

Штучний інтелект як руйнівна сила щодо інновацій у фармацевтичній галузі: трансформація відкриття, розроблення та виробництва лікарських засобів

Yedi Herdiana, Ahmed Fouad Abdelwahab Mohammed, Angga Prawira Kautsar, Iyan Sopyan, Nasrul Wathoni
PMCID: PMC12994533 | PMID: 41853101

Більшість матеріалів про штучний інтелект (ШІ) у фармацевтиці сьогодні — це або маркетинг вендорів, або академічний оптимізм. Ця стаття — про інше.

Автори не продають ейфорію. Вони кажуть: «Стоп, давайте подивимося на реальність». І саме це може різати очі.

Три тези, що варті окремої уваги.

- По-перше, новий парадокс продуктивності: ШІ не прискорює процес розроблення лікарських засобів — він лише переміщує вузьке місце. Для тих, хто вже інвестував у цифрову трансформацію і звітує про ROI, це незручне читання.
- По-друге, блокчейн у серіалізації та простежуваності, за оцінкою авторів, перебуває на рівні технологічної готовності TRL 3. Тобто — ще не готовий до GxP. Для ринку, де блокчейн-рішення активно продаються як відповідь на регуляторні вимоги, це пряма полеміка.
- По-третє, людина завжди залишається в контурі управління — всупереч наративу про повну автономію, який активно просуває індустрія.

Зазначимо чесно: стаття академічна, авторський колектив — з Індонезії, прикладний кейсовий базис — обмежений. Для практиків українського ринку вона може бути більш теоретичною, ніж очікується. Але саме тому ми її публікуємо — як запрошення до дискусії, а не як готову відповідь.

Ми звертаємось до виробників лікарських засобів, QA-директорів, IT-керівників фармацевтичних підприємств: як ШІ працює у вас насправді? Де він виправдав очікування, а де виявився красивою презентацією? Напишіть нам — ваші найцікавіші відповіді стануть основою матеріалу наступного номера.

Читайте, сперечайтесь, пишіть нам.

Редакція журналу «Фармацевтична галузь»

Анотація

Штучний інтелект (ШІ) дедалі активніше впроваджується у фармацевтичних науках і має потенціал для підвищення ефективності на всіх ланках ланцюжка створення вартості — від відкриття кандидатів у лікарські засоби до виробництва, моніторингу якості та підтримання регуляторних процесів. Однак інтеграція ШІ у фармацевтичну галузь нашою хвилюється на стійкі перешкоди: проблеми сумісності та фрагментованості даних, необхідність валідації моделей і

управління ними для забезпечення відповідності стандартам комплаєнсу, ризик упередженості та питання підзвітності, а також дефіцит кваліфікованих кадрів. У цьому огляді узагальнено значні досягнення у сфері застосування ШІ, зокрема і генеративного, а також лабораторної автоматизації та концепції цифрового двійника. Підкреслено, що ефективне впровадження залежить від інтеграції у виробничі процеси, якості та цілісності даних, а також від наявності достатніх механізмів залучення

людини до контуру управління (human-in-the-loop). Ми пропонуємо стратегічні рекомендації, зосереджені на готовності людських ресурсів, структурах управління та оцінці технологічної зрілості, покликані допомогти читачам відрізнити реалізовані рішення від суто концептуальних підходів. Надалі дослідження та впровадження, ймовірно, зосередяться на прецизійній медицині та механізмах співпраці між регуляторами та промисловістю для оцінки ШІ. Інтеграція ШІ з підтримувальними

технологіями, такими як захищені від несанкціонованого втручання шари провенансу / аудиту (зокрема блокчейн), залишається на стадії дослідження і в цілому обмежена пілотними проєктами.

Ключові слова: генеративний ШІ у розробці лікарських засобів, лабораторії з автономним управлінням, розробці в замкнутому циклі, Pharma 4.0, цифрові двійники в охороні здоров'я.

Вступ

Фармацевтична галузь перебуває на критичному роздоріжжі. Попри стрімкий прогрес біомедичних досліджень усталена економічна модель зазнає значного тиску. Феномен, відомий як закон Ерума (Eroom's Law), згідно з яким витрати на дослідження і розроблення (R&D) зростають у геометричній прогресії, тоді як кількість нових схвалених препаратів скорочується, продовжує вражати галузь [1, 2].

Зниження продуктивності зумовлене залежністю галузі від емпіричного високопропускного скринінгу (high-throughput screening — HTS) та класичного циклу «розробка — синтез — тестування — аналіз» (Design — Synthesis — Test — Analysis, DMTA). Цей цикл є повільним через необхідність фізичного тестування (у вологій лабораторії, wet lab) та ручної валідації [3, 5].

ШІ не усуває вузькі місця у розробленні лікарських засобів — він лише переміщує їх.

Зазначені проблеми поглиблюються стійкою фрагментацією, або силосами даних. Молекулярні бази даних, клінічні записи та відомості про реальну практику застосування (Real-World Evidence — RWE) зберігаються на розрізнених платформах, що перешкоджає досягненню сумісності, яка необхідна для ухвалення рішень на основі даних [6]. Аналогічні проблеми існують у виробництві, яке залишається прив'язаним до жорстких серійних операцій та трудомістких клінічних випробувань [7–10].

З боку регулювання регуляторні органи стикаються зі значними труднощами під час оцінки інновацій, які ґрунтуються на складних алгоритмах, передусім через занепокоєність щодо прозорості та відсутність стандартизованих рамок валідації [11, 12].

На тлі цього глухого кута ШІ постав як трансформаційна технологія. На відміну від попередніх хвиль цифровізації, ШІ спричиняє парадигмальний зсув у бік прогностичних методологій відкриття [13]. Нові генеративні моделі ШІ, такі як варіаційні автоенкодери (Variational Autoencoders — VAE) та генеративно-змагальні мережі (Generative Adversarial Networks — GAN), нині здатні здійснювати молекулярний дизайн de novo та прогнозувати профілі абсорбції, розподілу, метаболізму, екскреції та токсичності (ADMET) з істотно вищою обчислювальною ефективністю порівняно з такою за використання традиційних методів [14]. Ця можливість забезпечує перехід від «випадкового пошуку» до «оберненої раціональної розробки» (inverse rational design).

Водночас інтеграція високошвидкісних обчислювальних технологій у відносно повільну експериментальну екосистему може призводити до утворення розриву у швидкості (velocity gap) — невідповідності між циклами обчислювального проєктування (хвилини — години) та експериментальною валідацією (дні — тижні і довше, залежно від готовності до автоматизації та надійності роботи) [15]. У цьому огляді зазначений феномен визначено як новий парадокс продуктивності. Йдеться про ризик того, що прискорення на висхідних етапах лише переміщує вузькі місця на низхідні, якщо пропускна здатність для фізичної валідації, надійність автоматизації та операційна готовність не підвищуються відповідним чином. Згідно з результатами досліджень із замкнутими циклами пропускна здатність для проведення експериментів часто є суттєвим обмежу-

вальним чинником, а практична ефективність знижується через збої систем — поломки роботів і проблеми з логістикою реагентів [16].

Окрім технічних викликів, впровадження ШІ у суворо регульованих секторах обмежується також і ступенем готовності регуляторної системи та регуляторним визнанням, особливо коли моделі є складними («чорні скриньки», black box) та важкими для аудиту. Стосовно безпеки лікарських засобів наукова література з управління ШІ (AI governance) підкреслює значущість прозорості, можливості аудиту та підзвітності для формування довіри і забезпечення спроможності для фахівців оскаржувати результати ШІ там, де це необхідно. Відповідно, більш реалістичним є підхід, заснований на оцінці ризиків, узгоджений із принципами Належної практики машинного навчання (Good Machine Learning Practice — GMLP), які визначають пріоритет усього життєвого циклу продукту та передбачають механізми людського нагляду і документування протягом усього життєвого циклу моделі [17].

Цей критичний наративний огляд має на меті проаналізувати динаміку зазначеного переходу та запропонувати стратегічну рамку інтеграції. Для досягнення інформативності аналізу докази було отримано за допомогою цільового, невичерпного пошуку з використанням Scopus як основної бази даних, доповненого, за потреби, регуляторними та аналітичними джерелами. Основну увагу було приділено новітній емпіричній літературі (починаючи з 2023 р.) для відображення динамічних тенденцій у галузі глибинного навчання та генеративного ШІ з урахуванням ранніх фундаментальних робіт там, де це обґрунтовано. На відміну від попередніх оглядів, що нерідко зосереджені на одному етапі, ця стаття пропонує цілісний аналіз у розрізі всього життєвого циклу — від відкриття до виробництва — та розмежовує теоретичні концепції й валідовані, промислово масштабовані рішення.

Концептуальна рамка

З метою впорядкування доказової бази та забезпечення аналітичної чіткості, а також для уникнення термінологічної надлишковості у цьому огляді використано два операційні поняття: «розрив у швидкості» (Velocity Gap) означає невідповідність між стрімко прискорюваним висхідним обчислювальним проєктуванням / тріажем та порівняно повільною низхідною валідацією — експериментальною у галузі хімічного виробництва та контролю (СМС) і клінічною — в умовах обмежень GxP. «Біоцифровий розрив» (Bio-Digital Gap) означає переривчастість у передачі даних та простежуваності між представленнями *in silico* (наборами даних / результатами моделей) та біологічною / виробничою реальністю включно зі зсувом домену даних (domain shift), гетерогенністю методів аналізу, обмеженнями провенансу та труднощами забезпечення порівнянності. Разом ці концепти пояснюють, чому можливості ШІ можуть розвиватися швидко, тоді як переваги у продуктивності наскрізного процесу залишаються нерівномірними в умовах регульованого фармацевтичного середовища. Зазначимо: термін «розрив у швидкості» вживають для позначення обмежень пропускну здатності / валідації (час циклу, потужність, генерація доказів), а «біоцифровий розрив» — для позначення обмежень передачі / простежуваності (зовнішня валідність, провенанс, порівнянність) упродовж усього життєвого циклу.

Управління швидкістю руйнування, спричиненого ШІ

На практиці підвищення швидкості прогностичних моделей не призводить автоматично до скорочення часу циклу відкриття лікарських засобів, оскільки ключовими обмежувальними чинниками нерідко є експериментальна валідація, логістика та надійність автоматизації [18, 19]. У цьому розділі окреслено показ-

ники та типові відмови, що спричиняють утворення розриву у швидкості, а також представлено реалістичні стратегії його подолання (автоматизація, інтеграція даних та управління).

«Вузьке» місце валідації в AI-керованих дослідженнях

Найбільш висхідна трансформація відбувається на етапі відкриття лікарських засобів. Інтеграція глибоких генеративних моделей (Deep Generative Models — DGM) замінила парадигму пошуку голки у копиці сіна підходом оберненої розробки (Inverse Design). Моделі ШІ тепер не лише генерують структури, а й застосовують алгоритми багатоцільової оптимізації (Multi-Objective Optimization — MPO) для ранжування кандидатів на основі комбінованої оцінки афінності зв'язування, розчинності та синтезованості [20]. Такі алгоритми, як GAN та дифузійні моделі (Diffusion Models), здатні конструювати молекули *de novo* із прогнозованими профілями ADMET [20, 21].

Найбільша цінність генеративного ШІ сьогодні — не готові рішення, а швидший пошук перспективних напрямів.

Проте ці досягнення можуть розширювати розрив у швидкості. ШІ здатен генерувати тисячі якісних кандидатів за лічені години, тоді як синтез та експериментальна валідація залишаються обмеженими фізичною пропускну здатністю та робочими процесами, узгодженими з вимогами GxP. Як наслідок, обсяг кандидатів *in silico* може перевищувати поточні потужності лабораторій для своєчасної валідації. Результатом стає нагромадження невалідованих інновацій: із тисяч кандидатів ШІ лише мізерна частка може бути фізично протестована, що підвищує ризик втрати перспективних кандидатів [21–23].

Розрив між реальністю та симуляцією на доклінічному етапі

Трансформаційні зміни продовжуються і на доклінічному етапі. Алгоритми, такі як графові нейронні мережі (Graph Neural Networks — GNN), застосовуються для прогнозування токсичності з метою зменшення кількості досліджень на тваринах [20, 21, 23]. Проте ці підходи стикаються із трансляційним розривом (Translational Gap). Моделі, навчені на однорідних наборах даних, часто не здатні коректно узагальнювати результати для динамічних біологічних систем (overfitting) — вони просто «запам'ятовують» закономірності наборів даних, не досягаючи хімічних принципів [24, 25]. Це обмеження — не лише питання точності, воно вразливе з огляду на безпеку: упереджені моделі легше піддаються маніпуляціям (цей ризик детально розглянуто у розділі 2.6).

Результати регуляторних досліджень свідчать про те, що хоча регулятори починають визнавати відомості, отримані з органів-на-чипі (organ-on-chip), дані досліджень на тваринах залишаються точкою відліку для глобальних стандартів безпеки [26, 27]. Це породжує подвійну неефективність: компанії проводять ШІ-симуляції для внутрішньої оцінки, проте все одно зобов'язані виконувати традиційні тести на тваринах для зовнішньої відповідності регуляторним вимогам.

Зростання ролі синтетичних клінічних випробувань

Цифрові двійники — віртуальні уявлення учасників досліджень, створені на основі довготривалих клінічних даних, — були запропоновані як підхід до скорочення залежності від паралельних контрольних груп і, за певних умов, можуть сприяти підвищенню ефективності випробувань за збереження їхньої статистичної потужності [23, 27]. Такі підходи

використовують моделювання на рівні окремих пацієнтів для генерування контрфактичних траєкторій та підтримання симуляцій *in silico* й розрахунків потужності, покликаних підвищити ефективність планування регуляторної доказової бази [23]. Відповідно до мапування рівнів технологічної готовності (Technology Readiness Level — TRL), представленої в таблиці, цифрові двійники для гіперперсоналізації залишаються переважно на ранньому етапі (пілотне / обмежене впровадження), а їхнє регуляторне застосування обумовлене суворим підтвердженням і зовнішньою валідацією. Важливо підкреслити, що ці вигоди не слід вважати універсальними: їхня прийнятність залежить від цілеспрямованої (*fit-for-purpose*) валідації, порівнянності кінцевих точок, забезпечення надійного провенансу / простежуваності, а також поточного моніторингу та управління змінами в рамках GxP-узгодженої системи управління якістю (QMS).

Відносно регуляторних рамок поки не досягнуто консенсусу щодо обґрунтованості синтетичних контрольних груп порівняно з рандомізованим контролем клінічних випробувань, що свідчить про тривалі епістемологічні та регуляторні виклики для синтетичних даних у розробленні лікарських засобів [62]. Без глобального консенсусу ці інновації ризикують затримувати вихід на ринок через невизначеність щодо отримання дозволу.

Виклики «розумного» виробництва у концепції Pharma 4.0

Напруження між цифровим баченням та фізичною реальністю проявляється і у виробничому секторі. Концепція Pharma 4.0, зосереджена на датчиках у режимі реального часу, Інтернеті речей (IoT), прогностичному технічному обслуговуванні та управлінні у замкнутому циклі, обіцяє адаптивне вироб-

ництво на основі сенсорних даних у реальному часі та прогностичного обслуговування [63]. Однак реальне впровадження гальмується інерцією інфраструктури та значними капітальними витратами (CapEx). Застарілі потужності, спроектовані для жорстких серійних процесів, складно перетворити на системи замкнутого циклу без дорогої повторної валідації [63, 64]. Pharma 4.0 потребує здатності ефективно виробляти малі серії або навіть персоналізовані препарати (наприклад, із використанням 3D-друку). Будь-яка варіабельність вихідних матеріалів або умов процесу спонукає до жорсткого контролю в інтересах збереження критичних показників якості (Critical Quality Attributes — CQA) [63].

Регуляторне відставання та дилема чорної скриньки

Найглибший системний вплив стався у сфері регуляторної науки. Суть проблеми полягає у валідації алгоритмічних рішень. Моделі глибокого навчання з найвищою прогностичною точністю нерідко є чорними скриньками за своєю природою. Що складнішим є алгоритм, то нижча його інтерпретованість, що ускладнює регуляторам можливість валідувати достовірність моделі та переконатися у відсутності прихованих упереджень [65]. Це суперечить принципу фармацевтичного регулювання, що вимагає прозорості у причинно-наслідкових зв'язках для забезпечення здоров'я пацієнтів [40, 66].

У контексті регуляторного середовища, яке розвивається в ЄС, системи ШІ, що використовують у виробництві медичних виробів, можуть підпадати під зобов'язання щодо систем високого ризику залежно від їхнього цільового призначення та класифікації відповідно до Акту ЄС про ШІ, який може містити вимоги щодо прозорості, людського нагляду та надійної технічної документації [67]. Це може бути особливо актуальним у тих випадках, коли система ШІ

функціонує як компонент безпеки регульованого медичного виробу або сама по собі є ним. Зазначені вимоги можуть створювати значне навантаження у частині документації та аудиту.

Це напруження між прогностичною ефективністю та регуляторно прийнятним підтвердженням (документація, прозорість, простежуваність та людський нагляд) посилює інтерес до пояснюваного ШІ (Explainable AI, XAI) та більш широких підходів до забезпечення надійності, що підтримують простежуваність, зовнішню валідацію та відтворювані твердження про ефективність [40, 67, 68]. Без достатньо прозорих доказів того, яким чином модель приходить до рішень і за яких умов вона залишається надійною, інновації на основі ШІ ризикують зупинитися на стадії регуляторного розгляду [68, 69].

Правові ризики та загрози безпеці в моделях ШІ

Операційні проблеми нині поширюються також на правову та безпекову сфери. Як зазначено у розділі 2.2, залежність від даних породжує нову вразливість — «отруєння» моделей (Model Poisoning). Зловмисники можуть маніпулювати упередженими або незахищеними навчальними даними для підризу цілісності прогнозів щодо безпеки лікарських засобів, переводячи кіберзагрози з категорії опосередкованих у безпосередню загрозу для безпеки пацієнтів [41].

Окрім того, невизначеність у сфері інтелектуальної власності (IP) є додатковим бар'єром. Настанови Відомства США з патентів та товарних знаків (USPTO) (2024) підтверджують, що суто ШІ-генеровані винаходи важко запатентувати без суттєвого людського внеску, що створює ризики щодо захисту активів для фармацевтичних компаній цифрового профілю [70–72].

Таблиця. Матриця варіантів використання ШІ упродовж фармацевтичного життєвого циклу: типові рівні доказовості, технологічна зрілість (TRL) та регуляторні точки взаємодії

Етап життєвого циклу	Можливість	Типовий рівень доказовості	Орієнтовна зрілість (діапазон TRL)	Регуляторні точки взаємодії	Посилання
Відкриття / доклінічний етап	Оцінка мутагенності in silico та тріаж відповідно до ICH M7: застосування двох взаємодоповнювальних (Q)SAR-моделей для прогнозування результатів бактеріального тесту Еймса. За невідповідності або невизначеності прогнозів огляд проводить експерт. Результати підтримують класифікацію небезпеки за ICH M7 та вибір стратегії контролю	E2–E4	4–9	ICH M7(R2) вимагає двох взаємодоповнювальних методів (Q)SAR: одного — на основі правил, другого — статистичного. За невідповідності або невизначеності потрібен огляд експерта та / або підтвердження тестом Еймса. Моделі мають бути валідовані та задокументовані відповідно до принципів OECD та вимог QMRF, включаючи оцінку області застосовності (applicability domain). Позитивні прогнози слід контролювати за допомогою опцій ICH M7 1–4	[28–30]
Відкриття	3D-генеративний дизайн із використанням дифузійних або трансформерних моделей у поєднанні із GNN для генерації нових молекул-кандидатів та оптимізації лідерних сполук включно з генерацією атомів і зв'язків та направленням властивостей (QED, SA, LogP, TPSA, прогнозування спорідненості)	E1–E2	3–5	Наразі відсутні детальні настанови щодо застосування глибоких генеративних моделей (DGM) на етапі дослідження та пошуку лікарських сполук, тому такі системи переважно розглядаються як інструменти підтримки прийняття рішень або дослідницькі інструменти. Відповідно, основна увага приділяється управлінню та простежуваності через підтверджене походження даних, документування наборів даних, використання еталонних наборів і метрик оцінювання, контролю галюцинацій та неточностей, а також аудитуваності заяв щодо структурної валідності, відповідності характеристикам потенційного лікарського засобу, синтетичної доступності та припущень моделі	[31–36]
Відкриття	Замкнута автоматизація за підходом Lab-in-a-Loop або лабораторій з автономним управлінням (self-driving labs): поєднання активного навчання та роботизації / автоматизації для прискорення циклу DMTA	E2–E3	4–6	Специфічних настанов щодо замкнутої автоматизації на стадії відкриття не існує. Регуляторні підходи загалом базуються на принципах управління, валідації та відповідності цільовому призначенню. Огляд наукової літератури щодо автономних лабораторій та замкнених циклів досліджень і розробки демонструє, що ця сфера все ще перебуває на етапі становлення, із великою кількістю пілотних проєктів або обмежених впроваджень, а також труднощами інтеграції систем, даних і процесів	[31, 37–39]

Етап життєвого циклу	Можливість	Типовий рівень доказовості	Орієнтовна зрілість (діапазон TRL)	Регуляторні точки взаємодії	Посилання
Відкриття	Конфіденційна співпраця через федеративне навчання (наприклад, MELLODDY) для навчання моделей на даних різних установ без їхнього переміщення або обміну	E2–E3	4–6	Регуляторна увага зосереджена переважно на управлінні даними та дотриманні конфіденційності, аудиторності та простежуваності рішень, контролі упередженості та зсуву даних	[31, 40–42]
Доклінічний (MIDD)	Застосування ШІ у поєднанні з RBPК та QSP для трансляції та підтримання ухвалених рішень у рамках MIDD включно з визначенням доз, прогнозуванням PK/PD та симуляцією сценаріїв	E2–E4	5–8	RBPК має чітку регуляторну базу. QSP у поданнях на реєстрацію використовують дедалі ширше, проте вимоги до доказів оцінюють в індивідуальному порядку	[43–46]
Клінічний	Оптимізація дизайну клінічних випробувань та нарощування доказової бази за допомогою RWE включно з оптимізацією критеріїв включення (Trial Pathfinder) та використанням зовнішніх контролів або синтетичних контрольних груп на основі реальних даних (RWD)	E2–E4	7–8	Регуляторна база: настанови FDA щодо випробувань із зовнішнім контролем та сучасні принципи GCP ICH E6(R3)	[43–49]
Клінічний	Цифрові двійники на основі симуляції пацієнтів та контрфактичних сценаріїв для підтримки гіперперсоналізації	E1–E2	3–6	Специфічних регуляторних настанов щодо цифрових двійників не існує; їх розглядають як підтвердження концепції або пілотні проекти з акцентом на управлінні ШІ	[50–52]
Виробництво (GMP)	Аналітика розумного виробництва для GMP: прогностичне технічне обслуговування, моніторинг процесів та виявлення аномалій, комп'ютерний зір для контролю та візуальної перевірки якості	E3–E4	7–9	Регуляторні рамки починають враховувати структуровані оцінки для передового виробництва на основі AI/ML. Відповідно до Акту ЄС про ШІ деякі системи ШІ у регульованих промислових контекстах можуть підпадати під зобов'язання щодо систем високого ризику залежно від цільового призначення та галузевого зв'язку	[53–58]
Оцінка / ланцюжок постачань	Простежуваність та верифікація провенансу на основі QR або RFID із сумісним електронним відстеженням із можливістю використання блокчейну як додаткового шару для забезпечення цілісності та аудиторного сліду	E2–E3	3–5	DSCSA заохочує сумісне електронне відстеження з перехідним або стабілізаційним періодом. Дослідження та пілоти демонструють потенціал підвищення ефективності та виявлення фальсифікованих препаратів, проте стикаються з проблемами вартості, сумісності та масштабованості	[59–61]

Примітки:

E1 — концептуальні / теоретичні пропозиції, ранні прототипи.

E2 — підтвердження концепції / ретроспективні орієнтири.

E3 — проспективна оцінка / контрольовані пілоти у відповідних умовах.

E4 — валідоване розгортання / докази операційної ефективності (за наявності — узгоджені з GxP).



Криза людського капіталу: зістарення компетентностей

Ефективне розгортання, валідація та управління робочими процесами на основі ШІ можуть бути обмежені розривами у навичках і невідповідністю ролей, що є суттєвим обмеженням людського капіталу та критичним викликом упродовж усього фармацевтичного продуктового циклу — від досліджень і розроблень до клінічної трансляції, виробництва та комерціалізації. Дефіцит навичок визначають як суттєву перешкоду для трансформації бізнесу в глобальних опитуваннях роботодавців, і найближчими роками прогнозують значне порушення структури компетентностей. Це підкреслює необхідність систематичного підвищення кваліфікації та перенавчання [73, 74].

Людина залишається частиною процесу ухвалення рішень.

У біофармацевтичному секторі галузеві звіти аналогічно акцентують увагу на необхідності «перетину» цифрових компетентностей із предметними науковими знаннями, а також на нестачі обчислювальних і цифрових навичок. Відповідно у цій статті вжито термін «двомовний» (bilingual) для позначення крос-дисциплінарної перекладацької компетентності — фахівців, здатних операціоналізувати предметні запити у задачі в галузі даних / МН та інтерпретувати результати моделей у контексті фармакологічних та клінічних обмежень, мінімізуючи тим самим ризик недовикористання або неналежного застосування передових інструментів [75].

Освітні навчальні програми мають вирішувати кілька проблем. Нестача фахівців, що розуміють взаємодію між наукою про дані та фармацією, посилює проблему «чорної скриньки» алгоритмів, де рішення ШІ стають важкими для пояснення та верифікації регулято-

рами [65]. Більш того, перехід до Pharma 4.0 потребує не лише технічних навичок у сфері ШІ та науки про дані, а й збереження критичного мислення, клінічного судження та етичної відповідальності. Надмірна залежність від ШІ без фундаментального розуміння може підривати професійну компетентність та підвищувати ризик помилок із серйозними клінічними наслідками [76, 77].

Стратегічні імперативи для подолання «розриву у швидкості» та поліпшення біоцифрової трансляції

У попередньому розділі було зазначено, що нинішнє обмежене впровадження ШІ може спричиняти валідаційні «вузькі» місця, регуляторну неоднозначність та прогалини в кадровому забезпеченні. За відсутності змін на рівні екосистеми інвестиції в ШІ можуть не трансформуватися у підвищення результативності R&D, оскільки цифрова ітерація здатна випереджати генерацію доказів та трансляцію в реальний світ. Тому галузь має рухатися за межі пілотних проєктів до стратегічних основ, що узгоджують цифрову швидкість ШІ з операційною та GxP-реальністю.

Гармонізація даних: від фрагментованих «силосів» до розумних даних

Сучасні моделі ШІ значною мірою залежать від якості та доступності навчальних даних. Тому гармонізація даних є передумовою для скорочення біоцифрового розриву — невідповідності між результатами *in silico* та біологічною / виробничою реальністю, яка нерідко зумовлена непослідовними або неаудитованими відомостями. Їхня фрагментація («силоси») призводить до того, що моделі просто запам'ятовують упереджені набори даних, а не осягають хімічні принципи. Фундаментальним викликом є вже не просто обсяг (Big Data), а сумісність (Smart Data) [23].

Відповідно до принципів демократизації даних (Data Democratization) гармонізацію необхідно впроваджувати для усунення «силосів» між фазами відкриття, клінічними дослідженнями та виробництвом. Без цієї стратегії алгоритми вразливі до ризику «сміття на вході — сміття на виході» (garbage in — garbage out) [78]. Впровадження принципів FAIR (Findable — знаходимі, Accessible — доступні, Interoperable — сумісні, Reusable — придатні для повторного використання) та створення єдиного джерела правди (Single Source of Truth — SSOT) є ключовими механізмами. Це забезпечує доступ кожного підрозділу до стандартизованих даних, уможливаючи крос-функціональну співпрацю, раніше ускладнену через обмеження доступу до цих даних [77]. Принципи ALCOA+ (Attributable — атрибутивні, Legible — розбірливі, Contemporaneous — одночасні, Original — оригінальні, Accurate — точні) також потрібно застосовувати для підтримання цілісності даних від R&D до постмаркетингового нагляду [23, 79].

Подолання біоцифрового розриву: валідація на основі моделювання

Для подолання трансляційного розриву на доклінічному етапі галузь потребує гібридного підходу до валідації, здатного до раннього виявлення ризиків. Цей ризик посилюється обмеженнями узагальнення моделей, коли ШІ може генерувати кандидатів, що виглядають хімічно правдоподібними, проте мають небажані профілі токсичності або недостатню біологічну активність [80]. Як пом'якшувальне рішення синергетична інтеграція підходу «розроблення лікарських засобів на основі моделей» (Model-Informed Drug Development — MIDD) набуває все більшого поширення. Цей підхід поєднує потужність ШІ, що ґрунтується на даних, із фізіологічними механістичними моделями, такими як кількісна системна фармакологія (Quanti-

tative Systems Pharmacology — QSP) та фізіологічно обґрунтована фармакокінетика (Physiologically Based Pharmacokinetics — PBPK) для симуляції взаємодії лікарського засобу у віртуальних популяціях до початку фізичних випробувань [81]. Крім того, підкреслено важливість суворого дотримання протоколів валідації *in silico* з використанням симуляцій молекулярної динаміки як початкового фільтра перед надходженням кандидатів у лікарські засоби у «вузьке» місце фізичних експериментів, що мінімізує частку вибуття на пізніших стадіях [82].

Регуляторні інновації: регуляторні «пісочниці» та прозорість ШІ

Напруження між інноваціями на основі моделей «чорної скриньки» та регуляторними очікуваннями щодо аудиторності та простежуваності доказів потребує нових механізмів побудови довіри. Одним із підходів, що набуває популярності, є регуляторна «пісочниця» (regulatory sandbox), яка дозволяє проводити контрольовані випробування разом із регуляторами для дослідження шляхів до отримання доказів, валідації та постмаркетингового нагляду без нараження пацієнтів на невіправданий ризик. Конкретним прикладом цього є програма MHRA AI Airlock у Великій Британії — «пісочниця» для ШІ як медичного виробу, запущена у 2024 р., що пройшла пілотну фазу до 2025 р., за результатами якої підготовлено звіт програми та початкові рекомендації щодо специфічних регуляторних питань ШІ. Фаза 2 охоплює сім технологій; кандидати проходили тестування в Airlock до березня 2026 р., а програма фази 2 діяла до квітня 2026 р. [83, 84].

Акт ЄС про ШІ, що обстоює позицію, яка також формується в Європейському Союзі, використовує підхід, заснований на оцінці ризиків; системи ШІ, що є частиною медичних виробів або виконують функції компонентів безпеки, мо-

жуть бути класифіковані як такі, що становлять «високий ризик», залежно від відповідного шляху класифікації та оцінки відповідності, а виконання зобов'язань відбуватиметься поступово [69]. У цьому контексті ХАІ та його «підтверджувальний» підхід (такий як аудитована технічна документація, оцінка ефективності в різних контекстах, моніторинг дрейфу та управління змінами) є критичними компонентами для подолання розриву між прогностичною ефективністю та вимогами до регуляторних доказів. Більш реалістичною рамкою є пакет підтверджень (proof package), що поєднує пояснюваність із зовнішньою валідацією, проведеною / простежуваністю та управлінням протягом усього життєвого циклу моделі для забезпечення можливості достовірної оцінки рішень на основі ШІ в умовах GxP [22, 40].

Трансформація робочої сили: виховання крос-дисциплінарного науковця

Технологічні зрушення потребують трансформації людського капіталу для зменшення непорозуміння у процесі співпраці між фармакологами та науковцями з даних. У цій статті термін «двомовний науковець» (bilingual scientist) вжито операційно для позначення крос-дисциплінарного профілю, здатного: (i) розуміти ключові концепції даних / ШІ (такі як якість даних, прикладна статистика, інтерпретованість та оцінка ефективності моделей) та (ii) перекладати фармакологічні / біомедичні наукові потреби та обмеження (такі як біологічна валідність, дизайн дослідження та клінічна значущість) у чіткі аналітичні специфікації [75–77].

Ця потреба в міждисциплінарних компетентностях є актуальною не лише на ранніх дослідницьких стадіях, а й на етапах, пов'язаних з ухваленням важливих рішень (такі як дизайн клінічних випробувань та їхній моніторинг, стратегії генерації доказів та процеси валі-

дації / забезпечення якості (QA) для використання моделей у виробничих процесах). У рамках підходу «людина в контурі управління» (Human-in-the-Loop) значення міждисциплінарних науковців може бути зосереджене на конкретних функціях управління: встановленні критеріїв наукової валідності, забезпеченні адекватних процесів верифікації / валідації, управлінні ризиком упередженості та режимами відмов до того, як аналітичні результати будуть використані для ухвалення рішень, що впливають на пацієнтів.

Запропоноване рішення: Lab-in-a-Loop

Для подолання трансляційного «вузького» місця запропоновано підхід «відкриття в замкнутому циклі» (closed-loop discovery, Lab-in-a-Loop). У цій системі прогнози ШІ безпосередньо валідують за допомогою автоматизованих експериментів, а результати повертають для повторного навчання моделі майже в режимі реального часу [23, 85]. Цей механізм використовує активне навчання (Active Learning), під час якого ШІ стратегічно відбирає найбільш інформативні експерименти для зменшення невизначеності моделі. Функціонуючи 24/7, система кардинально скорочує розрив між цифровим проєктуванням та емпіричними доказами [86, 87].

Перехід до автономних систем стикається зі значними бар'єрами впровадження. З фінансової точки зору, побудова інтегрованого роботизованого підприємства потребує значних початкових капітальних інвестицій (CapEx), що може бути нездоланим бар'єром для компаній середнього розміру з обмеженим бюджетом. З технічного боку, інтеграція застарілого лабораторного обладнання із сучасними алгоритмами ШІ спричиняє нетривіальні проблеми сумісності. Крім того, більшість сучасних реалізацій автономних лабораторних систем перебуває на рівні зрілості від підтвердження концепції до



обмеженої валідації у відповідних умовах (рівень технологічної готовності (Technology Readiness Level — TRL) 4–6) та ще не досягла статусу повноцінного галузевого стандарту (TRL 9).

Проміжна технологія: блокчейн як шар цілісності даних в екосистемі ШІ

Тоді як принципи ALCOA+ та FAIR забезпечують фундамент внутрішньої якості даних, блокчейн виступає проміжним шаром у тих випадках, коли дані мають перетинати організаційні межі. У цьому контексті блокчейн не замінює чинні системи Належної практики (GxP), а доповнює їх трьома ключовими функціями. По-перше, як цифровий «нотаріус» блокчейн може забезпечувати захищений від підделки запис, допомагаючи продемонструвати, що дані із систем управління виробничим процесом (MES) / систем управління лабораторною інформацією (LIMS) не зазнавали задокументованих змін після експорту з внутрішніх баз даних. По-друге, блокчейн уможливає верифікований провенанс, забезпечуючи прозорий та аудитований слід даних ШІ, наприклад, сенсорних відомостей від постачальників сировини. По-третє, блокчейн підтримує «безмовну» співпрацю (trustless collaboration), за якої організації можуть обмінюватися даними із зовнішніми партнерами без потреби у центральному авторитеті, зберігаючи при цьому підзвітність відповідно до регуляторних стандартів [88, 89]. Результати досліджень свідчать про те, що більшість рішень все ще є дослідницькими (близько TRL 3). Це означає, що блокчейн наразі більш придатний для пілотних або обмежених за масштабом розгортань, ніж як стандартна платформа, готова до GxP [90].

Майбутні траєкторії: друга хвиля руйнування

Інтеграція ШІ у фармацевтичну науку перебуває нині у своїй формативній фазі. Попри те, що її довго-

строковий потенціал є обнадійливим, ми переконані, що майбутнє галузі не буде миттєвою «руйнівною хвилею», а радше поступовою еволюцією, залежною від подолання нинішніх технічних бар'єрів. Цей розділ окреслює майбутній сценарій, заснований на технологічній правдоподібності, а не неминучості, в якому конвергенція цифрової біології та передових обчислень може переосмислити межі прецизійної медицини.

Від популяційної до гіперперсоналізованої медицини

Прецизійна медицина дедалі більше відходить від принципу «єдиного рішення для всіх», а концепції цифрових двійників у поєднанні з мультиомічними даними були запропоновані для підтримання сценарного тестування in silico, специфічного для окремого пацієнта. Більшість застосувань цифрових двійників для гіперперсоналізації залишається на ранніх стадіях, а достовірне клінічне використання потребує зовнішньої валідації, порівнянності кінцевих точок, провенансу / простежуваності та поточного моніторингу в рамках відповідного управління [91, 92].

У відкритті лікарських засобів генеративний ШІ розвивається стрімко, проте все ще стикається з обмеженнями. Найближчу цінність найкраще описують як підтримку ухвалення рішень у процесі генерації ідей для провідних сполук та визначення їхнього пріоритету за допомогою експериментального підтвердження; молекулярна оптимізація, специфічна для окремого пацієнта, має залишатися аспіраційною доти, поки не буде продемонстрована проспективно та відтворювано [93].

Конвергенція обчислень: квантові технології та периферійний ШІ

Поточні обмеження молекулярного моделювання з високою точністю на класичних комп'ютерах обумовили інтерес до квантових

обчислень та квантового машинного навчання (Quantum Machine Learning — QML) як потенційних каталізаторів майбутнього прискорення — зокрема для певних підпрограм оптимізації та квантової хімії. Квантова перевага для завдань, релевантних відкриттю лікарських засобів (таких як згортання білків, прогнозування спорідненості зв'язування або великомасштабний комбінаторний пошук), залишається недоведеною на реальному зашумленому обладнанні, і більшість сучасних застосувань найкраще розглядати як ранньостадійні (TRL 2–4) гібридні робочі процеси, що можуть доповнювати — але не замінювати — найсучасніші класичні методи [94, 95].

Справжня цінність ШІ виникає тоді, коли цифрові прогнози перетворюються на відтворювані результати у лабораторії та на виробництві.

Паралельно архітектури даних для системи охорони здоров'я на основі ШІ дедалі більше переходять до гібридних хмарно-периферійних конструкцій (hybrid cloud-edge designs). У середовищах Інтернету медичних речей (Internet of Medical Things — IoMT) певне оброблення можна виконувати локально на пристроях для зниження затримки та підтримання конфіденційних робочих процесів, тоді як централізована інфраструктура залишається важливою для навчання моделей, ведення журналів аудиту та управління. Для функцій з високим ризиком, таких як адаптивне дозування або підтримання ухвалених рішень у замкнутому циклі, практичність розгортання залежить від суворої зовнішньої валідації, забезпечення кібербезпеки, моніторингу дрейфу та управління змінами в рамках регульованої системи якості, а не лише від периферійних обчислень [96, 97].

Архітектура довіри: блокчейн та регуляторна наука 2.0

Цифровий рівень довіри, що охоплює підтвердження походження та простежуваність даних, аудиторські сліди, моніторинг та управління змінами, може знадобитися для безпечного масштабування дедалі більш автономної екосистеми. Паралельно Регуляторну науку 2.0 дедалі активніше обговорюють як зсув до орієнтованої на весь життєвий цикл моделі валідації для систем на основі ШІ [81]. У цьому контексті регуляторне підтвердження може поширитися за межі статичної документації, підготовленої до впровадження, і включати поточний моніторинг ефективності, періодичні аудити, виявлення дрейфу моделі та контрольовані оновлення, продовжуючи при цьому спиратися на належну документацію відповідно до призначення системи та перевірку, засновану на оцінці ризиків.

У цьому контексті пояснюваність та більш широкі практики підтвердження, ймовірно, дедалі більше очікуватимуться у регульованих клінічних робочих процесах на основі ШІ, підтримуючи прозорість, аудиторність та цілеспрямовані пакети доказів для ухвалення рішень за допомогою машин [66]. Паралельно регуляторні моделі пісочниць використовують для уможливлення співпраці між регуляторами та розробниками в контрольованих умовах — наприклад, програма MHRA AI Airlock надає контрольоване середовище для тестування та вдосконалення ШІ як медичного виробу та для отримання практичних регуляторних знань до та паралельно з плануванням виходу на ринок [72].

До Індустрії 5.0: людиноцентрична еволюція

Реалізація потенціалу фармацевтичних операцій на основі ШІ вимагає поєднання автоматизації з людиноцентричним підходом,

що відповідає принципам Індустрії 5.0. Це передбачає переосмислення ролей таким чином, щоб цифрові інструменти розширювали людські можливості (такі як підтримання ухвалених рішень, розпізнавання закономірностей та автоматизацію робочих процесів), тоді як відповідальність, етичне судження та контекстна інтерпретація залишаються за людиною (human-in-the-loop) [64]. Стрімкі технологічні досягнення створюють нові робочі місця, що потребують нових навичок, водночас ліквідуючи існуючі. Ця динамічна природа ринку праці підкреслює необхідність безперервної адаптації фахівців [98].

Тому рекомендована гібридна навчальна програма, що систематично інтегрує предметні науки з компетентностями у сфері даних / ШІ, а не розглядає їх як факультативи. Ця рекомендація узгоджується з галузевими звітами, що фіксують зростаючий попит на можливості в науці про дані / аналітики даних у біофармацевтичній галузі [75–77]. Практично навчальна програма може бути операціоналізована у вигляді: (i) базової грамотності щодо даних і статистики для науковців, (ii) прикладних концепцій МН / ШІ з усвідомленням питань валідації та упередженості та (iii) міждисциплінарного проєктного навчання з використанням наборів даних, релевантних фармацевтичній галузі, для посилення співпраці між галузевими експертами та фахівцями з даних [99, 100].

Висновки

Цей огляд підтверджує, що вплив ШІ на відкриття, розроблення та виробництво лікарських засобів визначається не лише алгоритмічними досягненнями, а й здатністю екосистеми генерувати аудитовані докази та інтегрувати ШІ у робочі процеси на основі GxP. Головний розрив полягає у невідповідності між швидкістю цифрової ітерації та потужністю для реальної валіда-

ції та трансляції. Відповідно, переваги ШІ не будуть реалізовані, якщо прогностичні моделі функціонуватимуть ізольовано — без стандартизованих даних, чіткого провенансу та управління протягом усього життєвого циклу моделі. Тому найбільш реалістичний шлях впровадження — це архітектура замкнутого циклу (Lab-in-a-Loop), яка поєднує прогнозування, експериментальний дизайн, автоматизацію та зворотний зв'язок щодо результатів тестування, підкріплена пакетом підтверджень, що охоплює документацію, валідацію, моніторинг дрейфу та управління змінами. Важливо, що багато з цих чинників є нерівномірними за ступенем зрілості та перебувають у стадії активного розвитку, а їхнє впровадження варіюється залежно від варіанта використання та регуляторного контексту. Тим не менш траєкторія спрямована до більш надійного забезпечення протягом усього життєвого циклу та кращої інтеграції робочих процесів у міру вдосконалення доказових стандартів, інструментарію та практик управління. Зрештою, значуща продуктивність виникне тоді, коли ШІ почнуть використовувати для масштабованого направлення експериментів та операційних рішень, перетворюючи обчислювальну ефективність на відтворювані біологічні докази та терапевтичну користь. ■



Джерело: Herdiana Y. et al.
Artificial Intelligence as a
Disruptive Force in Pharmaceutical
Innovation.

PMC12994533.
PMID: 41853101.

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12994533/>