«Фармацевтична галузь», № 3 (108), вересень 2026

Майбутнє хроматографії: шлях до автономної лабораторії



Автори:

Jared Auclair,
https://www.chromatographyonline.com/authors/jared-auclair

Anurag S. Rathore
https://www.chromatographyonline.com/authors/anurag-s-rathore

Ключові тези

Зростання молекулярної складності біофармацевтичних препаратів робить неповною характеристику за допомогою лише одного аналітичного методу. Це посилює потребу в застосуванні робочих процесів на основі рідинної хроматографії — мас-спектрометрії (РХ-МС), здатних кількісно визначати численні критичні показники якості (CQA), водночас створюючи виклики для впровадження таких підходів у рутинний контроль якості.

Роботизоване дозування та переміщення рідин дає змогу автоматизувати пептидне картування для багатоатрибутного аналізу (MAM) у форматі 96-лункового планшета, підвищуючи відтворюваність пробопідготовки, покриття послідовності та кількісного визначення посттрансляційних модифікацій (PTM) із використанням компонентів, які можна відносно легко інтегрувати у лабораторну практику.

У системах із замкненим циклом на основі штучного інтелекту (ШІ) поєднано керування приладами, моделювання часу утримування та адаптивний вибір експериментів. Багатокритеріальна баєсівська оптимізація уможливлює оптимізування методів високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) без участі оператора приблизно за 13 експериментів.

Цифрові двійники та моделі прогнозування часу утримування дають змогу ухвалювати рішення щодо процесу в режимі реального часу та перенесення аналітичних методик, зокрема прогнозування часу утримування на різних колонках і інтеграцію ВЕРХ із технологією аналітичного контролю процесу (PAT) для керування безперервним виробництвом.

Впровадження в умовах регульованого виробництва залежить від якості даних, інтероперабельності та прозорості моделей, що підвищує роль фахівця з аналітики у визначенні цільових функцій, оцінюванні механістичної обґрунтованості моделей та подоланні прогалин у знаннях щодо застосування ШІ.



Розроблення хроматографічних методик завжди займало значну й стабільну частку аналітичного навантаження, і масштаб цього завдання продовжує зростати. Типовий процес розроблення методики оберненофазової рідинної хроматографії передбачає систематичне дослідження хімічного складу нерухомої фази, складу рухомої фази, профілю градієнта, температури колонки, швидкості потоку та pH — багатовимірного простору параметрів, який неможливо належним чином охарактеризувати в одному експерименті. Саме лише скринінгове дослідження колонок залишається стандартним, ресурсомістким етапом більшості робочих процесів [1], а в галузі хімії, виробництва та контролю (CMC) лікарських засобів один і той самий проєкт може потребувати використання кількох методик для різних лабораторій і приладів із частим перенесенням методик у міру розвитку процесу розроблення та його просування [2].

Це навантаження ще більше зростає під час виробництва складних біотерапевтичних препаратів: моноклональні антитіла (mAb), кон'югати антитіло — лікарський засіб, мультиспецифічні антитіла, а також засоби для клітинної та генної терапії мають гетерогенні структури з високою молекулярною масою та десятками критичних показників якості, які неможливо повністю охарактеризувати за допомогою одного аналітичного методу [3, 4]. Багатоатрибутний метод (MAM) — робочий процес на основі рідинної хроматографії — мас-спектрометрії (РХ-МС) для одночасного кількісного визначення численних показників якості продукту — є показовим прикладом цієї суперечності: він забезпечує значно більшу інформативність і переваги за чутливістю порівняно з традиційними методами на основі ультрафіолетового (УФ) детектування [5], але генерує багатовимірні набори даних, які потребують експертної інтерпретації, а складний процес пробопідготовки обмежує його застосування як рутинного методу контролю якості (QC) під час випуску серії [6].

Ці взаємопов'язані фактори — багатовимірні простори параметрів, зростання обсягів даних і дедалі більша молекулярна складність — створюють умови для появи автономних та керованих ШІ хроматографічних систем. Перші підходи машинного навчання (ML) до прогнозування часу утримування продемонстрували потенціал моделей на основі даних для зменшення експериментального навантаження під час розроблення

методик [7]. В наступних розділах розглянуто, як ці основи трансформувалися у ширші зміни аналітичної практики.

Роботизація, ШІ та замкнений цикл розроблення методик

Найбільш доступною початковою точкою для автоматизації стала пробопідготовка. Створено повністю автоматизовану процедуру пептидного картування в межах MAM із застосуванням високопродуктивної роботизованої системи для дозування та переміщення рідин, здатної обробляти до 96 зразків і забезпечувати відтворюваність, зіставну з такою за використання ручної процедури, за показниками: покриття послідовності, повнота розщеплення та кількісне визначення посттрансляційних модифікацій (PTM). Водночас виробники використовують лише доступні на ринку компоненти, що спрощує процес упровадження [8].

Роботизована пробопідготовка усуває одне з основних джерел міжлабораторної варіабельності, але не змінює саму логіку розроблення методики. Така зміна стала можливою завдяки застосуванню ШІ безпосередньо для планування експериментів. Платформа AutoLC, створена в University of Amsterdam, працює за принципом повністю замкненого циклу: алгоритм із відкритим кодом безпосередньо взаємодіє з приладом для рідинної хроматографії, виконує пошукові експерименти, будує механістичну модель утримування, комп'ютерно моделює хроматограми та обирає наступний експеримент без втручання аналітика [9].

Після розширення до комплексного двовимірного розділення методом LC×LC–MS та застосування до складного гідролізату моноклонального антитіла алгоритм ітеративно покращував розділення протягом невеликої кількості експериментальних циклів [10], демонструючи, що комп'ютерно керована оптимізація є практично реалізованою навіть у багатовимірних просторах параметрів біофармацевтичного аналізу.

Основою багатьох найефективніших систем із замкненим циклом є баєсівська оптимізація — клас адаптивних алгоритмів, в яких використовують сурогатну модель, побудовану на основі гаусівського процесу для визначення найбільш інформативного наступного експерименту. Багатокритеріальний байсівський підхід дає змогу одночасно оптимізувати роздільну здатність, кількість піків і тривалість методики, причому критерії прийнятності можна змінювати без повторного запуску процесу пошуку [11].

На повністю безоператорній платформі оптимальні умови BEPX були досягнуті за 13 експериментів — це лише частина кількості експериментів, необхідних для традиційного планування експериментів (DoE), або підходів, заснованих на лінійній залежності сили розчинника [12].

У виробничих умовах інтеграція онлайнової рідинної хроматографії дає змогу поширити цю логіку на керування процесом у режимі реального часу: для різних типів біотерапевтичних препаратів тривалість циклу відбору проб становила 1,30–2,35 хв, що дає підстави використовувати систему як повноцінну технологію аналітичного контролю процесу (PAT) [13], тоді як моделі глибокого навчання з можливістю пояснення довели здатність надійно контролювати стадію захоплення за допомогою Protein A за реалістичних умов забруднення датчиків із результатами, які можна інтерпретувати та які відповідають вимогам до розуміння процесу [14].

Баєсівську оптимізацію також застосовували для замкненого циклу вдосконалення параметрів афінної хроматографії аденоасоційованого вірусу (AAV), підвищуючи вихід і чистоту для клінічно значущих серотипів AAV2, AAV5 та AAV9 у межах простору проєктних параметрів, узгодженого з концепцією QbD [15].

На рівні архітектури експерименту описано платформу на основі великої мовної моделі (LLM), яка інтегрує пошук літератури, логіку скринінгу нерухомих фаз, планування експериментів (DoE) та оптимізацію параметрів у межах єдиного діалогового робочого процесу [16]. Це якісно інший формат залучення ШІ: система визначає, яку структуру експерименту обрати, а не оптимізує параметри вже обраної експериментальної схеми.

Цифрові двійники та самооптимізувальна хроматографія

Цифрові двійники — динамічні обчислювальні моделі, які відтворюють фізичну систему, оновлюються в режимі реального часу та можуть прогнозувати її характеристики за умов, які ще не досліджували. Ці моделі починають змінювати підходи до організації розроблення хроматографічних процесів. Продемонстровано, що гібридний цифровий двійник типу білої скриньки для очищення моноклональних антитіл, в якому поєднано високопродуктивний скринінг 29 сорбентів із механістичним моделюванням, допома-

гає зменшити експериментальне навантаження на ранніх етапах розроблення та водночас сформувати розуміння процесу, необхідне для застосування концепції Quality by Design (QbD) [17].

У безперервному виробництві, де рішення щодо об'єднання фракцій необхідно ухвалювати за таких часових інтервалів, які унеможливлюють проведення офлайнового аналізу, було впроваджено застосування цифрового двійника безперервної системи для подальшого очищення, інтегрованого з інструментом технології аналітичного контролю процесу на основі онлайнової високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ — PAT). За умови оновлення станів моделі в режимі реального часу на основі даних щодо варіантів заряду прогнозована моделлю чистота становила 99,1% порівняно з експериментально визначеним значенням 99,3% [18].

Для розроблення аналітичних методик кількісні співвідношення «структура — утримування», навчені на основі молекулярних дескрипторів, тепер дають змогу прогнозувати час утримування за різних хроматографічних умов ще до проведення першого експерименту. Моделі випадкового лісу, побудовані на основі структури молекул, прогнозують час утримування із медіанною похибкою менше як 4% і їх можна використовувати для попереднього вибору умов in silico без додаткового скринінгу [19].

Водночас за допомогою узагальнювальної моделі, що враховує фізико-хімічні характеристики нерухомих фаз, можна переносити прогнозування часу утримування на 20 поширених обернено-фазових колонок без попередніх даних для цільової колонки. Це безпосередньо вирішує проблему перенесення та зіставлення методик у середовищах СМС у фармацевтичній галузі [2].

Такі основи були розвинені далі завдяки фізично обґрунтованій системі in silico для розроблення методик ВЕРХ, яка поєднує кількісні співвідношення «структура — властивість», лінійні співвідношення «розчинність — енергія» та теорію лінійної залежності сили розчинника, не потребуючи експериментальних даних для формування прогнозів [20].

Окрім прогнозування, за допомогою ML уже можна автоматизувати пошук причин відхилень і прогнозувати технічне обслуговування. Гібридні моделі, в яких поєднано метод часткових найменших квадратів зі штучними нейронними мережами, здатні виявляти незначні зміни якості набивки колонок ще до того, як вони призведуть до виникнення відхилень показників якості продукції [21].

Крім того, обґрунтовано застосування ШІ та ML для постійної верифікації процесу (CPV) під час катіонообмінної хроматографії. Для підтримання стабільного складу варіантів заряду між виробничими серіями використовували програмні датчики та глибокі нейронні мережі [22].

Міжнародний консорціум за участю кількох компаній опублікував узгоджені рекомендації щодо застосування ШІ для CPV, які охоплюють вибір алгоритмів, вимоги до якості даних і прозорості моделей. Це свідчить про те, що автономні можливості хроматографічних систем переходять від дослідницьких демонстрацій до структурованих систем забезпечення якості комерційного виробництва [23].

Логічним результатом цих розробок є система безперервного навчання, яка вдосконалює власні характеристики після кожного аналітичного запуску. Таким переходом уже послуговуються в комерційних моделях ML для деконволюції піків, які оновлюють у міру надходження нових даних [24], а також у дослідженнях у галузі керування процесами на основі навчання з підкріпленням, де межа між розробленням методики та автономним керуванням виробництвом починає зникати [25].

Роль фахівця з аналітики, яка змінюється

Описані вище можливості не автоматизують наукове судження — вони автоматизують виконання завдань, параметри яких уже вибрано на основі наукового судження. Баєсівські алгоритми не визначають, яким має бути якісне розділення; вони здійснюють пошук умов, що відповідають таким, заданим фахівцем. Роботизовані системи не вибирають, які показники якості необхідно контролювати; вони дотримуються протоколів, що відображають попередні рішення щодо аналітичної стратегії. Цифрові двійники не встановлюють, які знання про процес мають бути сформовані; вони моделюють результати в межах простору проєктних параметрів, визначеного інженерами та науковцями.

Аналітичні платформи нового покоління потребуватимуть скорочення обсягу автономних досліджень, нового акценту на онлайновому моніторингу, багатопараметричній характеристиці та широкому застосуванні сучасних методів аналізу даних — не з метою заміни експертних знань фахівців з аналітики, а для переосмислен-

ня того, де саме ці знання потрібно застосовувати [26].

Роль фахівця з аналітики в лабораторії, доповненій ШІ, частково полягає в критичному аналізі результатів роботи моделей: перевірці того, чи відповідають виявлені залежності очікуванням, сформованим на основі фундаментальних принципів, та оцінюванні надійності результатів за умов, які можуть виходити за межі розподілу даних, використаних для навчання [14].

Це потребує глибоких предметних знань у галузі теорії хроматографії, поведінки молекул і контексту процесу, а не здатності виконувати фізичні операції, які система вже взяла на себе. Успішне впровадження ШІ та ML у біофармацевтичному виробництві потребує роботи міждисциплінарних команд, що поєднують предметну експертизу зі знаннями в галузі аналізу даних та розроблення програмного забезпечення; відсутність такої інтеграції сама по собі є джерелом ризику під час упровадження [27].

Автономні лабораторії в галузях матеріалознавства та хімії демонструють, що експертні знання людини залишаються необхідними для спрямування пошуку до науково значущих цілей, причому найефективніші конфігурації передбачають участь людини у визначенні стратегічних напрямів на ключових етапах ухвалення рішень [28].

Цифрова грамотність у сфері ШІ — здатність критично оцінювати та інтерпретувати результати, згенеровані ШІ, без обов'язкової необхідності самостійно створювати такі системи з нуля — стає професійною необхідністю. Водночас розрив між дедалі ширшим застосуванням ШІ в аналітичній хімії та здатністю науковців критично взаємодіяти із цими технологіями є значним кадровим викликом, на який навчальні програми поки що не дають остаточної відповіді [29].

Проблему ускладнює і якість даних: стійкість моделей не може перевищувати надійність даних, на яких вони навчаються, а хроматографічні набори даних, накопичені за різних умов, характеризуються неоднорідністю, яка може знижувати здатність моделей до узагальнення [30].

Лабораторія майбутнього, у якій платформи, спочатку створені з урахуванням можливостей ШІ, роблять ML доступним для науковців, що не є фахівцями з аналізу даних, а персонал має справжню цифрову грамотність [31], — це лабораторія, де цінність наукового судження не зменшилася, а, навпаки, зросла.

Хроматографічні системи, розглянуті в цій статті, стають дедалі більш автономними. Фахівці, які їх проєктують, упроваджують та інтерпретують отримані результати, набувають дедалі більшої цінності. Саме таке поєднання і визначає, якою насправді є автономна аналітична лабораторія.

Висновки

Хроматографія завжди розвивалася завдяки взаємодії можливостей приладового оснащення та наукового розуміння. Поява автономних хроматографічних систем не порушує цю закономірність, а продовжує її.

Роботизована пробопідготовка, розроблення експериментів під керуванням ШІ, баєсівська оптимізація із замкненим циклом, цифрові двійники і платформи PX-MC із безперервним навчанням не замінюють внесок фахівця з аналітики, а змінюють місце його застосування: від лабораторного столу — до цільової функції, від приладу — до моделі, від хроматограми — до інтерпретації того, що алгоритм поки що не здатен побачити.

Існуючі виклики, такі як якість даних, інтероперабельність, прозорість алгоритмів і готовність регульованого середовища до впровадження адаптивних аналітичних систем, є реальними. Проте це виклики впровадження та управління, а не фундаментальної здійсненності. Наукові й технологічні основи вже сформовані.

Тепер потрібне покоління фахівців з аналітики, які так само вільно володіють мовою ML і знають стратегії планування експериментів, як і мову механізмів утримування та валідації методик. Це фахівці, які розуміють, що контроль автономного робочого процесу сам по собі є формою наукової практики, яка потребує професійного судження, механістичного розуміння та критичного аналізу результатів, що жоден алгоритм не здатен повністю оцінити самостійно.

Автономна аналітична лабораторія — це не майбутній стан, якого потрібно очікувати. Це реальність, що формується вже сьогодні — лабораторія за лабораторією, робочий процес за робочим процесом, один замкнений цикл за іншим. ◘

Джерело:

https://www.chromatographyonline.com/view/future-chromatography-autonomous-laboratory