



От молекулы до препарата: ИИ в фарме

Материал подготовлен **Дорофеевым Владимиром Львовичем**, доктором фармацевтических наук, профессором, членом консультативной группы по научно-технологическому развитию, и. о. генерального директора ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»

Единая технологическая платформа разработки лекарственных средств

Разработка оригинальных лекарственных препаратов выступает отражением больших вызовов, то есть проблем, которые не могут быть решены исключительно за счет увеличения объема используемых ресурсов. Данный процесс сопряжен с существенными инвестициями и временными затратами, а также рисками недостижения параметров качества, эффективности и безопасности. Стоимость разработки оригинального продукта на мировой арене неуклонно растет, а вероятность его вывода на рынок не превышает сотых долей процента.

В связи с этим на первый план выходит выстраивание единой технологической платформы разработки лекарственных средств, характеризующейся стыковкой наук о жизни с математикой, физикой, информатикой и технологиями искусственного интеллекта (ИИ).

Аналитический обзор Инфраструктурного центра НТИ «Хелснет» об использовании ИИ в фармакологии и разработке лекарственных средств отражает экспоненциальный рост ИИ-технологий и, возможно, формирование нового технологического уклада как в целом в истории развития человечества, так и в рассматриваемой области.

В обзоре хорошо прослеживается верная мысль о неразрывности всех этапов разработки, клинических исследований и вывода лекарственного препарата на рынок. Действительно, вопрос о лекарственном средстве как о коммерческом продукте в гражданском обороте, поступающем в розницу и в клинику, довольно часто ускользает от исследователя, решающего конкретную экспериментальную задачу.

Применение ИИ-технологий должно учитывать формирование на этапе разработки лекарственного препарата базовой триады: качество, эффективность и безопасность. Эти три элемента составляют единое пространство требований. Связывание с мишенью, фармакодинамика, токсикология, фармакокинетика, параметры качества (идентификация, чистота, количественное определение) и производства, стабильность субстанции и препарата сводятся в единый профиль кандидата.

Ключевыми требованиями к разработчику становятся качество данных, валидация моделей и процессов, регуляторная зрелость.

В связи с этим авторы обзора верно отмечают недостаток подготовки высококвалифицированных кадров, готовых к применению современных методов исследований, понимающих единство трека разработки через призму нормативной правовой базы надлежащих практик (GxP).

Dura lex... или предсказать структуру ≠ предсказать действие

Важными аспектами обзора выступают анализ регуляторных требований в сфере ИИ и подготовленные в связи с этим предложения в части российского правового поля.

Положительно оценивая данный материал, не думаю, что разработка национальных ГОСТов будет способствовать решению вопроса, поскольку обращение лекарственных средств не подпадает под действие Федерального закона «О техническом регулировании».

В связи с этим необходимо двигаться в канве текущего правового поля — в рамках пакета Евразийского экономического союза, регулирующего обращение лекарственных средств. В национальном сегменте рассматриваемые вопросы следовало бы решать в рамках федеральных законов «Об обращении лекарственных средств» и «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

В качестве базиса может выступить более или менее рамочный документ. Хорошим аналогом является рассмотренный в обзоре аналитический доклад (reflection paper) Европейского агентства по лекарственным средствам (ЕМА) по применению ИИ на протяжении жизненного цикла лекарственного препарата. В дальнейшем, по мере развития технологий ИИ, соответствующие положения законодательства будут носить все менее и менее декларативный характер.

В обзоре отмечается, что конечный ответ остается за экспериментальными методами *in vitro* и *in vivo*. Это очень верно, по крайней мере в 2026 году. Даже если мы сообщили модели ИИ, как устроена мишень, она может только предполагать, как должна быть устроена молекула. Кроме того, несмотря на предсказание фармакодинамики и фармакокинетики, модель дает прогноз, но не однозначный ответ на вопрос о том, как вещество поведет себя в организме с учетом огромного разнообразия его структур и процессов.

В связи с этим, нисколько не ставя под сомнение необходимость применения математического моделирования и ИИ в разработке лекарственных средств, полагаю, что в настоящее время нормативные правовые акты в отношении ИИ должны исходить из того, что итоговое заключение о качестве, эффективности и безопасности лекарственных препаратов должен делать человек на основании результатов исследований, предусмотренных современными требованиями в отношении всех этапов разработки.

Если же мы хотим, чтобы ИИ брал на себя принятие хотя бы промежуточных решений, то в обзоре имеется верная отсылка на необходимость применения «объяснимого ИИ». Вместе с тем объяснимость его решений — вопрос дискуссионный.

Валидация, валидация и еще раз валидация

В обзоре верно отмечена критичность воспроизводимости экспериментальных данных, выступающих «топливом» в обучении, валидации и последующем применении ИИ. Действительно, биологические системы характеризуются высокой вариабельностью.

Кроме того, разнообразие протоколов исследований, применение невалидированных с использованием препарата сравнения доклинических моделей, и, как результат, — несопоставимость данных, полученных разными группами ученых, не только ограничивают использование таких данных в ИИ-системах, но и ставят вопрос о транслируемости результатов доклинических моделей в клиническую практику. Хорошо известен факт, что результаты биологических исследований, опубликованные в уважаемых журналах, далеко не всегда удается воспроизвести.

Бонусы уже есть

В обзоре прослеживается текущий статус математического моделирования и ИИ как инструментов ранних этапов разработки: валидация биомиметиков, подбор и оптимизация молекул-кандидатов, предсказание их фармакодинамики, параметров проницаемости через биологические мембраны и гематоэнцефалический барьер, прогнозирование метаболизма и экскреции, токсикологии, разработка состава и технологии лекарственного препарата. Мы в своей работе активно этим пользуемся. Действительно, *in silico* и, к слову сказать, *in vitro* исследования на ранних этапах позволяют сузить спектр поиска лидерных молекул, спланировать и провести разработку лекарственных средств с учетом международных принципов 3R (замена, улучшение и сокращение — *replacement, refinement, reduction*) в отношении качественных и количественных параметров эксперимента с лабораторными животными.

О доткомах и не только

В части конструктивной критики отмечу следующее.

Достоинством обзора выступает его построение на материалах из авторитетных источников и экспертных мнениях. Приложение с проектом рамочного соглашения и глоссарием придает работе практическую ценность и может служить основой для дальнейшей отраслевой дискуссии.

Вместе с тем в обзоре в ряде случаев страдает семантика текста. Кроме

того, несмотря на хорошее и последовательное структурирование материала в целом, информация внутри разделов не всегда систематизирована и изобилует повторами. Встречаются неудачные примеры транслитерации (например, «белковые терапевтики»). В связи с этим позволю себе осторожно предположить, что часть материала подготовлена с применением автоматизированного перевода и ИИ-технологий.

Авторы обзора по большей части делают акцент на аспектах экспериментальной и клинической фармакологии, один раз упоминая роль ИИ в оптимизации процессов производства лекарственных препаратов. Вместе с тем вопросы математического моделирования уже прочно закрепились в сфере разработки состава и технологии лекарственных препаратов, стандартизации, контроля качества и обеспечения качества лекарственных средств. Цифровые двойники технологических линий, машинное зрение в контроле лекарственных форм и предиктивное обслуживание оборудования включают в заводские бюджеты. ИИ активно входит в эту сферу, формирующую не абстрактную молекулу, а тот самый коммерческий продукт с современными параметрами качества, эффективности и безопасности.

В обзоре верно отмечается принятие в 2026 году документа ICH M15 о применении компьютерного моделирования в разработке лекарственных средств. Однако требует уточнения информация о гармонизации к 2023 году 10 методических руководств ICH по ИИ. В явном виде такие данные на сайте ICH в разделах QSEM найти не удалось.

Авторы ошибочно рассматривают проект документа IMDRF N93 в контексте разработки лекарственных средств. Данный проект относится к сфере обращения медицинских изделий. Но факт применения ИИ в указанной сфере интересен и ожидаем.

Обзор отражает значимость технологий математического моделирования и ИИ-технологий, ставших стандартом де-факто в части поиска новых малых молекул, а также усиливающих с каждым годом свое влияние в сфере разработки лекарственных средств на основе белков и нуклеиновых кислот. От себя добавлю, что, по данным IFPMA (регулярная публикация «Facts and Figures»), в 2023 году клинические исследования проходили в отношении 67 лекарственных препаратов, действующие вещества которых разрабатывались с применением ИИ (против 1 препарата в 2015 году). Этот тренд нельзя не принимать во внимание.

Растет число организаций, вовлеченных в данные процессы в качестве поставщиков указанных ИИ-решений. Расширяется как самостоятельное применение разработчиками и фармацевтической индустрией таких решений, так и кооперация с сектором IT. Дефицит оперативной памяти и твердотельных накопителей на мировой арене выступает отражением в том числе и данных процессов.

При этом вопрос не просто в модном решении. Необходимо грамотно

интегрировать IT-инструменты в процесс разработки в целях достижения параметров качества, эффективности и безопасности лекарственных средств в возможно короткие сроки и за разумные бюджеты. И не будем забывать о крахе доткомов четверть века назад в связи с непониманием инвесторами того факта, что IT выступает дорогим инструментом только в сопряжении с реальными бизнес-процессами.