar las actividades biológicas y en el diseño de bibliotecas químicas (Saldívar-González et al., 2022).

- **Aprendizaje por refuerzo:** los algoritmos aprenden por sí solos el comportamiento a seguir, observando el estado de su entorno e interactuando con una variedad de acciones por las que reciben recompensas y castigos. Como resultado, un conjunto de decisiones exitosas "refuerza" el proceso porque resuelve mejor el problema. (Popova et al., 2018; Tan et al., 2022).

DEEP LEARNING EN EL DISEÑO Y DESCUBRIMIENTO DE FÁRMACOS

El Deep Learning, también conocido como algoritmos de aprendizaje profundo, permite dotar a las máquinas de la capacidad de aprender para obtener la información deseada, a base de entrenar con datos ya conocidos. A diferencia del Machine Learning que emplea criterios más simples, el Deep Learning utiliza redes neuronales. Es decir, a base de datos observados en el pasado, es capaz de predecir resultados en el futuro, imitando, de esta manera, el comportamiento humano.

Aunque existe cierta controversia sobre si los modelos de DL son superiores a los métodos de ML en cuanto a su rendimiento, DL ofrece numerosos beneficios.

Los modelos DL, por ejemplo, permiten la extracción de propiedades o variables de forma automática durante el proceso de entrenamiento. Este proceso crea representaciones comprimidas de estructuras moleculares que sólo el ordenador puede entender. (David et al., 2020). En principio, estas representaciones comprimidas, que no podemos entender directamente, pero sí podemos convertirlas en formatos legibles, tienen la capacidad de codificar información relacionada con varios parámetros en paralelo, como absorción, selectividad, estabilidad metabólica, toxicidad y síntesis, con el fin de optimizar el diseño de nuevos compuestos.

Algunas de las limitaciones de DL son su interpretabilidad limitada y su ineficacia en escenarios con pocos datos (Lenselink et al., 2017).

RELACIONES ENTRE EL MUNDO IA Y EL MUNDO FARMACÉUTICO

Debido al rápido desarrollo de la IA en la industria farmacéutica, se estimó que el mercado mundial de IA para la industria farmacéutica alcanzaría los 1240 millones de dólares en 2022 con una tasa de crecimiento anual compuesta del 32,3%. Las empresas farmacéuticas también han invertido en empresas de IA o han creado empresas conjuntas para desarrollar mejores productos farmacéuticos y dispositivos médicos.

Las aplicaciones de IA ya han mejorado significativamente la toma de decisiones, la investigación y la eficiencia de los ensayos clínicos para brindar beneficios a pacientes, médicos y reguladores. Esta tendencia continúa con numerosas empresas farmacéuticas que colaboran con empresas e instituciones de tecnología de IA que incorporan la IA como herramienta durante el desarrollo de productos. Por ejemplo, Merck & Co y Bayer en 2022, recibieron la designación de dispositivo innovador de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los EE. UU. para el software de inteligencia artificial que se puede utilizar para respaldar la toma de decisiones clínicas con respecto a la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.

Novartis y Pfizer se unieron al Instituto Tecnológico de Massachusetts (MIT) para establecer el Consorcio de aprendizaje mecánico para el descubrimiento y la síntesis farmacéutica. Este consorcio facilita el desarrollo de un software útil para la automatización del descubrimiento y la síntesis de moléculas pequeñas. AstraZeneca comenzó una colaboración con Ali Health con el objetivo de expandir el mercado de medicamentos en China mientras utiliza la inteligencia artificial para ayudar a los pacientes a acceder a medicamentos de alta calidad.

La figura 3 muestra las compañías farmacéuticas que han desarrollado y siguen desarrollando proyectos de investigación de nuevos productos usando las herramientas de la IA y aquellas compañías especialistas en IA que trabajan en ello.

CONCLUSIÓN

En resumen, la Inteligencia Artificial se ha convertido en una herramienta útil para el diseño de medicamentos ya que permite a los científicos reducir los costos y acelerar el proceso de descubrimiento de nuevos medicamentos. La IA ha descubierto nuevas moléculas y objetivos terapéuticos gracias a su capacidad para analizar grandes cantidades de datos y encontrar patrones en ellos. Además, la inteligencia artificial también puede predecir la eficacia y toxicidad de los compuestos, lo que puede ayudar a reducir el número de ensayos clínicos necesarios. A medida que la tecnología continúa avanzando, es probable que

la inteligencia artificial siga siendo un componente cada vez más importante en el diseño de medicamentos y en la mejora de la salud humana.

Bibliografía

1. Cortés-Cabrera A. et al.; (2012). J Comput Aided Mol Des. 2012 Sep;26(9):995-1003.
2. David, L. et al.; (2020). Journal of Cheminformatics, 12(1), 56.
3. Masoudi-Sobhanzadeh, Y. et al.; (2020). BMC Bioinformatics,21, 313.
4. Noguchi, Y. et al.; (2018). Frontiers in Pharmacology, 9, 197.
5. PERPLEXITY: <https://www.perplexity.ai/>
6. Popova, M. et al.; (2018). Science Advances, 4(7), eaap7885.
7. Priya, S. et al.; (2022). Chemical Biology y Drug Design, 100(1),136-153.
8. Saldívar-González, F. I. et al.; (2022). Expert Opinion on Drug Discovery, 17(7), 789-798.
9. Vamathevan, J. et al.; (2019). Nature Reviews. Drug Discovery, 18(6), 463-477.
10. Tan, R. K. et al.; (2022). Expert Opinion on Drug Discovery, 17(8),849-863.

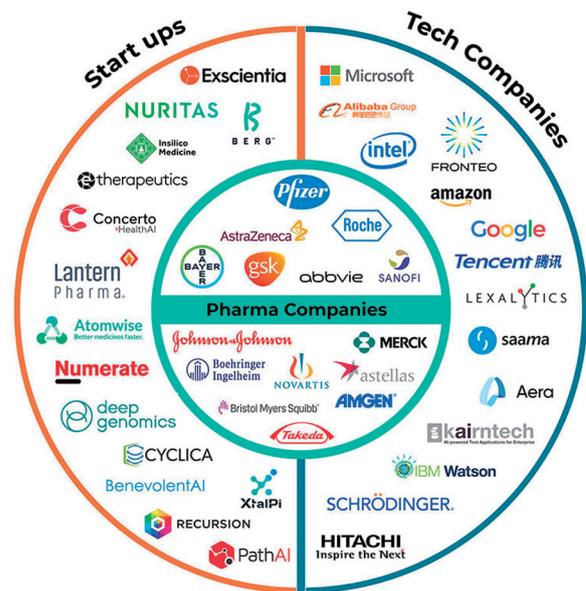


Figura 3: Alianzas entre inteligencia artificial (IA) y compañías farmacéuticas y áreas de colaboración en el desarrollo de fármacos (Fuente: <https://www.netscribes.com/ai-in-pharma-applications/>).

Servicio Webinar Online

farmaforum

ORGANIZAMOS EL SEMINARIO QUE NECESITE PARA LLEGAR A LOS PROFESIONALES DE SU SECTOR

- +34 672 050 625
- comercial@farmaforum.es
- farmaforum.es

WEBINAR ESPECIALIZADO PARA PROFESIONALES DEL SECTOR

- Temática definida por la empresa contratante.
- Temas de actualidad abordados por expertos.
- Disponibilidad de los contenidos y las ponencias en nuestras redes sociales.
- Participación de los asistentes con preguntas en directo a los ponentes.