

УДК 338.24

Гречушкина Н.В., Тихонова О.В.

ЦИФРОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В РАЗРАБОТКЕ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Рязанский государственный медицинский университет

имени академика И.П. Павлова, г. Рязань

В статье рассмотрены актуальные направления развития фармтрасли в контексте применения цифровых технологий для разработки лекарственных средств. Рассмотрены возможности использования технологий искусственного интеллекта, аддитивной печати и квантовых вычислений.

Ключевые слова: медицина, цифровые технологии, драг дизайн, 3D-печать лекарств, квантовые вычисления, адресная доставка лекарств, искусственный интеллект.

Согласно данным аналитиков, средние расходы на выпуск нового лекарственного препарата на рынок значительно увеличились за последние 20 лет с \$802 млн. до \$2,5 млрд. [8]. В этих условиях поиск путей повышения эффективности исследований и разработки новых лекарственных средств привлекают исследовательский интерес ученых и фармкомпаний. К распространенным факторам снижения отдачи от инвестиций в разработку относятся увеличение средних сроков реализации проектов, сложность клинических испытаний и частота неудач на поздних стадиях клинических испытаний. Использование современных цифровых технологий позволяет снизить негативный эффект указанных факторов и потому анализ возможностей и перспектив их применения в фармацевтической отрасли является актуальной задачей.

Цель работы

Цель данного обзора заключается в систематизации и обобщении информации о применении цифровых технологий при разработке новых лекарственных средств.

Материал и методы

Материалами исследования являются научные публикации из рецензируемых изданий, содержащие актуальные и релевантные сведения по теме исследования и отобранные с помощью поисковых систем по вышеуказанным ключевым словам. В работе использованы логико-теоретические методы исследования: анализ, сравнение, группировка.

Результаты и обсуждение

Процесс разработки новых лекарственных средств является сложным, долгим и ресурсоёмким, поэтому использование цифровых технологий для повышения его эффективности определяет одним из векторов развития фармтрасли [2]. В работе Никульникова Н.В. и Измайлова А.М. [2] проведен анализ влияния цифровизации как мегатренда на фармтрасль с фокусом на объективные проблемы и барьеры, которые возникают или возникнут в будущем при широком внедрении цифровых технологий в разработку лекарственных средств на всех этапах этого процесса. Ряд проанализированных публикаций рассматривают применение конкретной группы сквозных технологий в

фармотрасли: драг-дизайн [3, 10], аддитивные технологии [7, 9], квантовые технологии [5, 6] и др. [2, 8].

В общем виде разработку лекарственных средств можно представить последовательностью 8 этапов, на каждом из которых возможно применение тех или иных цифровых технологий: 1 – выбор цели; 2 – поиск / синтез и изучение химических соединений с учетом цели, определяющей такие параметры, как малый молекулярный вес, наличие или отсутствие определенных заряженных групп и другие факторы; 3 – скрининг или поиск лигандов – молекул, которые полностью соответствуют целевому белку; 4 – оптимизация отобранных соединений (изменение химического состава макромолекул с целью синтеза новых полимерных соединений путем удаления или добавления химических групп) с последующим скринингом для оценки изменений в активности и способности связывания с целевыми мишениями; 5 – тестирование безопасности и эффективности полученных потенциальных лекарств в лабораторных условиях, испытания на животных; 6 – и клинические исследования (1 – тестирование переносимости, 2 – тестирование дозы, переносимости и эффективности, 3 – тестирование переносимости и эффективности, сравнение); 7 – регистрация ЛС; 8 – производство и вывод на рынок нового ЛС [2]. На каждом из этих этапов возможно применение цифровых технологий для повышения его эффективности.

Анализ литературы [1-3, 10] показал, что технологии искусственного интеллекта и ИТ-решения на их основе применяются при разработке новых лекарственных средств в трех основных направлениях: (1) для драг-дизайна, (2) для планирования проведения клинических испытаний новых препаратов, (3) для разработки стратегии вывода препарата на рынок.

Одной из основных задач на раннем этапе разработки лекарств является снижение процента неудачных результатов исследований на последующих этапах. Необходимо более точно предсказывать, какие вещества окажутся токсичными или неэффективными, а какие подойдут для создания лекарств. Использование технологий искусственного интеллекта при разработке новых лекарственных средств позволяет повысить эффективность исследований за счет анализа больших объемов биохимических данных для более быстрого прогнозирования перспективных комбинаций соединений. Системы на основе искусственного интеллекта позволяют распознавать и устанавливать закономерности в больших массивах данных, создавать прогностические модели и применяются в фармотрасли. На применении искусственного интеллекта для обработки больших данных основан драг дизайн (англ. drug design) – разработка, изучение и совершенствование лекарственных средств, терапевтически значимых веществ и связанных с ними биологически активных молекул с помощью технологий вычислительной химии, биоинформатики, цифрового моделирования и

алгоритмических методов проектирования. Драг дизайн основан на итерационном конструировании активной молекулы с устойчивой структурой и с заданными свойствами, включающем комбинирование переборных методов поиска и эволюционных алгоритмов [3]. Методы машинного обучения используют при решении таких задач, как «предсказание молекулярных свойств потенциальной молекулы лекарства, формы какого-либо белка, активности взаимодействия между веществами» и др. [1, с.44].

Другим направлением применения систем на основе искусственного интеллекта является анализ больших данных при планировании клинических испытаний лекарственных средств [4]. Достижения цифровой эпидемиологии по применению систем сбора и анализа данных на основе искусственного интеллекта позволяют получить необходимую информацию для выбора мест проведения исследований с наиболее благоприятными эпидемиологическими характеристиками в пиковые месяцы активности. Это повышает вероятность привлечения необходимого числа пациентов к участию в клинических испытаниях в течение прогнозируемого периода исследования, что особенно актуально при испытании лекарств для лечения сезонных заболеваний. Использование систем искусственного интеллекта позволяет также обрабатывать большие объемы записей о пациентах в контексте условий клинических испытаний, чтобы сократить сроки отбора и регистрации потенциальных участников исследования.

Аддитивные технологии применяются не для разработки, а для производства лекарств малыми партиями от одной до нескольких доз препарата – для печати «по требованию» [9]. Печать лекарств с использованием фаббер-технологии позволяет решить следующие задачи:

- повысить фармакологические свойства препаратов за счет печати таблеток с одинаковой дозировкой, но разной формой, которая влияет на особенности дезинтеграции таблетки и скорость растворения или высвобождения лекарственного средства;
- обеспечить персонализированный подход к обеспечению пациентов лекарственными средствами, за счет точного дозирования препарата с учетом массы тела и особенностей метаболизма пациента;
- обеспечить изготовление лекарств по требованию в условиях ограниченного времени и ресурсов, таких как стихийные бедствия, военные операции, отделения неотложной помощи, операционные и отделения интенсивной терапии;
- обеспечить изготовление по требованию и «на месте» лекарств с низкой стабильностью, которые непригодны для длительного хранения.

Облачные вычисления создают технологическую основу для хранения данных на всех этапах разработки лекарственных средств и обеспечения других информационных процессов. Однако, клинические испытания нуждаются в серьезной защите данных, обеспечить которую

позволяет использование технологий распределенного реестра. Например, применение технологии блокчейн для обеспечения конфиденциальности и целостности такой информации, как согласия пациентов, результаты тестирования, клинические карты и др. уже получило применение в фармотрасли [3].

Интернет вещей используется при построении умных лабораторных пространств, в которых автоматизированы процессы лабораторных исследований, а также для автоматизации предприятий фармацевтической промышленности. Соответственно, медицинские приборно-компьютерные системы (в первом случае) и промышленные и складские роботы (во втором случае) выступают неотъемлемым компонентом таких систем.

Среди перспективных направлений развития фармотрасли выделяют использование квантовых технологий: применение высокопроизводительных вычислений для разработки лекарственных средств, а квантовых коммуникаций – для адресной доставки лекарств [5, 6]. В настоящее время эти технологии находятся на этапе разработки, а их трансфер из лабораторий на производство ещё не состоялся. Тем не менее, следует отметить, что применение высокопроизводительных вычислений для анализа и моделирования сложных химических и терапевтически значимых молекул и соединений позволит сократить время, необходимое на разработку лекарственных средств не только по сравнению с традиционными методами, но и по сравнению с технологиями драг-дизайна, то есть. Использование возможностей квантовых вычислений также позволит повысить точность планирования, прогнозирования и анализа терапевтических свойств разрабатываемых лекарственных средств и их потенциальных побочных эффектов на ранних этапах тестирования и испытаний. Другим направлением является применение квантовых коммуникаций для адресной доставки лекарств к определенной клетке или ткани в организме человека для повышения точности и эффективности лечения, снижения спектра и силы негативного побочного действия лекарственных средств на организм. Наконец, квантовые коммуникации и постквантовые криптографические алгоритмы позволяют обеспечить комплексную защиту медицинских данных на различных уровнях информационных систем и обеспечить конфиденциальность и целостность данных не только для защиты интеллектуальной собственности и результатов исследований, но и на этапе клинических испытаний.

Результаты проведенного анализа литературы приведены в таблице 1.

Таблица 1**Применение цифровых технологий при разработке лекарственных средств**

Применяемые технологии	Этапы цикла разработки лекарственных средств							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Искусственный интеллект								
Блокчейн								
Аддитивные технологии								
Квантовые технологии								
Облачные технологии								
Робототехника								
Интернет вещей								
Большие данные								

Заключение и выводы

Цифровизация фармацевтической отрасли включает в себя широкий спектр направлений от разработки новых лекарств до адресной доставки медикаментов пациентам. Сквозные технологии и ИТ-решения на их основе позволяют повышать эффективность исследований, производственных и бизнес-процессов в фармацевтической отрасли. Рассмотренные в данной статье возможности применения цифровых технологий при производстве лекарственных средств включают в себя ИТ-решения на основе фаббер-технологий, искусственного интеллекта, блокчайна и квантовых технологий и охватывают все этапы разработки новых лекарств от поиска терапевтически значимых веществ до проведения клинических испытаний. Как показал анализ научной литературы, наиболее перспективно применение цифровых технологий на этапах лабораторных и клинических исследований. Применение цифровых технологий на этапе регистрации лекарственных средств не зафиксировано. Наиболее широкое внедрение при разработке лекарственных средств показывают технологии искусственного интеллекта, включая машинное обучение, технологии облачных вычислений и больших данных. В перспективе квантовые технологии смогут составить конкуренцию искусственному интеллекту, обеспечив поддержку тех же этапов цикла разработки лекарственных средств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Колгина Н.Ю. Обзор тенденций развития технологий искусственного интеллекта в фармакологии / Н. Ю. Колгина, Н. А. Шатохина, И. И. Лопина, И. С. Сивас // Наука XXI века: вызовы, становление, развитие : Сборник V Международной научно-практической конференции, Петрозаводск, 30 августа 2022 года. – Петрозаводск: Международный центр научного партнерства «Новая Наука» (ИП Ивановская И.И.), 2022. – С. 39-48.

2. Никульников Н.В., Измайлов А.М. Влияние цифровых технологий на развитие фармацевтической промышленности // Креативная экономика. – 2022. – Том 16. – № 11. – С. 4391-4408.
3. Тихонова, О.В. Тренды развития цифровых технологий в медицине / О. В. Тихонова, Т. Г. Авачева, Н. В. Гречушкина // Медицинская техника. – 2022. – № 2(332). – С. 43-47.
4. Fogel D.B. Factors associated with clinical trials that fail and opportunities for improving the likelihood of success: A review / D.B. Fogel // Contemporary Clinical Trials Communications. – 2018. – Vol. 11. – P. 156-164.
5. Gircha, A.I. Hybrid Quantum-Classical Machine Learning for Generative Chemistry and Drug Design / A.I. Gircha, A.S. Boev, K. Avchaciov, P.O. Fedichev [et al.] // Scientific Reports. – 2023. – Vol. 13. – Article 8250.
6. Hassanzadeh, P. Towards the Quantum-Enabled Technologies for Development of Drugs or Delivery Systems / P. Hassanzadeh // Journal of Controlled Release. – 2020. – Vol. 324. – P. 260-279.
7. Mancilla-de-la-Cruz J. The Next Pharmaceutical Path: Determining Technology Evolution in Drug Delivery Products Fabricated with Additive Manufacturing / J. Mancilla-de-la-Cruz, M. Rodriguez Salvador, L. Ruiz-Cantu // Foresight and STI Governance. 2020. Vol. 14. No 3. Pp. 55–70.
8. Smith Z. Protocol Design Variables Highly Correlated with, and Predictive of, Clinical Trial Performance. / Z. Smith, R. Bilke, S. Pretorius, K. Getz // Therapeutic Innovation & Regulatory Science. – 2022. – Vol. 56. – P. 333-345.
9. Vijayaventaraman S. 3D Printing and 3D Bioprinting in Pediatrics / S. Vijayaventaraman, J.Y. H. Fuh, W. F. Lu // Bioengineering (Basel). – 2017. – Vol. 4(3). – Article 63.
10. Zhang Yu. Application of Computational Biology and Artificial Intelligence in Drug Design / Yue Zh., Mengqi L., Peng W., Song W., Tzong-Yi L., Chen B. // International Journal of Molecular Sciences. – 2022. – Viol. 23. – Issue 21. – Article 13568. – DOI: 10.3390/ijms232113568