



نقش هوش مصنوعی در

فرمولاسیون دارویی

دکتر مجتبی سرکندی

مقاله حاضر خلاصه سخنرانی دکتر سرکندی با همین عنوان در چهل و هفتمین همایش ملی روز داروسازی ایران در ۶ شهریور امسال می‌باشد.

سردبیر

مقدمه

این فرآیند شامل مراحل متعددی همچون شناسایی اهداف دارویی، طراحی مولکول‌های کاندید، ارزیابی سمیت و کارایی، تولید در مقیاس آزمایشگاهی و صنعتی و در نهایت، آزمایش‌های بالینی است. هر یک از این مراحل با پیچیدگی‌های علمی و عملیاتی فراوانی همراه بوده و خطر بالای شکست را نیز در پی دارد (۲).

صنعت داروسازی یکی از پرهزینه‌ترین و زمان‌برترین حوزه‌های تحقیق و توسعه در جهان محسوب می‌شود. بر اساس برآوردهای جهانی، فرآیند کشف و توسعه یک داروی جدید به‌طور متوسط بین ۱۲ تا ۱۵ سال به طول می‌انجامد و هزینه‌ای بالغ بر ۲/۶ میلیارد دلار نیاز دارد (۱).

را فراهم ساخته است، مولکول‌هایی که نه تنها ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی و زیستی مطلوبی دارند، بلکه قابلیت سنتز و استفاده بالینی نیز برای آن‌ها پیش‌بینی می‌شود (۶). همچنین، پلتفرم‌های هوش مصنوعی مانند PandaOmics و Chemistry42 نشان داده‌اند که می‌توانند با ترکیب داده‌های چندامیک (multi-omics)، مدل‌های زبان طبیعی (NLP) و الگوریتم‌های یادگیری عمیق، فرآیند کشف و توسعه دارو را به‌طور بنیادین متحول سازند (۷). بنابراین، هدف این مقاله بررسی جامع نقش هوش مصنوعی در فرآیند فرمولاسیون دارو، معرفی پلتفرم‌ها و روش‌های کلیدی، تحلیل مطالعات موردی موفق و در نهایت، مرور چالش‌ها و فرصت‌های آینده در این حوزه است. انتظار می‌رود این بررسی، تصویری روشن از مسیر پیش‌روی صنعت داروسازی در عصر تحول دیجیتال ارائه کند.

مبانی نظری

۱. هوش مصنوعی و جایگاه آن در علوم دارویی

هوش مصنوعی (Artificial Intelligence, AI) به‌عنوان شاخه‌ای میان‌رشته‌ای از علوم رایانه، ریاضیات و علوم شناختی، هدفش طراحی سامانه‌هایی است که بتوانند وظایفی را انجام دهند که به‌طور سنتی نیازمند هوش انسانی هستند، مانند یادگیری، استدلال، حل مسأله، پردازش زبان طبیعی و ادراک بصری (۸). در حوزه داروسازی، AI به‌عنوان یک ابزار تحول‌آفرین عمل کرده و توانسته است

از سوی دیگر، افزایش شیوع بیماری‌های مزمن و پیچیده، همچون سرطان‌ها، بیماری‌های ریوی و اختلالات متابولیک، نیاز به کشف و توسعه سریع‌تر و کارآمدتر داروهای جدید را بیش از پیش نمایان ساخته است. محدودیت‌های روش‌های سنتی، از جمله وابستگی به آزمون و خطاهای گسترده، هزینه‌های آزمایشگاهی سنگین و ناکارآمدی در غربالگری ترکیبات شیمیایی، موجب شده است تا پژوهشگران به دنبال راهکارهای فناورانه نوین برای تحول در این حوزه باشند (۳).

در چنین شرایطی، فناوری‌های نوظهور مبتنی بر هوش مصنوعی (AI) و یادگیری ماشینی (ML) به‌عنوان یکی از امیدبخش‌ترین راهکارها مطرح شده‌اند. این فناوری‌ها با توانایی تحلیل حجم عظیمی از داده‌های شیمیایی، زیستی و بالینی، می‌توانند الگوهای پنهان را شناسایی کرده و پیش‌بینی‌های دقیق‌تری درباره کارایی، ایمنی و پایداری داروها ارائه دهند (۴). برای مثال، استفاده از مدل‌های یادگیری عمیق (Deep Learning) در طراحی مولکول‌های دارویی توانسته است زمان شناسایی کاندیدای مناسب را از چند سال به چند هفته یا حتی چند روز کاهش دهد (۵).

علاوه بر این، ورود مدل‌های مولد (Generative Models) و شبکه‌های عصبی گرافی (Graph Neural Networks) امکان طراحی مولکول‌های کاملاً جدید و نوآورانه

۵. **اعتبارسنجی و آزمون:** بررسی دقت مدل روی داده‌های جدید.
۶. **کاربرد عملی:** استفاده از مدل آموزش دیده برای پیش‌بینی یا تصمیم‌گیری (۱۱).

۳. انواع یادگیری در ML

۳.۱. یادگیری نظارت‌شده

(Supervised Learning)

در این رویکرد، داده‌ها شامل ورودی و خروجی مشخص هستند. مدل با استفاده از نمونه‌های برچسب‌دار آموزش می‌بیند تا ارتباط میان ورودی و خروجی را کشف کند. کاربردهای آن در داروسازی شامل پیش‌بینی اثربخشی دارو، پیش‌بینی عوارض جانبی و طبقه‌بندی فرمولاسیون‌ها است (۱۲).

نمونه الگوریتم‌ها:

- ❖ رگرسیون خطی و لجستیک
- ❖ درخت تصمیم و جنگل تصادفی
- ❖ ماشینی بردار پشتیبان (SVM)
- ❖ شبکه‌های عصبی مصنوعی

۳.۲. یادگیری بدون نظارت

(Unsupervised Learning)

در این روش، داده‌ها برچسب‌گذاری نشده‌اند و هدف کشف الگوها یا گروه‌های پنهان است. کاربرد آن در داروسازی شامل خوشه‌بندی ترکیبات شیمیایی با ساختار مشابه، تحلیل داده‌های ژنی و کشف زیرگروه‌های بیماران می‌باشد (۱۳).

شکاف‌های موجود در روش‌های سنتی، نظیر غربالگری آزمایشی و آزمون‌وخطا را پر کند. مزیت اصلی هوش مصنوعی در این است که قادر به تحلیل حجم انبوهی از داده‌های چندبعدی است، داده‌هایی که شامل ترکیبات شیمیایی، مسیرهای زیستی، نتایج آزمایشگاهی، داده‌های بالینی و حتی اطلاعات ثبت اختراع و مقالات علمی می‌شوند. این توانایی موجب شده تا AI به سرعت به یکی از ستون‌های اصلی فرآیند کشف و توسعه دارو تبدیل گردد (۹).

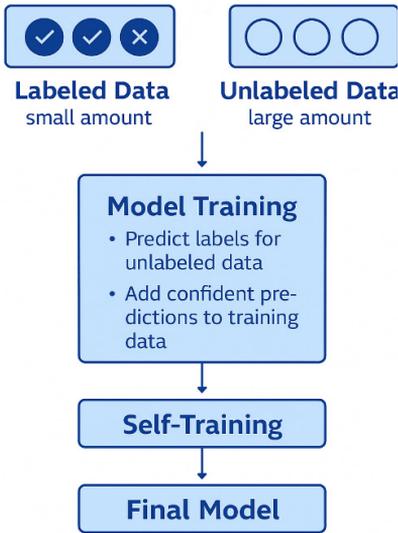
۲. یادگیری ماشینی (Machine Learning)

یادگیری ماشینی (ML) زیرشاخه‌ای از هوش مصنوعی است که تمرکز آن بر توسعه الگوریتم‌هایی است که می‌توانند از داده‌ها بیاموزند و بدون نیاز به برنامه‌ریزی صریح برای هر وظیفه، الگوهای پنهان را کشف کرده و پیش‌بینی انجام دهند (۱۰).

فرآیند کلی ML شامل مراحل زیر است:

۱. **جمع‌آوری داده:** شامل داده‌های فرمولاسیون، خواص مواد اولیه، پاسخ‌های زیستی و داده‌های بالینی.
۲. **پیش‌پردازش داده:** پاک‌سازی، نرمال‌سازی، حذف داده‌های پرت و آماده‌سازی برای تحلیل.
۳. **انتخاب مدل:** براساس نوع مسأله (پیش‌بینی عددی، طبقه‌بندی، خوشه‌بندی).
۴. **آموزش مدل:** استفاده از داده‌های برچسب‌دار یا بدون برچسب برای یادگیری الگوها.

Semi-Supervised Learning



شکل ۱- یادگیری نیمه نظارتی

این مدل‌ها توانسته‌اند به‌عنوان ابزار کلیدی در طراحی مولکول‌های نوین، شبیه‌سازی شرایط آزمایشگاهی و بازسازی داده‌های ناقص ایفای نقش کنند.

۳-۶. محاسبات تکاملی

(Evolutionary Computation)

محاسبات تکاملی (Evolutionary Computation)

شاخه‌ای از هوش مصنوعی و یادگیری ماشینی است که از تکامل طبیعی الهام می‌گیرد (۱۸، ۱۹). در این رویکرد، ابتدا مجموعه‌ای از جواب‌های اولیه ایجاد می‌شود و سپس کیفیت آن‌ها با تابع شایستگی سنجیده می‌گردد. بهترین جواب‌ها انتخاب

نمونه الگوریتم‌ها

❖ خوشه‌بندی K-means

❖ خوشه‌بندی سلسله‌مراتبی

❖ مدل‌های آماری مانند Gaussian Mixture

۳.۳. یادگیری تقویتی

(Reinforcement Learning, RL)

در یادگیری تقویتی، یک عامل (Agent) با محیط تعامل کرده و بر اساس دریافت پاداش یا تنبیه، استراتژی خود را بهبود می‌دهد. در داروسازی، RL می‌تواند در بهینه‌سازی دوز دارو، طراحی درمان‌های شخصی‌سازی شده و فرآیندهای تولیدی مورد استفاده قرار گیرد (۱۴).

۳.۴. یادگیری نیمه نظارتی

(Semi-supervised Learning)

این روش ترکیبی از داده‌های برچسب‌دار و بدون برچسب است. با توجه به کمبود داده‌های برچسب‌دار در حوزه پزشکی، این رویکرد اهمیت ویژه‌ای دارد و می‌تواند مدل‌هایی با دقت بالا را با استفاده از داده‌های محدود ایجاد کند (۱۵) (شکل ۱).

۳-۵. مدل‌های مولد (Generative Models)

مدل‌های مولد قادر می‌باشند داده‌های جدیدی ایجاد کنند که از نظر آماری مشابه داده‌های اصلی باشند. این ویژگی به‌ویژه در طراحی دارو اهمیت دارد، زیرا امکان خلق ساختارهای شیمیایی جدید را فراهم می‌آورد (۱۷).

انواع مهم مدل‌های مولد:

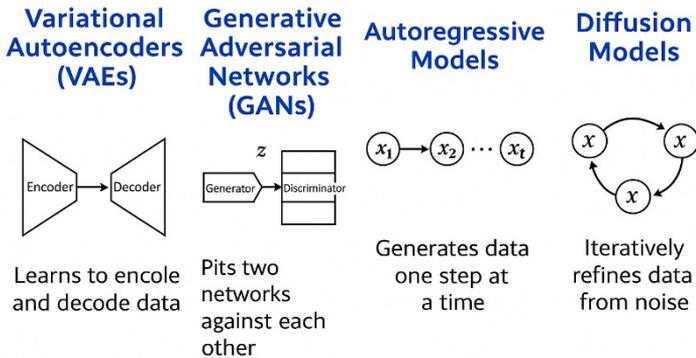
❖ شبکه‌های مولد تخصصی (GANs)

❖ خودرمزگذارهای واریانس (VAEs)

❖ مدل‌های انتشار (Diffusion Models)

❖ ترانسفورمرهای مولد مانند GPT

TYPES OF GENERATIVE MODELS



شکل ۲- انواع مدل‌های مولد

فرآیند فرمولاسیون دارو و نقش هوش مصنوعی

فرمولاسیون دارو به‌عنوان یکی از حساس‌ترین و پیچیده‌ترین مراحل در توسعه دارویی شناخته می‌شود. این فرآیند شامل انتخاب ماده مؤثره، ترکیب با مواد جانبی مناسب، طراحی و تولید فرمولاسیون، کنترل کیفیت، مقیاس‌پذیری تولید و در نهایت، بهینه‌سازی دوز و شخصی‌سازی درمان است (۲۱). هر یک از این مراحل با چالش‌های علمی و عملی متعددی همراه است و هوش مصنوعی (AI) می‌تواند نقش اساسی در تسهیل و تسریع آن ایفا کند.

۱. انتخاب ماده مؤثره (Active Pharmaceutical Ingredient, API)

انتخاب API نقطه آغاز فرمولاسیون دارو است. این مرحله شامل شناسایی مولکول‌هایی

شده و با استفاده از عملگرهای ترکیب (Crossover) و جهش (Mutation) نسل‌های جدید تولید می‌شوند (۱۹،۲۰). این فرآیند به صورت تکراری ادامه می‌یابد تا جواب بهینه یا نزدیک به بهینه حاصل شود.

روش‌های مهم شامل: الگوریتم ژنتیک (GA) به‌عنوان پرکاربردترین روش، برنامه‌نویسی ژنتیک (GP) برای تولید خودکار کدها، استراتژی‌های تکاملی (ES) برای بهینه‌سازی پارامترهای عددی، سیستم‌های ایمنی مصنوعی (AIS) برای تشخیص الگو و الگوریتم ازدحام ذرات (PSO) برای جستجو به سبک رفتار جمعی پرندگان ماهی‌ها (۱۸-۲۰).

کاربردهای کلیدی این روش‌ها در بهینه‌سازی مهندسی، یادگیری ماشین، طراحی دارو و زمان‌بندی تولید و حمل‌ونقل است (۱۹،۲۰).

DE-INTERACT نمونه بارزی از این رویکرد است که با استفاده از شبکه‌های عصبی مصنوعی، توانسته است ناسازگاری میان دارو و مواد جانبی را با دقت بیش از ۹۰ درصد پیش‌بینی کرده و نتایج آن در آزمایش‌های FTIR، DSC و HPLC تأیید شده است (۲۵).

۳. طراحی فرمولاسیون

طراحی فرمولاسیون به معنای تعیین ترکیب بهینه‌ای از API و Excipients است که بتواند حداکثر کارایی درمانی را تضمین کند. این مرحله شامل بررسی خصوصیات فیزیکوشیمیایی، پروفایل فارماکوکینتیک (جذب، توزیع، متابولیسم، دفع) و پایداری ترکیب است (۲۶).

هوش مصنوعی از طریق الگوریتم‌های چندهدفه و مدل‌های یادگیری تقویتی می‌تواند فرآیند طراحی فرمولاسیون را بهینه کند. برای مثال، استفاده از الگوریتم‌های تکاملی (Genetic Algorithms) امکان بررسی هزاران ترکیب و انتخاب بهترین گزینه‌ها را در مدت‌زمان کوتاه فراهم کرده است.

۴. تولید (Manufacturing)

مرحله تولید شامل تبدیل طراحی فرمولاسیون به یک محصول دارویی در مقیاس آزمایشگاهی و صنعتی است. این فرآیند به دلیل وجود پارامترهای متغیر (دما، فشار، رطوبت، سرعت اختلاط) مستعد خطا و نوسانات کیفی است (۲۷). AI در این بخش می‌تواند با تحلیل

با پتانسیل اثرگذاری بر اهداف بیولوژیک بیماری‌ها می‌شود. روش‌های سنتی برای انتخاب API عمدتاً مبتنی بر غربالگری پرهزینه و زمان‌بر هزاران ترکیب بوده‌اند (۲۲).

هوش مصنوعی در این مرحله می‌تواند با تحلیل داده‌های چندامیکس (genomics, transcriptomics, proteomics, metabolomics) و داده‌های بالینی، ژن‌ها و پروتئین‌های کلیدی مرتبط با بیماری را شناسایی و اولویت‌بندی کند. پلتفرم PandaOmics نمونه‌ای از این کاربرد است که با بهره‌گیری از الگوریتم‌های یادگیری ماشینی و پردازش زبان طبیعی (NLP)، موفق به شناسایی اهداف دارویی جدید شده و در توسعه داروی ضد فیروز ریوی (Rentosertib) نقش کلیدی ایفا کرده است (۲۳).

۲. انتخاب مواد جانبی (Excipients)

مواد جانبی (Excipients) نقش مهمی در پایداری، سرعت انحلال، زیست‌فراهمی و آزادسازی ماده مؤثره ایفا می‌کنند. انتخاب نامناسب این مواد می‌تواند منجر به کاهش کارایی دارو یا حتی شکست کامل فرمولاسیون شود (۲۴).

در روش‌های سنتی، انتخاب مواد جانبی متکی بر آزمون و خطا و مطالعات آزمایشگاهی طولانی‌مدت است. اما هوش مصنوعی قادر است با تحلیل داده‌های ساختاری مواد و APIs، ناسازگاری‌های احتمالی را پیش‌بینی کرده و بهترین ترکیب را پیشنهاد دهد. ابزار

مدل‌های داده‌محور می‌توانند پیش‌بینی کند که تغییر شرایط در مقیاس بزرگ چه اثری بر کیفیت نهایی محصول خواهد داشت و از شکست‌های پرهزینه جلوگیری کند.

۷. بهینه‌سازی دوز و درمان شخصی‌سازی شده

یکی از کاربردهای پیشرفته AI در فرمولاسیون دارو، بهینه‌سازی دوز و ارایه درمان‌های شخصی‌سازی شده است. مدل‌های یادگیری تقویتی و شبکه‌های عصبی عمیق می‌توانند با تحلیل داده‌های بالینی بیماران، پروفایل ژنتیکی و پاسخ به دارو، بهترین دوز و رژیم درمانی را برای هر بیمار پیشنهاد دهند (۳۱). این رویکرد علاوه بر افزایش اثربخشی درمان، می‌تواند عوارض جانبی را به حداقل برساند و به سمت پزشکی دقیق (Precision Medicine) حرکت کند.

فرآیند فرمولاسیون دارو، از انتخاب API تا بهینه‌سازی دوز، مسیری پیچیده و پرهزینه است. با این حال، ورود فناوری‌های هوش مصنوعی توانسته است بسیاری از این مراحل را تسهیل و تسریع کند. AI نه تنها قادر به کاهش هزینه و زمان است، بلکه می‌تواند دقت تصمیم‌گیری‌ها را افزایش داده و احتمال شکست در مراحل پایانی را کاهش دهد. بنابراین، ادغام هوش مصنوعی در فرمولاسیون دارو نه یک انتخاب، بلکه ضرورتی برای آینده صنعت داروسازی محسوب می‌شود.

داده‌های خط تولید و مدل‌سازی فرآیند، بهترین تنظیمات عملیاتی را پیشنهاد دهد. استفاده از یادگیری تقویتی (RL) برای کنترل زمان‌بندی و شرایط تولید و نیز استفاده از مدل‌های یادگیری عمیق برای تشخیص ناهنجاری‌ها در تجهیزات، نمونه‌هایی از کاربردهای عملی این فناوری است.

۵. کنترل کیفیت (Quality Control, QC)

کنترل کیفیت یکی از مراحل حیاتی است که تضمین می‌کند محصول دارویی نهایی مطابق با استانداردهای ایمنی و کارایی باشد. روش‌های سنتی QC عمدتاً بر آزمایش‌های فیزیکی و شیمیایی پرهزینه متکی هستند (۲۸). هوش مصنوعی می‌تواند از طریق مدل‌های تشخیص ناهنجاری و تحلیل داده‌های تصویربرداری و طیف‌سنجی، فرآیند کنترل کیفیت را تسریع بخشد. برای مثال، استفاده از شبکه‌های عصبی کانولوشنی (CNN) برای تشخیص سریع ناخالصی‌ها در قرص‌ها یا کپسول‌ها گزارش شده است (۲۹).

۶. مقیاس‌پذیری (Scale-up)

انتقال از تولید آزمایشگاهی به تولید صنعتی همواره با چالش‌های زیادی همراه است، از جمله تغییرپذیری خواص مواد در مقیاس بزرگ، مشکلات فرآیندی و عدم قطعیت در تکرارپذیری نتایج (۳۰). AI با استفاده از شبیه‌سازی‌های دینامیک مولکولی (Molecular Dynamics, MD) و

پلتفرم‌های هوش مصنوعی در فرمولاسیون دارو

طراحی شده است. این پلتفرم با استفاده از داده‌های چندامیکس (genomics, transcriptomics, proteomics, metabolomics) داده‌های بالینی و داده‌های متنی (مقالات و پتنت‌ها) توانسته است به یک ابزار قدرتمند در کشف اهداف دارویی تبدیل شود (۳۲).

ظهور پلتفرم‌های مبتنی بر هوش مصنوعی، رویکردهای نوینی را در کشف، طراحی و توسعه دارو ایجاد کرده است. این پلتفرم‌ها با ترکیب داده‌های چندامیکس، مدل‌های زبان طبیعی، شبکه‌های عصبی عمیق و الگوریتم‌های مولد، قادر هستند فرآیندهای پیچیده کشف دارو را تسریع و دقت آن‌ها را افزایش دهند. در این بخش سه پلتفرم شاخص شامل PandaOmics ، Chemistry42 ، و ChatPandaGPT مورد بررسی قرار می‌گیرند.

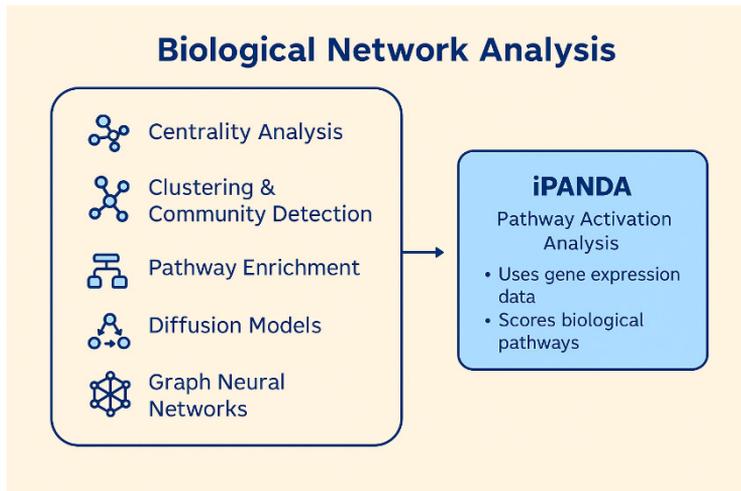
۱.۱. روش‌شناسی

تحلیل شبکه‌های زیستی (Biological Network Analysis): شناسایی ارتباط بین ژن‌ها و پروتئین‌ها و کشف ماژول‌های مرتبط با بیماری.

الگوریتم iPANDA: روشی اختصاصی که تغییرات مسیرهای سلولی را بر اساس داده‌های بیان ژن تحلیل کرده و اهمیت نسبی آن‌ها را مشخص می‌کند.

۱. پلتفرم PandaOmics

PandaOmics یکی از محصولات شرکت Insilico Medicine است که برای شناسایی اهداف دارویی (Drug Targets)



شکل ۳- تحلیل شبکه‌های زیستی و الگوریتم iPANDA

مدل‌های (Generative Models) و شبکه‌های عصبی گرافی (Graph Neural Networks) بوده و امکان خلق ساختارهای شیمیایی نوین با ویژگی‌های زیستی و شیمیایی مطلوب را فراهم می‌آورد (۳۵).

۲.۱. روش‌شناسی

ورودی‌ها: اطلاعات هدف دارویی، ساختارهای سه‌بعدی پروتئین، داده‌های داروهای مشابه.

مدل‌های مولد: شامل GANs، VAEs و مدل‌های انتشار که قادر به خلق مولکول‌های جدید هستند.

غربالگری مجازی (Virtual Screening): استفاده از شبیه‌سازی docking و مدل‌های پیش‌بینی ADMET برای انتخاب بهترین کاندیدها. **الگوریتم‌های تکاملی:** برای بهینه‌سازی ساختارهای مولکولی و بهبود پروفایل فارماکوکینتیکی (۳۶).

۲.۲. ویژگی‌های شاخص

سرعت بالا: فرآیند طراحی که در روش‌های سنتی ماه‌ها یا سال‌ها به طول می‌انجامد، در Chemistry42 طی چند روز انجام می‌شود.

چندالگوریتمی بودن: بهره‌گیری از بیش از ۴۰ الگوریتم مولد مختلف. **اتصال مستقیم به PandaOmics:** امکان دریافت اهداف شناسایی‌شده و طراحی سریع مولکول برای آن‌ها.

مدل‌های NLP: برای تحلیل مقالات علمی و پتنت‌ها و استخراج اطلاعات کلیدی درباره ارتباط ژن‌ها با بیماری‌ها. **امتیازدهی چندوجهی (Multi-modal Scoring):** ترکیب معیارهایی نظیر تفاوت بیان ژن، شواهد ژنتیکی، همسایگی در شبکه و داده‌های بالینی برای رتبه‌بندی اهداف دارویی (۳۳).

۱.۲. خروجی‌ها و کاربردها

❖ شناسایی اهداف دارویی جدید با شواهد زیستی و بالینی معتبر.
❖ پیشنهاد اهداف ارزشمندتر از نظر علمی و تجاری.
❖ ارائه گزارش‌های جامع برای تیم‌های تحقیق و توسعه.

۱.۳. مطالعه موردی

در پروژه توسعه داروی Rentosertib (ISM001-055) برای فیبروز ریوی ایدیوپاتیک (IPF)، PandaOmics توانست پروتئین TNIK را به‌عنوان یک هدف کلیدی شناسایی کند. این یافته ظرف ۲۱ روز حاصل شد، در حالی که روش‌های سنتی نیازمند ماه‌ها یا سال‌ها زمان بودند (۳۴).

۲. پلتفرم Chemistry42

Chemistry42 پلتفرمی دیگر از شرکت Insilico Medicine است که بر طراحی مولکول‌های دارویی جدید تمرکز دارد. این سامانه مبتنی بر مدل‌های مولد

۲.۳. مطالعه موردی

در توسعه Rentosertib ، Chemistry42 بیش از ۵۰۰۰ مولکول را طراحی کرد. پس از غربالگری و سنتز، تنها هفت مولکول برتر باقی ماند که یکی از آن‌ها ISM001-055 بود و توانست به مرحله آزمایش‌های بالینی برسد (۳۷).

۳. ChatPandaGPT

ChatPandaGPT یک مدل زبان بزرگ (LLM) می‌باشد که بر اساس داده‌های زیستی و دارویی آموزش دیده و در بستر PandaOmics ادغام شده است. این پلتفرم مانند یک دستیار تحقیقاتی عمل کرده و به پژوهشگران امکان می‌دهد تا به صورت تعاملی پرسش‌های تخصصی درباره ژن‌ها، بیماری‌ها و اهداف دارویی مطرح کنند (۳۸).

۳.۱. قابلیت‌ها

- ❖ پاسخ به پرسش‌های پیچیده زیستی و دارویی.
- ❖ تولید گزارش‌های خلاصه از داده‌های چندامیک و متون علمی.
- ❖ اتصال به گراف دانش زیستی برای نمایش روابط میان ژن‌ها، پروتئین‌ها و بیماری‌ها.
- ❖ پشتیبانی از تحلیل روند (trend analysis) در مقالات و پنتنت‌ها.

۳.۲. چشم‌انداز

ChatPandaGPT می‌تواند به‌عنوان پلی میان پژوهشگران زیست‌شناسی و علوم داده

عمل کند و در آینده به بخشی جدایی‌ناپذیر از فرآیند کشف دارو تبدیل شود. پلتفرم‌های هوش مصنوعی مانند PandaOmics ، Chemistry42 و ChatPandaGPT نشان داده‌اند که ادغام روش‌های یادگیری ماشینی، تحلیل شبکه‌های زیستی، مدل‌های مولد و زبان طبیعی می‌تواند فرآیند کشف فرمولاسیون دارو را به‌طور چشمگیری تسریع بخشد. این ابزارها نه تنها زمان و هزینه را کاهش داده‌اند، بلکه امکان طراحی داروهای کاملاً نوین و شخصی‌سازی شده را نیز فراهم ساخته‌اند.

مطالعات موردی و نتایج بالینی

۱. Rentosertib (ISM001-055) برای فیروز ریوی ایدیوپاتیک (IPF) Idiopathic Pulmonary Fibrosis, IPF) یک بیماری پیشرونده و مهلک است که با تشکیل بافت فیبروزی بیش‌ازحد در ریه‌ها مشخص می‌شود. درمان‌های موجود اغلب تنها می‌توانند سرعت پیشرفت بیماری را کاهش دهند، اما درمان قطعی مؤثری برای آن وجود ندارد (۳۹). از این‌رو، کشف و توسعه داروهای نوین برای این بیماری در اولویت جهانی قرار دارد.

۱.۱. شناسایی هدف با PandaOmics

پلتفرم PandaOmics با تحلیل

۱.۳. نتایج پیش‌بالینی

مدل‌های حیوانی: در مدل‌های حیوانی فیبروز، ISM001-055 موجب بهبود بازسازی بافت ریه و کاهش شاخص‌های فیبروزتیک گردید. **مطالعات سلولی:** در فیبروبلاست‌های انسانی، بیان پروتئین‌های فیبروزتیک مانند α -SMA و fibronectin کاهش یافت و بیان E-cadherin بازگردانده شد (۴۳).

۱.۴. نتایج بالینی

ISM001-055 که بعدها با نام Rentosertib شناخته شد، در کارآزمایی بالینی فاز IIa روی بیماران مبتلا به IPF مورد آزمایش قرار گرفت. **طراحی مطالعه:** تصادفی، دوسوکور و کنترل‌شده با دارونما. **جمعیت بیماران:** تقسیم در سه گروه دوز 30 mg BID، 30 mg QD و 60 mg QD به مدت ۱۲ هفته.

نتایج: بیماران دریافت‌کننده Rentosertib بهبود معناداری در ظرفیت حیاتی اجباری ریه (Forced Vital Capacity, FVC) نشان دادند، در حالی که گروه دارونما کاهش عملکرد داشت (۴۴). این نتایج اولین نمونه موفقیت‌آمیز از توسعه یک داروی بالینی با طراحی کامل توسط هوش مصنوعی را رقم زدند.

۲. سایر نمونه‌های بالینی

طراحی بازدارنده‌های DDR1 kinase با یادگیری عمیق: این فرآیند ظرف ۴۶ روز به شناسایی ترکیبات مؤثر منجر شد (۴۵).

داده‌های چندآمیکس و شبکه‌های زیستی توانست پروتئین TNIK را به‌عنوان یک هدف کلیدی در پاتوفیزیولوژی فیبروز ریوی شناسایی کند. تحلیل‌های شبکه‌ای نشان دادند که TNIK مسیرهای فیبروزتیک مهمی همچون Wnt/ β -catenin و TGF- β را تنظیم می‌کند که در ایجاد و تداوم فیبروز نقش اساسی دارند (۴۰).

۱.۲. طراحی مولکول با Chemistry42

پس از شناسایی هدف دارویی، فرآیند طراحی مولکول بازدارنده TNIK به پلتفرم Chemistry42 سپرده شد. این سامانه مبتنی بر مدل‌های مولد (GANs, VAEs, Diffusion Models) و شبکه‌های عصبی گرافی توانست بیش از ۵۰۰۰ مولکول جدید تولید کند (۴۱).

مراحل کلیدی در Chemistry42 شامل:

- ❖ تولید ساختارهای شیمیایی نوین با ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی مناسب
- ❖ غربالگری مجازی (Virtual Screening) با شبیه‌سازی docking
- ❖ پیش‌بینی ویژگی‌های ADMET (جذب، توزیع، متابولیسم، دفع و سمیت)
- ❖ استفاده از الگوریتم‌های تکاملی برای انتخاب کاندیدهای برتر

در نهایت، تنها ۷ مولکول منتخب وارد مرحله سنتز و آزمایش‌های *in vitro* و *in vivo* شدند. از میان آن‌ها، ISM001-055 به‌عنوان کاندید نهایی انتخاب گردید (۴۲).

بازطراحی داروها در دوران COVID-19:

الگوریتم‌های یادگیری ماشینی توانستند مولکول‌هایی همچون baricitinib را شناسایی کنند که بعداً به تأیید FDA رسید (۴۶).

درمان‌های شخصی‌سازی شده در سرطان‌شناسی: AI با تحلیل داده‌های ژنومی بیماران، ترکیبات دارویی اختصاصی پیشنهاد کرد که اثربخشی درمان را افزایش داد (۴۷).

مطالعه موردی Rentosertib نشان می‌دهد که ادغام دو پلتفرم PandaOmics (برای شناسایی هدف) و Chemistry42 (برای طراحی مولکول) می‌تواند فرآیند توسعه دارو را از چند سال به چند هفته کاهش دهد. این موفقیت، همراه با سایر نمونه‌های بالینی، نشان می‌دهد که هوش مصنوعی نه تنها یک ابزار تحقیقاتی، بلکه یک فناوری بالینی اثبات شده است که آینده صنعت داروسازی را متحول خواهد کرد.

کاربردهای عملی هوش مصنوعی در انتخاب مواد جانبی و فرمولاسیون دارویی

۱. اهمیت مواد جانبی در فرمولاسیون

مواد جانبی (Excipients) اجزای غیرفعالی هستند که در کنار ماده مؤثره دارویی (API) در فرمولاسیون استفاده می‌شوند. اگرچه این ترکیبات فاقد اثر درمانی مستقیم هستند، اما نقش حیاتی در ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی، زیست‌فراهمی، پایداری، آزادسازی کنترل شده،

پذیرش بیمار و حتی هزینه تولید دارو ایفا می‌کنند (۴۸).

انتخاب نامناسب مواد جانبی می‌تواند منجر به پیامدهای منفی مانند:

- ❖ کاهش انحلال یا جذب دارو،
- ❖ ایجاد ناسازگاری‌های شیمیایی با API،
- ❖ کاهش پایداری فیزیکی یا شیمیایی،
- ❖ ایجاد عوارض جانبی ناخواسته،
- ❖ شکست کامل محصول در مراحل بالینی (۴۹).

روش‌های سنتی انتخاب مواد جانبی اغلب مبتنی بر آزمون و خطا و آزمایش‌های گسترده *in vitro* و درون تنی (*in vivo*) هستند که زمان‌بر و پرهزینه می‌باشند. اینجا است که **هوش مصنوعی** می‌تواند یک تحول بنیادین ایجاد کند.

۲. کاربرد هوش مصنوعی در پیش‌بینی ناسازگاری‌های دارو - ماده جانبی

یکی از دشوارترین مراحل در فرمولاسیون دارو، شناسایی و جلوگیری از ناسازگاری‌های دارو - ماده جانبی است. این ناسازگاری‌ها می‌توانند به صورت واکنش‌های شیمیایی، تخریب فیزیکی یا تغییرات بیولوژیک ظاهر شوند و پیامدهایی چون کاهش پایداری، تغییر رنگ، افت زیست‌فراهمی یا حتی ایجاد ترکیبات سمی داشته باشند (۵۰).

روش‌های سنتی برای شناسایی این ناسازگاری‌ها شامل آزمایش‌های تجربی نظیر:

حلقه آروماتیک، پیوند هیدروژنی، گروه‌های عاملی خاص و ...) در مولکول است (۵۳).

❖ در DE-INTERACT، برای هر API و هر Excipient یک PubChem Fingerprint استخراج می‌شود. سپس این بردارها با روش‌های مختلف (مانند شباهت Tanimoto یا الحاق مستقیم) ترکیب شده و به‌عنوان ورودی به شبکه عصبی داده می‌شوند.

این رویکرد باعث می‌شود مدل بتواند الگوهای دقیق‌تر و روابط پنهان میان دارو و ماده جانبی را شناسایی کند، الگوهایی که در داده‌های خام عددی یا خواص فیزیکوشیمیایی به‌تنهایی قابل مشاهده نیستند.

معماری مدل

❖ لایه ورودی: شامل داده‌های فیزیکوشیمیایی (PubChem Fingerprints + برای API و Excipients).

❖ لایه‌های میانی: شبکه عصبی چندلایه (MLP) با ۳-۵ لایه پنهان، فعال‌ساز ReLU.

❖ لایه خروجی: پیش‌بینی دودویی (۰ = سازگار، ۱ = ناسازگار).

نتایج اعتبارسنجی

استفاده از PubChem Fingerprint موجب افزایش معنادار دقت مدل شد. گزارش‌ها نشان دادند که دقت پیش‌بینی ناسازگاری در مدل‌های بدون Fingerprint حدود ۸۰ درصد بود، در حالی‌که با افزودن PubChem Fingerprints، دقت به بالای ۹۳-۹۰ درصد رسید (۵۳، ۵۲).

❖ کالریمتری روبشی تفاضلی (Differential Scanning Calorimetry, DSC)

❖ طیف‌سنجی مادون قرمز (FTIR Spectroscopy)،
❖ کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا (HPLC)،
هستند که نیازمند زمان طولانی، هزینه بالا و تعداد زیادی آزمایش تکراری می‌باشند (۵۱).

۲.۱. ابزار DE-INTERACT

DE-INTERACT (Drug-Excipient INTERACTIon predictor) یک ابزار مبتنی بر یادگیری ماشینی است که با هدف پیش‌بینی ناسازگاری‌های دارو - ماده جانبی طراحی شده است (۵۲). اساس این ابزار بر تحلیل داده‌های ساختاری و فیزیکوشیمیایی داروها و مواد جانبی است که به‌صورت بردارهای توصیفی (Descriptors) و اثر انگشت‌های مولکولی (Molecular Fingerprints) به مدل داده می‌شوند.

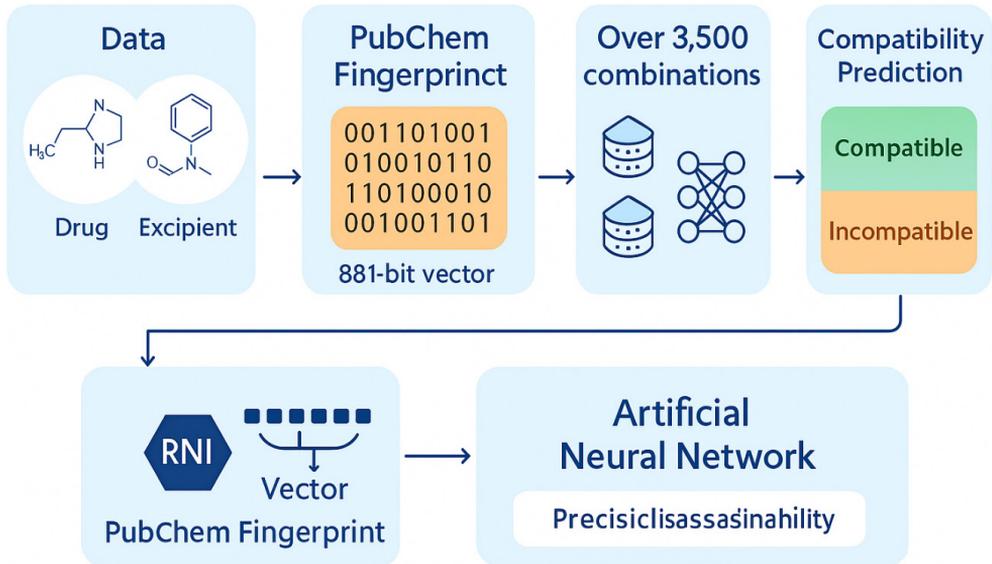
نقش PubChem Fingerprint

یکی از مهم‌ترین ورودی‌های DE-INTERACT، اثر انگشت‌های شیمیایی (Chemical Fingerprints) به‌ویژه PubChem Fingerprint است.

❖ PubChem Fingerprint یک نمایش دودویی (Binary Representation) از ویژگی‌های ساختاری مولکول‌ها می‌باشد که در قالب یک بردار ۸۸۱ بیتی عرضه می‌شود.

❖ هر بیت نشان‌دهنده وجود یا عدم وجود یک زیرساختار خاص شیمیایی (مانند

DE-INTERACT



شکل ۴- در DE-INTERACT، برای هر API و هر Excipient یک PubChem Fingerprint استخراج می‌شود.

۲.۲. معماری مدل

❖ لایه ورودی: شامل صدها ویژگی فیزیکوشیمیایی (وزن مولکولی، LogP، بار الکتریکی، شاخص‌های پایداری حرارتی و....)

❖ لایه‌های میانی (Hidden Layers): ۳ تا ۵ لایه عصبی با فعال‌ساز ReLU برای شناسایی الگوهای غیرخطی

❖ لایه خروجی: یک گره دودویی (Binary Node) برای پیش‌بینی وجود یا عدم وجود ناسازگاری (Compatible = 0, Incompatible = 1)

۲.۳. پایگاه داده و آموزش مدل

برای آموزش DE-INTERACT، محققان یک دیتاست شامل هزاران جفت دارو - ماده جانبی را گردآوری کردند. این داده‌ها شامل مواردی بودند که از مطالعات قبلی و گزارش‌های رسمی ناسازگاری استخراج شده بودند. مدل پس از آموزش، روی داده‌های جدید آزمایش شد و توانست در بیش از ۹۰ درصد موارد ناسازگاری‌ها را درست پیش‌بینی کند (۵۲).

بهینه این ترکیبات برای تضمین ویژگی‌های دارو (مانند سختی، سرعت انحلال و پایداری مکانیکی) بسیار پیچیده است.

الگوریتم‌های هوش مصنوعی، به‌ویژه یادگیری تقویتی (Reinforcement Learning, RL) و الگوریتم‌های تکاملی (Genetic Algorithms, Particle Swarm Optimization) می‌توانند:

❖ فضای جستجوی هزاران ترکیب ممکن را بررسی کنند.

❖ بهترین نسبت‌ها را بر اساس داده‌های آزمایشگاهی پیشین پیشنهاد دهند.

❖ شرایط تولید (فشار، دما، زمان اختلاط) را همزمان بهینه‌سازی کنند (۴۹).

۴. کاربرد در داروهای با دوز کنترل‌شده (Controlled Release)

انتخاب مواد جانبی در داروهای دوز کنترل‌شده اهمیت ویژه‌ای دارد، چرا که نوع و مقدار پلیمرها، حلال‌ها و افزودنی‌ها بر سرعت آزادسازی دارو در بدن تأثیر مستقیم دارند.

مدل‌های یادگیری عمیق (Deep Learning) می‌توانند با تحلیل داده‌های تجربی، پروفایل آزادسازی دارو را بر اساس انتخاب مواد جانبی پیش‌بینی کرده و طراحی فرمولاسیون را بهینه سازند (۵۴).

برای مثال:

❖ انتخاب پلیمرهای HPMC و Eudragit در قرص‌های رهش پایدار،

❖ پیش‌بینی اثر میزان رطوبت و نوع پوشش بر آزادسازی دارو.

۲.۴. اعتبارسنجی تجربی

برای اطمینان از عملکرد مدل، نتایج پیش‌بینی‌شده با آزمایش‌های عملی (DSC، FTIR و HPLC) مقایسه شدند. در اکثر موارد، ناسازگاری‌های پیش‌بینی‌شده توسط DE-INTERACT در آزمایشگاه نیز تأیید شدند. این موضوع نشان می‌دهد که مدل می‌تواند به‌عنوان یک ابزار غربالگری اولیه قبل از ورود به فاز آزمایشگاهی مورد استفاده قرار گیرد و در هزینه و زمان صرفه‌جویی قابل توجهی ایجاد کند (۵۳).

۲.۵. مزایا و کاربردهای عملی DE-INTERACT

❖ سرعت بالا: پیش‌بینی ناسازگاری صدها ترکیب تنها در چند دقیقه.

❖ صرفه‌جویی در هزینه: کاهش نیاز به آزمایش‌های آزمایشگاهی پرهزینه.

❖ افزایش ایمنی: شناسایی تعاملات خطرناک که ممکن است در مراحل بالینی کشف شوند.

❖ قابلیت گسترش: امکان افزودن داده‌های جدید برای بهبود مستمر عملکرد مدل.

❖ پشتیبانی از طراحی فرمولاسیون هوشمند: انتخاب سریع بهترین مواد جانبی برای هر API.

۳. بهینه‌سازی فرمولاسیون چندجزیی

فرمولاسیون بسیاری از داروها شامل ترکیب چند ماده جانبی (پرکننده‌ها، روان‌کننده‌ها، مواد باندینگ و پوشش‌دهنده‌ها) است. انتخاب نسبت

۵. کاربرد در داروسازی شخصی سازی شده

در پزشکی دقیق (Precision Medicine)، هدف تولید داروهایی است که بر اساس ویژگی‌های فردی بیمار طراحی شوند. در این راستا، انتخاب مواد جانبی نیز می‌تواند شخصی‌سازی شود.

مدل‌های هوش مصنوعی مبتنی بر داده‌های بیمار قادر هستند مواد جانبی مناسب برای گروه‌های خاص (مانند بیماران دیابتی یا مبتلا به حساسیت به لاکتوز) را پیشنهاد دهند (۵۴). این رویکرد می‌تواند ایمنی و پذیرش دارو را افزایش دهد.

هوش مصنوعی توانسته است انتخاب و بهینه‌سازی مواد جانبی در فرمولاسیون دارویی را از یک فرآیند سنتی و پرهزینه به یک فرآیند هوشمند، داده‌محور و پیش‌بینی‌پذیر تبدیل کند. ابزارهایی مانند DE-INTERACT، الگوریتم‌های تکاملی و یادگیری عمیق نه تنها دقت انتخاب مواد جانبی را افزایش داده‌اند، بلکه هزینه و زمان توسعه دارو را نیز کاهش داده‌اند. این دستاوردها زمینه‌ساز توسعه داروهای ایمن‌تر، مؤثرتر و شخصی‌سازی شده در آینده نزدیک خواهند بود.

چالش‌ها و آینده هوش مصنوعی در فرمولاسیون دارویی

علی‌رغم موفقیت‌های چشمگیر هوش مصنوعی در تسریع و بهبود فرآیند کشف و توسعه دارو، پیاده‌سازی گسترده آن در صنعت داروسازی با چالش‌های متعددی مواجه است. این چالش‌ها

می‌توانند در سه دسته اصلی داده‌ای و محاسباتی، مقرراتی و اخلاقی و پذیرش صنعتی و بالینی مورد بررسی قرار گیرند.

۱. چالش‌های داده‌ای و محاسباتی

۱.۱. کیفیت و کمیت داده‌ها

یکی از مشکلات اساسی، کمبود داده‌های باکیفیت و برجسب‌دار است. بسیاری از داده‌های زیستی و بالینی ناقص، پراکنده یا ناهمگون می‌باشند و این مسأله موجب کاهش دقت مدل‌های هوش مصنوعی می‌شود (۵۵). همچنین، محدودیت در دسترسی به داده‌های مالکیتی (proprietary data) که توسط شرکت‌های دارویی نگهداری می‌شوند، مانع توسعه مدل‌های جامع می‌گردد.

۱.۲. توازن داده‌ها

وجود داده‌های نامتوازن (مثلاً تعداد زیاد داده‌های مثبت و اندک داده‌های منفی در غربالگری دارو) باعث ایجاد Bias در مدل‌ها می‌شود. این امر می‌تواند پیش‌بینی‌های اشتباه و غیرقابل اعتماد به دنبال داشته باشد (۵۶).

۱.۳. نیاز به قدرت محاسباتی بالا

مدل‌های عمیق و مولد مانند GANs و Diffusion Models نیازمند منابع محاسباتی گسترده هستند. دسترسی به سخت‌افزارهای پیشرفته (GPU/TPU) و مدیریت هزینه‌های مربوطه یکی از موانع جدی در استفاده عملیاتی از AI است (۵۷).

۲. چالش‌های مقرراتی و اخلاقی

۲.۱. چارچوب‌های قانونی

۳.۲. یکپارچه‌سازی در فرآیندهای موجود

ادغام AI در زنجیره توسعه دارو نیازمند بازطراحی زیرساخت‌های تحقیق و توسعه، سیستم‌های اطلاعاتی و روش‌های مدیریت کیفیت است. این تغییرات می‌توانند هزینه‌بر و زمان‌بر باشند.

سازمان‌های مقرراتی مانند FDA و EMA هنوز در حال تدوین دستورالعمل‌های مشخص برای تأیید داروهای طراحی‌شده توسط AI هستند. نبود شفافیت در این زمینه می‌تواند موجب تأخیر در ورود داروها به بازار شود (۵۸).

۳.۳. نیاز به متخصصان میان‌رشته‌ای

برای بهره‌گیری کامل از ظرفیت‌های AI، همکاری نزدیک بین متخصصان علوم دارویی، زیست‌شناسی مولکولی، علوم داده و یادگیری ماشینی ضروری است. کمبود نیروی انسانی متخصص در این تقاطع میان‌رشته‌ای یک مانع مهم محسوب می‌شود (۶۰).

۲.۲. شفافیت و قابلیت توضیح (Explainability)

مدل‌های هوش مصنوعی، به‌ویژه شبکه‌های عصبی عمیق، اغلب به‌عنوان «جعبه سیاه» عمل می‌کنند. نبود قابلیت توضیح نتایج موجب می‌شود که پذیرش این مدل‌ها از سوی سازمان‌های مقرراتی و پزشکان با تردید همراه باشد (۵۹).

۴. آینده هوش مصنوعی در داروسازی

با وجود چالش‌ها، آینده استفاده از AI در فرمولاسیون دارویی روشن و امیدوارکننده است:

۲.۳. مسایل اخلاقی

استفاده از داده‌های بیماران برای آموزش مدل‌ها، بدون رعایت اصول محرمانگی و رضایت آگاهانه، می‌تواند نگرانی‌های اخلاقی ایجاد کند. علاوه بر این، احتمال سوءاستفاده از AI در طراحی مولکول‌های خطرناک یا مواد غیرقانونی نیز مطرح است (۶۰).

❖ داروسازی خودکار (Automated Drug Discovery)

در آینده، کل فرآیند از شناسایی هدف تا طراحی مولکول و بهینه‌سازی فرمولاسیون می‌تواند به‌طور خودکار و با حداقل دخالت انسانی انجام شود.

❖ پزشکی دقیق (Personalized Medicine) (IA)

امکان طراحی فرمولاسیون‌های شخصی‌سازی شده را فراهم می‌کند که بر اساس ویژگی‌های ژنتیکی و بالینی هر بیمار تنظیم می‌شوند.

۳. چالش‌های پذیرش صنعتی و بالینی

۳.۱. مقاومت در برابر تغییر

❖ شبیه‌سازی چندمقیاسی (Multi-scale Simulation): ترکیب AI با مدل‌سازی دینامیک مولکولی و بیوانفورماتیک برای پیش‌بینی رفتار دارو در بدن.

بسیاری از شرکت‌های دارویی و تیم‌های تحقیقاتی هنوز به روش‌های سنتی متکی هستند و پذیرش فناوری‌های نوین نیازمند تغییر فرهنگ سازمانی و آموزشی است (۶۱).

❖ **ادغام با فناوری‌های نوپهور:** مانند چاپ سه‌بعدی داروها (3D Printing)، نانوحامل‌ها و سیستم‌های رهایش هوشمند، که با هدایت AI می‌توانند نسل جدیدی از داروهای ایمن و کارآمد را ایجاد کنند (۶۰). چالش‌های موجود در مسیر استفاده از هوش مصنوعی در فرمولاسیون دارویی واقعی و قابل توجه می‌باشند، اما این چالش‌ها مانع پیشرفت نخواهند بود. با تدوین چارچوب‌های مقرراتی مناسب، ارتقای شفافیت مدل‌ها، افزایش همکاری‌های میان‌رشته‌ای و توسعه زیرساخت‌های داده‌ای و محاسباتی، هوش مصنوعی می‌تواند به‌طور کامل در زنجیره ارزش داروسازی ادغام شود. آینده این حوزه نه‌تنها امیدبخش بلکه انقلابی است، چرا که AI می‌تواند توسعه دارو را از یک فرآیند پرهزینه و زمان‌بر به یک فرآیند سریع، کارآمد و شخصی‌سازی‌شده تبدیل کند.

جمع‌بندی نهایی

فرمولاسیون دارویی به‌عنوان یکی از پیچیده‌ترین و پرهزینه‌ترین مراحل در توسعه دارو، همواره با چالش‌های متعددی همراه بوده است. انتخاب ماده مؤثره، تعیین ترکیب بهینه مواد جانبی، طراحی فرمولاسیون، کنترل کیفیت، مقیاس‌پذیری تولید و در نهایت بهینه‌سازی دوز درمانی، فرآیندهایی زمان‌بر و پرخطر هستند که درصد بالایی از شکست‌ها در مراحل بالینی ناشی از آن‌ها می‌باشد (۲۱،۲۲).

ظهور هوش مصنوعی، به‌ویژه روش‌های یادگیری ماشینی و یادگیری عمیق، توانسته است تحول چشمگیری در این حوزه ایجاد کند. ابزارها و پلتفرم‌هایی مانند PandaOmics و Chemistry42 با ترکیب داده‌های چندامیک، شبکه‌های زیستی، مدل‌های مولد و الگوریتم‌های غربالگری مجازی، فرآیند شناسایی اهداف دارویی و طراحی مولکول‌های نوین را متحول کرده‌اند. موفقیت تاریخی نوین را Rentosertib (ISM001-055) در فیروز ریوی، نمونه‌ای روشن از توانایی این ابزارها در تسریع کشف دارو و انتقال آن به مرحله بالینی است (۴۴-۴۰).

علاوه بر آن، انتخاب و بهینه‌سازی مواد جانبی نیز با استفاده از هوش مصنوعی دستخوش تحول شده است. ابزار DE-INTERACT نشان داد که ترکیب داده‌های فیزیکوشیمیایی با PubChem Fingerprints می‌تواند ناسازگاری‌های دارو - ماده جانبی را با دقت بیش از ۹۰ درصد پیش‌بینی کند (۵۲،۵۴). چنین رویکردهایی نه‌تنها موجب صرفه‌جویی در هزینه و زمان می‌شوند، بلکه ایمنی و کیفیت داروها را نیز ارتقا می‌دهند.

با وجود این دستاوردها، چالش‌هایی همچون کیفیت داده‌ها، کمبود چارچوب‌های مقرراتی، شفافیت مدل‌ها و مقاومت صنعت در برابر تغییر همچنان پابرجا است (۶۰-۵۸). با این حال، مسیر آینده روشن و امیدوارکننده می‌باشد. انتظار می‌رود در آینده نزدیک:

یک ابزار کمکی نیست، بلکه به‌عنوان موتور محرک نسل جدید توسعه داروها عمل می‌کند. آینده صنعت داروسازی وابسته به ادغام کامل این فناوری در تمامی مراحل از طراحی تا بالین خواهد بود، آینده‌ای که در آن زمان، هزینه و خطر توسعه دارو به‌شدت کاهش یافته و بیماران به درمان‌های مؤثرتر، ایمن‌تر و شخصی‌سازی‌شده دسترسی خواهند داشت.

❖ داروسازی خودکار و مبتنی بر هوش مصنوعی بخش جدایی‌ناپذیر زنجیره توسعه دارو شود.

❖ پزشکی دقیق با فرمولاسیون‌های شخصی‌سازی‌شده گسترش یابد.

❖ ترکیب AI با فناوری‌های نوظهور مانند چاپ سه‌بعدی و نانوحامل‌ها نسل جدیدی از داروهای ایمن و کارآمد را به ارمغان آورد.

به‌طور کلی، هوش مصنوعی دیگر تنها

منابع

1. Paul SM, Mytelka DS, Dunwiddie CT, Persinger CC. How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge. *Nat Rev Drug Discov* 2010;9(3):203–214.
2. DiMasi JA, Grabowski HG, Hansen RW. Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs. *J Health Econ* 2016;47:20–33.
3. Scannell JW, Blanckley A, Boldon H, Warrington B. Diagnosing the decline in pharmaceutical R&D efficiency. *Nat Rev Drug Discov* 2012;11(3):191–200.
4. Chen H, Engkvist O, Wang Y, Olivecrona M, Blaschke T. The rise of deep learning in drug discovery. *Drug Discov Today* 2018;23(6):1241–1250.
5. Zhavoronkov A, Ivanenkov YA, Aliper A, Veselov MS. Deep learning enables rapid identification of potent DDR1 kinase inhibitors. *Nat Biotechnol* 2019;37(9):1038–1040.
6. Gilmer J, Schoenholz SS, Riley PF, Vinyals O, Dahl GE. Neural message passing for quantum chemistry. In: *Proceedings of the 34th International Conference on Machine Learning*; 2017: 1263–1272.
7. Insilico Medicine. PandaOmics and Chemistry42: AI-powered drug discovery platforms [Internet]. 2024 [cited 2025 Aug 28]. Available from: <https://insilico.com>
8. Russell S, Norvig P. *Artificial Intelligence: A Modern Approach*. 4th ed. Pearson; 2021.
9. Mak KK, Pichika MR. Artificial intelligence in drug development: present status and future prospects. *Drug Discov Today* 2019;24(3):773–780.
10. Murphy KP. *Machine Learning: A Probabilistic Perspective*. MIT Press; 2012.
11. Bishop CM. *Pattern Recognition and Machine Learning*. Springer; 2006.
12. Ching T, Himmelstein DS, Beaulieu-Jones BK, Kalinin AA. Opportunities and obstacles for deep learning in biology and medicine. *J R Soc Interface* 2018;15(141):20170387.
13. Xu Y, Dai Z, Chen F, Gao S, Pei J, Lai L. Deep learning for drug-induced liver injury. *J Chem Inf Model* 2015;55(10):2085–2093.
14. Mnih V, Kavukcuoglu K, Silver D, Rusu AA, Veness J, Bellemare MG. Human-level control through deep reinforcement learning. *Nature* 2015;518(7540):529–533.

15. Chapelle O. Schölkopf B. Zien A. *Semi-Supervised Learning*. MIT Press; 2010.
16. LeCun Y. Bengio Y. Hinton G. *Deep learning*. *Nature*. 2015;521(7553):436–444.
17. Sanchez-Lengeling B. Aspuru-Guzik A. *Inverse molecular design using machine learning: Generative models for matter engineering*. *Science* 2018;361(6400):360–365.
18. Back T. Fogel DB. Michalewicz Z. *Handbook of Evolutionary Computation*. Oxford: IOP Publishing Ltd; 1997.
19. Eiben AE. Smith JE. *Introduction to Evolutionary Computing*. 2nd ed. Berlin: Springer; 2015.
20. Engelbrecht AP. *Computational Intelligence: An Introduction*. 2nd ed. Chichester: Wiley; 2007.
21. Allen LV. *The art, science, and technology of pharmaceutical compounding*. 6th ed. APhA; 2022.
22. Hughes JP. Rees S. Kalindjian SB. Philpott KL. *Principles of early drug discovery*. *Br J Pharmacol* 2011;162(6):1239–1249.
23. *Insilico Medicine*. PandaOmics AI-powered drug discovery platform [Internet]. 2024 [cited 2025 Aug 28]. Available from: <https://insilico.com/pandaomics>
24. Rowe RC. Sheskey PJ. Quinn ME. *Handbook of pharmaceutical excipients*. 7th ed. Pharmaceutical Press; 2012.
25. Patel S. Patel M. Kulkarni M. Patel MS. DE-INTERACT: A machine-learning-based predictive tool for drug–excipient interaction study during product development. *Int J Pharm* 2023;637:122839.
26. Jivraj M. Martini LG. Thomson CM. An overview of the different excipients useful for the formulation of tablets. *Pharm Sci Technol Today* 2000;3(2):58–63.
27. Nasr M. Krumme M. Matsuda Y. ICH Q8, Q9, Q10: the future of pharmaceutical quality systems. *PDA J Pharm Sci Technol* 2007;61(6):311–318.
28. International Council for Harmonisation. ICH guideline Q6A: Specifications – Test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products [Internet]. 1999 [cited 2025 Aug 28]. Available from: <https://www.ich.org>
29. Liu Y. Chen PC. Krause J. Peng L. How to read articles that use machine learning: Users' guides to the medical literature. *J Am Med Assoc* 2019;322(18):1806–1816.
30. Rathore AS. Bhambure R. Ghare V. *Process analytical technology (PAT) for biopharmaceutical products*. *Anal Bioanal Chem* 2010;398(1):137–154.
31. Esteva A. Robicquet A. Ramsundar B. Kuleshov V. DePristo M. Chou K. A guide to deep learning in healthcare. *Nat Med* 2019;25(1):24–29.
32. *Insilico Medicine*. PandaOmics AI-powered drug discovery platform [Internet]. 2024 [cited 2025 Aug 28]. Available from: <https://insilico.com/pandaomics>
33. Zhavoronkov A. Zhohus A. Serebryakova K. Aliper A. Vanhaelen O. Ivanenkov YA. Deep learning enables rapid identification of potent DDR1 kinase inhibitors. *Nat Biotechnol* 2019;37(9):1038–1040.
34. *Nature Medicine*. Phase IIa clinical results of AI-discovered drug for idiopathic pulmonary fibrosis [Internet]. 2025 [cited 2025 Aug 28]. Available from: <https://www.nature.com/articles/s-025-41591-2-03743>
35. Sanchez-Lengeling B. Aspuru-Guzik A. *Inverse molecular design using machine learning: Generative models for matter engineering*. *Science* 2018;361(6400):360–365.
36. Gao W. Coley CW. The synthesizability of molecules proposed by generative models. *J Chem Inf Model* 2020;60(12):5712–5720.

37. Insilico Medicine. AI-designed drug ISM001-055: From target discovery to clinical trials [Internet]. 2025 [cited 2025 Aug 28]. Available from: <https://insilico.com/repository>
38. Insilico Medicine. ChatPandaGPT: AI-powered assistant for drug discovery [Internet]. 2025 [cited 2025 Aug 28]. Available from: <https://insilico.com/pandaomics/help/chatpandagpt>
39. Lederer DJ. Martinez FJ. Idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2018;378(19):1811–1823.
40. Insilico Medicine. PandaOmics AI-powered target discovery platform [Internet]. 2024 [cited 2025 Aug 28]. Available from: <https://insilico.com/pandaomics>
41. Sanchez-Lengeling B. Aspuru-Guzik A. Inverse molecular design using machine learning: Generative models for matter engineering. *Science* 2018;361(6400):360–365.
42. Insilico Medicine. Chemistry42 generative platform for molecular design [Internet]. 2024 [cited 2025 Aug 28]. Available from: <https://insilico.com/chemistry42>
43. Cell Signaling Technology. Fibrosis: When wound healing turns to disease [Internet]. 2024 [cited 2025 Aug 28]. Available from: <https://blog.cellsignal.com>
44. Nature Medicine. Phase IIa clinical trial results of Rentosertib for IPF [Internet]. 2025 [cited 2025 Aug 28]. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41591-025-03743-2>
45. Zhavoronkov A. Ivanenkov YA. Aliper A. Veselov MS. Deep learning enables rapid identification of potent DDR1 kinase inhibitors. *Nat Biotechnol* 2019;37(9):1038–1840.
46. Richardson P. Griffin I. Tucker C. Smith D. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet* 2020;395(10223):e30–e31.
47. Kato S. Kim KH, Lim HJ, Boichard A. Real-world data from a molecular tumor board demonstrates improved outcomes with precision oncology. *NPJ Precis Oncol* 2020;4(1):22.
48. Rowe RC. Sheskey PJ. Quinn ME. Handbook of pharmaceutical excipients. 7th ed. Pharmaceutical Press; 2012.
49. Jivraj M. Martini LG. Thomson CM. An overview of the different excipients useful for the formulation of tablets. *Pharm Sci Technol Today* 2000;3(2):58–63.
50. Carstensen JT. Drug stability: Principles and practices. 3rd ed. Marcel Dekker; 2000.
51. Waterman KC. Adami RC. Accelerated aging: prediction of chemical stability of pharmaceuticals. *Int J Pharm* 2005;293(1-2):101–125.
52. Patel S. Patel M. Kulkarni M. Patel MS. DE-INTERACT: A machine-learning-based predictive tool for drug–excipient interaction study during product development. *Int J Pharm* 2023; 637:122839.
53. Zhang Y. Gao P. Zhou G. He X. Machine learning-assisted prediction of drug–excipient incompatibilities: Advances and applications. *Eur J Pharm Sci* 2024; 192:106500.
54. Kim S. Chen J. Cheng T. Gindulyte A. PubChem in 2021: new data content and improved web interfaces. *Nucleic Acids Res* 2021;49(D1): D1388–95.
55. Beam AL. Kohane IS. Big data and machine learning in health care. *J Am Med Assoc* 2018;319(13):1317–1318.
56. Johnson AEW. Pollard TJ. Shen L. Lehman LW. MIMIC-III, a freely accessible critical care database. *Sci Data* 2016;3:160035.
57. Jumper J. Evans R. Pritzel A. Green T. Figurnov M. Ronneberger O. Highly accurate protein structure prediction with AlphaFold. *Nature* 2021;596(7873):583–589.
58. US Food and Drug Administration (FDA). Artificial Intelligence and Machine Learning in Drug Development: Guidance for Industry [Internet]. 2023 [cited 2025 Aug 28]. Available from: <https://www.fda.gov>

59. Samek W. Wiegand T. Müller KR. Explainable artificial intelligence: Understanding, visualizing and interpreting deep learning models. *ITU J ICT Discov* 2017;1(1):39-48.
60. Urbina F. Lentzos F. Invernizzi C. Ekins S. Dual use of artificial-intelligence-powered drug discovery. *Nat Mach Intell* 2022;4(3):189-191.
61. Mak KK. Pichika MR. Artificial intelligence in drug development: present status and future prospects. *Drug Discov Today* 2019;24(3):773-780.
62. Topol EJ. High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence. *Nat Med* 2019;25(1):44-56.
63. Alhamad H. Patel P. Basit AW. Gaisford S. Personalised medicines: The impact of 3D printing on healthcare. *Drug Discov Today* 2020;25(10):1736-1744.