

# Utjecaj umjetne inteligencije na kontrolu kakvoće lijekova u farmaceutskoj industriji

---

**Bartol, Ana-Marija**

**Postgraduate specialist thesis / Završni specijalistički**

**2024**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:818116>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-02-05**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Ana-Marija Bartol

**UTJECAJ UMJETNE INTELIGENCIJE NA  
KONTROLU KAKVOĆE LIJEKOVA U  
FARMACEUTSKOJ INDUSTRIJI**

Specijalistički rad

Zagreb, 2024.

Poslijediplomski specijalistički studij: Razvoj lijekova

Mentor rada: prof. dr. sc. Biljana Nigović

Specijalistički rad obranjen je dana 27. svibnja 2024. godine u PLIVA Hrvatska d.o.o., Prilaz Baruna Filipovića 25, pred povjerenstvom u sastavu:

1. prof.dr.sc. Mario Jug

Sveučilište u Zagrebu

Farmaceutsko-biokemijski fakultet

2. prof.dr.sc. Biljana Nigović

Sveučilište u Zagrebu

Farmaceutsko-biokemijski fakultet

3. nasl.doc.dr.sc. Marina Juretić

PLIVA Hrvatska d.o.o.

Rad ima 74 listova.

## **PREDGOVOR**

Ovaj specijalistički rad izrađen je u sklopu Poslijediplomskog specijalističkog studija Razvoj lijekova na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu pod stručnim vodstvom prof. dr. sc. Biljane Nigović.

Zahvaljujem mentorici prof. dr. sc. Biljani Nigović za stručno vodstvo i dragocjene savjete i podršku tijekom izrade ovog specijalističkog rada.

# SAŽETAK

## Cilj istraživanja

U posljednjem desetljeću, umjetna inteligencija (engl. *Artificial Intelligence, AI*) unaprijedila je mnoge industrije, a farmaceutska industrija nije iznimka. Primjena umjetne inteligencije u kontroli kakvoće lijekova otvara nove horizonte u učinkovitosti, preciznosti i smanjenju troškova. Ovaj tehnološki napredak omogućava bržu i točniju analizu podataka o kvaliteti lijekova koja je važna za sigurnost pacijenta. Cilj ovog istraživanja, temeljen na pregledu dostupne literature, je dublje razumijevanje kako umjetna inteligencija može unaprijediti procese u kontroli kakvoće lijekova. Umjetna inteligencija, primjerice, može automatski prepoznati i klasificirati nepravilnosti u sastavu lijeka, što značajno smanjuje rizik od ljudske pogreške. Međutim, unatoč brojnim prednostima, postoje i izazovi u integraciji tih tehnologija u postojeće sustave, uključujući pitanja kompatibilnosti, potrebe za specijaliziranim znanjima i etičke dileme. Nadalje, s razvojem tehnologija umjetne inteligencije mijenjaju se i regulatorni zahtjevi, postavljajući nove standarde za sukladnost u farmaceutskoj industriji. U tom kontekstu, daljnje istraživanje i razvoj tehnologija umjetne inteligencije bit će ključni za ostvarivanje punog potencijala u poboljšanju kontrole kakvoće lijekova.

## Materijal i metode

Istraživanja provedena u okviru ovog specijalističkog rada teorijski su usmjerena. Tijekom izrade, literatura je odabrana i analizirana s obzirom na njezinu relevantnost za temu i predmet istraživanja, uzimajući u obzir autore i publikacije u časopisima i knjigama. Pretraživanje je obuhvatilo širok spektar literature, od općih članaka do specijaliziranih radova i aktualnih

smjernica regulatornih tijela. Za potrebe istraživanja literature korištene su baze podataka kao što su *PubMed*, *Science Direct*, *ResearchGate*, *Scopus* i *Web of Science*.

## **Rezultati**

Rezultati provedenog teorijskog istraživanja i analiza stručne literature ukazuju na to da umjetna inteligencija pruža značajna unapređenja u procesima analize kvalitete lijekova, osobito kroz povećanje učinkovitosti, preciznosti i smanjenje operativnih troškova. Međutim, unatoč evidentnim prednostima, integracija umjetne inteligencije u postojeće sustave u farmaceutskoj industriji donosi određene izazove. Ti izazovi uključuju problematiku kompatibilnosti nove tehnologije s već postojećim sustavima, potrebu za specijaliziranim tehničkim znanjem te utječu na promjene u regulatornim zahtjevima. Nadalje, istraživanje ukazuje na potrebu kontinuiranog istraživanja i razvoja u području umjetne inteligencije, kako bi se u potpunosti iskoristili njeni potencijali u unapređenju procesa kontrole kvalitete lijekova.

## **Zaključak**

Integracija umjetne inteligencije u farmaceutsku industriju otvara nove mogućnosti za optimizaciju procesa kontrole kvalitete lijekova, otkrivanje nedostataka, odstupanja, toksičnosti, krivotvorina te unaprjeđenje farmakovigilancije. Kroz ovo istraživanje, pokazano je da umjetna inteligencija može značajno unaprijediti preciznost i učinkovitost u analizi kvalitete lijekova, smanjujući rizik od ljudskih pogrešaka i poboljšavajući sigurnost pacijenata. Unatoč trenutnih izazova integracije umjetne inteligencije u farmaceutsku industriju te nedostatku regulatornih okvira, kontinuiranim istraživanjem i prilagodbom, ona ima potencijal unaprijediti industriju, poboljšavajući ne samo proizvodne procese već i dajući sigurnija i učinkovitija zdravstvena rješenja.

# **SUMMARY**

## **Objectives**

In the last decade, artificial intelligence (AI) has advanced many industries, and the pharmaceutical industry is no exception. The application of artificial intelligence in drug quality control opens new horizons in efficiency, precision, and cost reduction. This technological advancement enables faster and more accurate analysis of drug quality data, which is important for patient safety. The goal of this research, based on a review of available literature, is to gain a deeper understanding of how artificial intelligence can improve processes in drug quality control. Artificial intelligence, for instance, can automatically recognize and classify irregularities in drug composition, significantly reducing the risk of human error. However, despite numerous advantages, there are also challenges in integrating these technologies into existing systems, including issues of compatibility, the need for specialized knowledge, and ethical dilemmas. Furthermore, with the development of artificial intelligence technologies, regulatory requirements are also changing, setting new standards for compliance in the pharmaceutical industry. In this context, through the review of available literature, further research and development of artificial intelligence technologies will be key to realizing the full potential in improving drug quality control.

## **Material and Methods**

The research conducted within the framework of this specialist work is theoretically oriented. During its development, literature was selected and analyzed based on its relevance to the theme and subject of the research, taking into account authors and publications in journals and books. The search covered a wide range of literature, from general articles to specialized works and current guidelines from regulatory bodies. Databases such as *PubMed*, *Science Direct*, *ResearchGate*, *Scopus*, and *Web of Science* were used for the purpose of researching literature.

## **Results**

The results of the conducted theoretical research and analysis of the professional literature indicate that artificial intelligence provides significant improvements in the processes of drug quality analysis, especially through increasing efficiency, precision, and reducing operational costs. However, despite the evident advantages, the integration of artificial intelligence into existing systems in the pharmaceutical industry presents certain challenges. These challenges include issues of compatibility of the new technology with existing systems, the need for specialized technical knowledge, and the impact on changes in regulatory requirements. Furthermore, the research points to the need for continuous research and development in the field of artificial intelligence in order to fully utilize its potentials in improving the processes of drug quality control.

## **Conclusion**

The integration of artificial intelligence into the pharmaceutical industry opens new opportunities for optimizing drug quality control processes, detecting defects, deviations, toxicity, counterfeits, and improving pharmacovigilance. Through this theoretical research, it



has been shown that artificial intelligence can significantly enhance precision and efficiency in drug quality analysis, reducing the risk of human errors and improving patient safety. Despite the current challenges of integrating artificial intelligence into the pharmaceutical industry and the lack of regulatory frameworks, with continuous research and adaptation, it has the potential to enhance the industry, improving not only production processes but also providing safer and more effective healthcare solutions.

# SADRŽAJ

|   |           |
|---|-----------|
| <b>1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA .....</b>  | <b>1</b>  |
| <b>2. CILJ ISTRAŽIVANJA.....</b>  | <b>2</b>  |
| <b>3. MATERIJAL I METODE – SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI.....</b>                              | <b>3</b>  |
| <b>3.1. Definicija i koncept umjetne inteligencije.....</b>                                       | <b>3</b>  |
| 3.1.1. Strojno učenje.....  | 5         |
| 3.1.2. Duboko učenje .....  | 6         |
| 3.1.3. Neuronske mreže.....   | 7         |
| 3.1.4. Neizravna logika .....   | 9         |
| <b>3.2. Povijest umjetne inteligencije.....</b>   | <b>10</b> |
| <b>3.3. Regulatorni okvir umjetne inteligencije.....</b>  | <b>13</b> |
| 3.3.1. Europska Unija.....  | 13        |
| 3.3.2. Sjedinjene Američke Države.....  | 14        |
| <b>3.4. Umjetna inteligencija u farmaceutskoj industriji .....</b>                                | <b>15</b> |
| <b>3.5. Regulatorne smjernice i standardi za računalne sustave u farmaceutskoj industriji ...</b> | <b>20</b> |
| 3.5.1. Europske regulatorne smjernice .....   | 21        |
| 3.5.2. Smjernice Agencije za hranu i lijekove SAD-a .....   | 22        |
| 3.5.3. ISPE GAMP 5 SMJERNICE .....  | 23        |
| <b>3.6. Primjena umjetne inteligencije u razvoju farmaceutskog oblika lijeka .....</b>            | <b>25</b> |
| 3.6.1. Optimizacija u razvoju farmaceutskih oblika .....  | 27        |
| <b>3.7. Primjena umjetne inteligencije u proizvodnji lijekova.....</b>                            | <b>29</b> |
| 3.7.1. Optimizacija proizvodnje lijekova .....  | 32        |
| 3.7.1.1. Sinteza kemijskih spojeva.....   | 33        |
| 3.7.1.2. Proces granulacije .....   | 34        |
| 3.7.1.3. Rudarenje podacima .....   | 34        |
| 3.7.2. Implementacija umjetne inteligencije u proizvodnji lijekova .....                          | 35        |
| <b>3.8. Primjena umjetne inteligencije u kontroli kakvoće lijekova.....</b>                       | <b>38</b> |
| 3.8.1. Nadzirano i nenadzirano učenje u kontroli kakvoće.....                                     | 41        |
| 3.8.2. Otkrivanje nedostataka.....  | 43        |
| 3.8.3. Detekcija anomalija i odstupanja u farmaceutskoj proizvodnji .....                         | 46        |
| 3.8.3.1. Analiza glavnog uzroka problema devijacija.....  | 47        |
| 3.8.4. Kontrola kvalitete pakiranja lijekova .....  | 48        |
| 3.8.5. Predviđanje fiziko-kemijskih svojstava lijeka .....  | 50        |
| 3.8.5.1. Toksičnost lijekova .....  | 51        |
| 3.8.6. Predviđanje stabilnosti u farmaceutskim istraživanjima.....                                | 52        |
| 3.8.7. Krivotvoreni lijekovi.....   | 54        |
| 3.8.8. Farmakovigilancija.....  | 58        |
| <b>3.9. Prednosti i izazovi umjetne inteligencije u farmaceutskoj industriji.....</b>             | <b>60</b> |
| 3.9.1. Prednosti umjetne inteligencije u farmaceutskoj industriji .....                           | 60        |
| 3.9.2. Nedostaci umjetne inteligencija i izazovi implementacije u farmaceutskoj industriji.....   | 61        |
| 3.9.3. Budućnost umjetne inteligencije u farmaceutskoj industriji.....                            | 63        |
| <b>4. RASPRAVA.....</b>   | <b>65</b> |

|                            |           |
|----------------------------|-----------|
| <b>5. ZAKLJUČAK.....</b>   | <b>67</b> |
| <b>6. LITERATURA .....</b> | <b>68</b> |
| <b>7. ŽIVOTOPIS.....</b>   | <b>74</b> |

# 1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

Umjetna inteligencija (engl. *Artificial Intelligence, AI*) je grana znanosti koja se bavi inteligentnim strojnim učenjem, posebice pametnim računalnim programima koji daju rezultate slične ljudskom procesu opažanja (1). Temeljna metodološka pitanja umjetne inteligencije istraživana su u filozofiji od davnina, a eksperimenti o mogućnosti stvaranja sustava umjetne inteligencije počeli su tek s izgradnjom prvih računala u 20. stoljeću (2). Alan Turing predložio je Turingov test kao način za procjenu mogu li strojevi razmišljati, temeljen na ideji da ako se program ne može razlikovati od čovjeka u komunikaciji, treba ga smatrati inteligentnim. Turingov članak iz 1950. smatra se prvim radom u području umjetne inteligencije (3). Sustavi umjetne inteligencije tipično rade primanjem velike količine označenih podataka za obuku, analizirajući podatke za prepoznavanje veza i obrazaca. Umjetna inteligencija se može koristiti za upravljanje i poboljšanje svih aspekata proizvodnog procesa, uključujući osiguranje kvalitete, predviđeno održavanje, minimiziranje otpada, poboljšanje dizajna i automatizaciju procesa (4). Primjena umjetne inteligencije u farmaceutskoj industriji promijenila je mnoge aspekte istraživanja, razvoja, proizvodnje, kliničkih ispitivanja i marketinga lijekova. Umjetna inteligencija poboljšava točnost, smanjuje greške i omogućava nove ideje koje su prethodno bile nemoguće. Automatizacija pogonjena umjetnom inteligencijom u proizvodnji lijekova pojednostavljuje operacije, poboljšava kontrolu kvalitete i optimizira parametre proizvodnje. Napredna kontrola procesa i otkrivanje grešaka omogućuju učinkovitu proizvodnju, dok analiza trendova uz pomoć umjetne inteligencije pomaže u identifikaciji i rješavanju budućih problema. Gledajući unaprijed, farmaceutska industrija vjerojatno će značajno rasti zbog potencijala umjetne inteligencije da promijeni procese razvoja lijekova i poboljša ishode za pacijente (5).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Cilj ovog specijalističkog rada je pružiti pregled i analizu trenutnih znanstvenih istraživanja o primjeni umjetne inteligencije u farmaceutskoj industriji, posebno usmjeravajući se na kontrolu kakvoće lijekova. S obzirom na to da umjetna inteligencija predstavlja značajnu prekretnicu u industriji, rad istražuje hipotezu da ona može značajno unaprijediti procese u farmaceutskoj industriji, omogućavajući inovacije koje prethodno nisu bile dostižne. U tu svrhu, rad detaljno istražuje različite modele i tipove umjetne inteligencije, naglašavajući njihovu relevantnost i primjenu u farmaceutskom kontekstu. Posebna pažnja posvećena je utjecaju umjetne inteligencije na kontrolu kvalitete lijekova, gdje se analizira njen doprinos u razvoju farmaceutskih oblika, predviđanju stabilnosti i toksičnosti lijekova, u vizualnom pregledu i otkrivanju nedostataka te drugim aspektima kontrole kakvoće. Rad je zamišljen kao teorijsko istraživanje zasnovano na sustavnom pregledu relevantne literature, pružajući duboki uvid u to kako umjetna inteligencija može doprinijeti povećanju učinkovitosti, preciznosti i smanjenju troškova u farmaceutskoj industriji, obuhvaćajući ne samo trenutnu primjenu i učinak umjetne inteligencije u farmaciji, već i istraživanje potencijala za buduće inovacije i unapređenja.

### **3. MATERIJAL I METODE – SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI**

#### **3.1. Definicija i koncept umjetne inteligencije**

Godine 1955. John McCarthy, jedan od pionira umjetne inteligencije, bio je prvi koji je definirao pojam umjetne inteligencije i to na sljedeći način: „Cilj umjetne inteligencije je razviti strojeve koji se ponašaju kao da su inteligentni,, (6).

Umjetna inteligencija predstavlja tehnologiju koja imitira ljudsku inteligenciju kroz upotrebu računala, omogućujući im da razmišljaju i djeluju poput ljudi. Osnovni zadatak umjetne inteligencije je traženje djelotvornijih metoda za obradu informacija i rješavanje problema. Sustavi umjetne inteligencije uključuju napredne mreže i uređaje koji funkcioniraju slično ljudskom umu (7).

Umjetna inteligencija je istovremeno i karakteristika sustava, omogućujući im da se ponašaju inteligentno, ali i akademska disciplina koja proučava te inteligentne sposobnosti. Sustavi umjetne inteligencije imaju sposobnost obavljanja složenih zadataka sličnih ljudskom kognitivnom procesu, kao što su analiza podataka, prepoznavanje obrazaca i donošenje odluka. Akademske, umjetna inteligencija uključuje proučavanje teorija i modela koji leže u temelju ovih inteligentnih ponašanja.

Postoje dvije primarne perspektive umjetne inteligencije:

- Jaka umjetna inteligencija (engl. *strong artificial intelligence*) sugerira da bi odgovarajuće programirana računala mogla pokazivati kognitivne funkcije slične ljudskom mozgu, uključujući učenje i rješavanje problema.

- Slaba umjetna inteligencija (engl. *weak artificial intelligence*) smatra računala alatima za imitiranje inteligencije, prikladnima za automatiziranje rutinskih zadataka i provođenje sofisticiranih analiza podataka.

Umjetna inteligencija je spoj različitih disciplina. Matematički algoritmi čine osnovu za većinu tehnika obrade podataka, dok kognitivne znanosti poput psihologije i neuroznanosti doprinose razvoju sustava koji repliciraju ljudske misaone procese (2).

Neki od ključnih aspekata i tehnologija umjetne inteligencije su:

- Kategorizacija - Umjetna inteligencija zahtijeva mnogo informacija o problemu koji treba riješiti. Potrebno je stvoriti kategorije ili kriterije za specifično područje koje umjetna inteligencija može koristiti za identifikaciju i rješavanje problema u različitim domenama.
- Klasifikacija - Odnosi se na proces podjele problema korisnika ili poslovnih potreba u različite kategorije radi lakšeg upravljanja i obrade.
- Strojno učenje (engl. *Machine Learning, ML*) - Dio umjetne inteligencije i računalne znanosti koji se fokusira na korištenje podataka i algoritama za modeliranje načina na koji ljudi uče, postupno povećavajući točnost. Tehnike strojnog učenja uključuju nadzirano učenje, nenadzirano učenje i učenje pojačanjem.
- Duboko učenje (engl. *Deep Learning, DL*) - Funkcija umjetne inteligencije koja oponaša ljudski mozak u stvaranju uzoraka za obradu informacija i donošenje odluka. Koristi se za obradu i predviđanje podataka koristeći neuronske mreže.
- Učenje s pojačanjem - Dio umjetne inteligencije gdje stroj uči na način sličan ljudima, učeći iz svojih pogrešaka kroz pokušaje i pogreške.
- Robotika - Granica koja osigurava da strojevi vide i rade poput ljudi. Umjetna inteligencija pomaže robotima da u određenim situacijama rade pametnije.

- Obrada prirodnog jezika - Omogućava strojevima da razumiju i dekodiraju jezik i dijalekte tijekom govora.
- Računalni vid - Tehnika koja omogućava računalu da vidi i razumije slike.
- Suradničko filtriranje - Koristi se za detekciju velikih skupova podataka i manipulaciju umjetnom inteligencijom, pretvarajući klasifikaciju i analizu podataka u kritična znanja ili aktivnosti (4).

### 3.1.1. Strojno učenje

Strojno učenje se bavi računalnim algoritmima koji omogućuju računalima da automatski uče i unaprjeđuju se iz iskustva. Sustavi koriste algoritme strojnog učenja kako bi naučili iz iskustva i poboljšali se, što im omogućuje bolje donošenje odluka. Opis strojnog učenja uključuje primjenu umjetne inteligencije koja uči algoritme ili računalne programe da se automatski prilagode određenom zadatku i razviju vještine bez programiranja, poboljšavajući sposobnost računalnih programa da pristupe podacima i koriste ih za učenje.

Postoje tri osnovne kategorije strojnog učenja kao što prikazuje **Slika 1**.



**Slika 1** – Osnovne kategorije strojnog učenja (preuzeto i prilagođeno iz [5] sukladno CC4 licenci)



- Nadzirano učenje - Koristi se kada podaci sadrže ulazne varijable i ciljne vrijednosti izlaza. Algoritam uči kako prevesti ulaznu funkciju u izlaznu. Cilj je uspostaviti generator rizika i tražiti ispitivanja za optimizaciju.
- Nenadzirano učenje - Suprotno je nadziranom učenju. Primjenjuje se kada su podaci dostupni samo kao ulaz, a ne postoji odgovarajuća izlazna varijabla. Klasteriranje, odnosno grupiranje podataka, je jedan od najčešćih tipova nenadziranih algoritama. Ova tehnika otkriva unutarnje skupine u podacima i koristi ih za predviđanje izlaza za nepoznate ulaze.
- Učenje pojačanjem - Slično je metodi nenadziranog učenja. Radi se o instrukciji strojnog učenja za izgradnju redosljeda odlučivanja (5).

### **3.1.2. Duboko učenje**

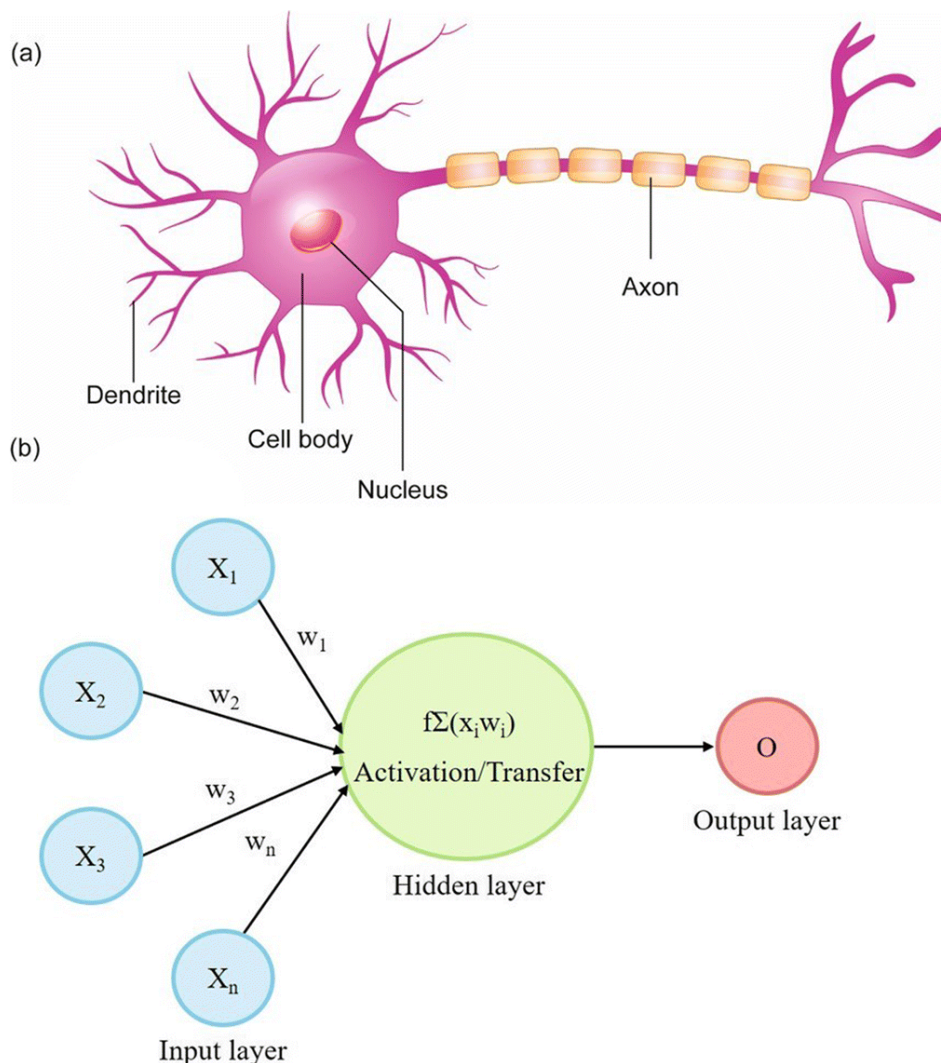
Duboko učenje predstavlja ključnu funkciju umjetne inteligencije koja imitira rad ljudskog mozga u stvaranju obradi podataka i donošenju odluka. Ova metoda, koja je dio strojnog učenja unutar šireg polja umjetne inteligencije, specijalizirana je za učenje iz neorganiziranih ili mrežnih podataka, poznata i kao duboko neuronsko učenje. Omogućava korisnicima da analiziraju i predviđaju podatke putem neuronskih mreža, koje su strukturalno povezane s ljudskim mozgom. Rad dubokog učenja nije linearan i odvija se pri radu s kompleksnim, nestrukturiranim podacima. Ovo uključuje aktivnosti poput prepoznavanja objekata i obrade govora. Za analizu podataka koriste se hijerarhijske neuronske mreže, koje su dio duboke analize unutar strojnog učenja. Razlikuju se od tradicionalnijih pristupa jer procesiraju podatke kroz složene slojeve, gdje svaki sloj pruža dodatne informacije za idući. Umjetna inteligencija je najširi pojam, obuhvaćajući tehnologije koje omogućuju računalima da oponašaju ljudsko ponašanje u širokom spektru zadataka. Unutar tog širokog polja umjetne inteligencije nalazi se strojno učenje, koje je specifičan podskup umjetne inteligencije i koristi statističke metode za

omogućavanje strojevima da uče iz iskustava i poboljšavaju svoje izvedbene značajke. Još uže usmjeren, duboko učenje je podskup strojnog učenja, oslanjajući se na algoritme koji su inspirirani strukturama i funkcijama ljudskog mozga, posebno neuronima i njihovim mrežama, kako bi se omogućilo još dublje razumijevanje podataka i izvlačenje složenijih obrazaca (4).

### 3.1.3. Neuronske mreže

Umjetne neuronske mreže (engl. *Artificial Neural Network, ANN*) su računalni modeli nadahnuti biologijom koji oponašaju sposobnost mozga da uči kroz primjere. Ljudski mozak se sastoji od milijardi procesnih jedinica zvanih neuroni, koji su međusobno povezani putem sinapsi koje omogućavaju prijenos informacija od jednog neurona do drugog. Biološki neuron se sastoji od tijela stanice s jezgrom koja kontrolira aktivnosti stanice, dendrita koji prenose informacije do stanice te aksona koji su poput dugih niti i prenose informacije sljedećoj stanici, kao što je prikazano na **Slici 2**.

Slično ljudskim neuronima, umjetne neuronske mreže su sačinjene od umjetnih neurona ili procesnih elemenata koji su povezani putem koeficijenata, odnosno težina. Tipična umjetna neuronska mreža ima tri glavna strukturalna sloja: ulazni, skriveni i izlazni. Prvi sloj, ulazni sloj, odgovara dendritima biološkog neurona i prenosi informacije na sljedeći sloj. Skriveni sloj je središnji sloj između ulaznog i izlaznog sloja i povezuje ih putem određenih koeficijenata te se sastoji od određenog broja neurona. Broj neurona u skrivenom sloju obično se određuje metodom pokušaja i pogrešaka. Ako je neurona premalo, to može umanjiti sposobnost učenja mreže, dok previše neurona može dovesti do pamćenja ili prenaučivosti podataka, što smanjuje sposobnost generalizacije. Dakle, treba odabrati broj skrivenih neurona koji će dati najviši koeficijent korelacije i najmanju pogrešku. Zadnji sloj, izlazni sloj, sadrži izlaze, odnosno ciljeve. Opisana umjetna neuronska mreža prikazana je shematskim prikazom na **Slici 2** (8).



**Slika 2** – Shematski prikaz biološkog neurona i umjetne neuronske mreže (preuzeto iz [8] uz suglasnost izdavača)

Umjetne neuronske mreže sastoje se od skupa međusobno povezanih jedinica ili čvorova. Svaki čvor prima podatke koji nisu izravno povezani s ostalima u mreži, a zatim koristi algoritme da te podatke pretvori u određeni izlaz, bilo pojedinačno ili u višestrukim povezanim jedinicama. Taj proces se koristi za rješavanje složenih problema (7).

Postoje različite vrste umjetnih neuronskih mreža. Multislojni perceptron (engl. *Multilayer perceptron*, *MLP*) je najčešće korištena struktura zbog svoje manje složenosti i sposobnosti da daje dobre rezultate pri radu s nelinearnim odnosima. Sastoji se od više slojeva, uključujući

skrivenne slojeve između ulaznog i izlaznog sloja te se koristi u različitim primjenama poput identifikacije, optimizacije i prepoznavanja uzoraka. Rekurentne neuronske mreže (engl. *Recurrent Neural Networks, RNN*) imaju sposobnost pamćenja odnosa i pohrane informacija zahvaljujući svojim samo povezanim neuronima u skrivenim slojevima. One uključuju petlje koje omogućuju mreži da zapamti prethodne informacije, što je korisno u sekvencionalnim zadacima. Konvolucijske neuronske mreže (engl. *Convolutional Neural Networks, CNN*) koriste lokalizirane veze i specifične topologije i široko se koriste u obradi slika, prepoznavanju uzoraka, obradi bioloških sustava, detekciji objekata i obradi kompleksnih funkcija mozga (7).

Metodologija umjetne neuronske mreže predstavlja potencijalni postupak modeliranja, posebno za skupove podataka koji imaju ne-linearnu povezanost, često prisutnu u farmaceutskim istraživanjima. Za analizu specifikacija modela, takav model ne zahtijeva poznavanje izvora podataka. Međutim, često imaju mnoge teže podatke koje treba analizirati te zahtijevaju veće skupove podataka za obuku (1).

#### **3.1.4. Neizrazita logika**

Neizrazita (engl. *fuzzy*) logika je metoda koja se koristi za rješavanje problema u različitim inženjerskim disciplinama, a sada se primjenjuje i u otkriću i dizajnu lijekova (9). Neizrazita logika se često koristi u naprednim sustavima i modernim sustavima kontrole. Ova metoda je učinkovita u rješavanju problema jer na sličan način kao ljudsko razmišljanje obrađuje informacije, ali mnogo brže. Neizrazita logika djeluje tako da prikuplja informacije i pretvara ih u smislenije podatke korištenjem takozvanih *fuzzy* setova (10). Za razliku od klasične teorije skupova, neizrazita logika ne operira s apsolutnim vrijednostima 0 ili 1, već koristi vrijednosti između 0 i 1 koje pokazuju stupanj pripadnosti određenoj skupini. Neizrazita logika prepoznaje da u stvarnom svijetu sve stvari imaju stupnjevitu prirodu i koristi se za rješavanje problema koji su obilježeni složenošću, nesigurnošću i nedostatkom znanja. Jedna od ključnih primjena

neizrazite logike su modeli bazirani na *fuzzy* pravilima, gdje se veze između varijabli u sustavu modeliraju korištenjem pravila koja se mogu lingvistički interpretirati. Neizrazita logika je posebno korisna pri opisivanju svojstava ciljnih objekata za optimizaciju. Na primjer, u izradi farmaceutskih oblika, tableta koja se raspada za 200 sekundi ima idealnu poželjnost (vrijednost 1), ali tableta koja se raspada za 210 sekundi nije potpuno nepoželjna te joj se može dodijeliti poželjnost od 0,9. Osnovni koraci neizrazite logike u modeliranju procesa uključuju organizaciju ulaznih i izlaznih podataka, klasificiranje izlaznog skupa, povezivanje ulaza s izlazima, identifikaciju značajnih varijabli i korištenje baze pravila za donošenje zaključaka (9).

### **3.2. Povijest umjetne inteligencije**

Alan Turing postavio je temelje umjetne inteligencije. Turingov test, osmišljen 1950. godine, nastojao je utvrditi mogu li strojevi pokazati ljudsku inteligenciju. Bazirao se na principu nerazlučivosti između odgovora stroja i čovjeka u kontroliranom konverzacijskom okruženju. Turingov stroj, apstraktna reprezentacija računalnog uređaja, služi kao temeljni model za modernu računalnu znanost, koristeći mnogo toga što danas razumijemo o algoritmima i računanju.

Godine 1956., konferencija u Dartmouth koledžu (Hanover, New Hampshire), označila je ključni trenutak u povijesti umjetne inteligencije, područja koje je trebalo redefinirati granice onoga što strojevi mogu postići. Organizirali su je John McCarthy, Marvin Minsky, Nathaniel Rochester i Claude Shannon, a ova konferencija ne samo da je skovala izraz "umjetna inteligencija" nego je i postavila njezina temeljna načela. Konferencija je okupila raznoliku skupinu istraživača, svaki s jedinstvenim pogledima na strojnu inteligenciju. Tu je McCarthy predložio ideju o „strojnoj inteligenciji“, tvrdeći da se svaki aspekt učenja ili bilo koje druge značajke inteligencije mogu u principu toliko precizno opisati da stroj može simulirati isto. Konferencija, prvotno predviđena kao jednomjesečni projekt, postavila je ambiciozne ciljeve,

predviđajući značajne proboje u strojnom učenju, neuronskim mrežama i automatiziranom razumijevanju.

Nakon Dartmouth konferencije, krajem 1950-ih do početka 1970-ih svjedočilo se onome što se sada često naziva „Zlatnim dobom umjetne inteligencije“. Ovo razdoblje obilježeno je značajnim financiranjem, posebno od vojnih izvora, i istaknutim napretkom u tehnologiji i promišljanju umjetne inteligencije. Jedan od najistaknutijih razvoja tijekom tog vremena bio je stvaranje računalnog programa SHRDLU-a od strane Terryja Winograda. Winogradov program mogao je komunicirati s korisnikom na engleskom jeziku kako bi odredio akcije koje bi trebao poduzeti, pomičući blokove prema naredbama korisnika. Pokazao je kako računala mogu razumjeti i djelovati na temelju korisničkog unosa na prirodnom jeziku što je predstavljalo značajan korak u razvoju umjetne inteligencije.

Kroz razvoj umjetne inteligencije, ključno shvaćanje došlo je s razumijevanjem računske složenosti. Dok su istraživači umjetne inteligencije išli sve dublje u stvaranju inteligentnih strojeva, suočili su se s matematičkom stvarnošću da su mnogi problemi inherentno složeni i odolijevaju jednostavnim računalnim rješenjima. Razumijevanje te činjenice bilo je ključno, označavajući promjenu u pristupu zajednice umjetne inteligencije. Ovo shvaćanje dovelo je do reevaluacije strategija, umjesto pokušaja rješavanja problema čistom računalnom snagom, fokus se pomaknuo na razvijanje sofisticiranijih algoritama koji bi mogli elegantnije i učinkovitije upravljati složenošću. To je bilo razdoblje koje je smanjilo početni optimizam umjetne inteligencije realističnijom procjenom onoga što je računski moguće.

Razdoblje od druge polovice 1970-ih godina do početka 1990-ih godina obilježeno je smanjenim financiranjem i umanjenim očekivanjima umjetne inteligencije. Tijekom tog vremena, nekoliko visoko profiliranih projekata umjetne inteligencije nije ispunilo svoja visoka obećanja, dovodeći do razočaranja među financijerima i javnosti. Jedan od doprinosećih faktora bio je podcjenjivanje složenosti izazova umjetne inteligencije. Zadaci koje su ljudi smatrali

trivijalnim, poput prepoznavanja govorenih riječi ili razumijevanja prirodnog jezika, pokazali su se izuzetno teškima za strojeve.

Oživljavanje umjetne inteligencije u 20. i početkom 21. stoljeća u značajnoj mjeri može se pripisati napretku u strojnom učenju i neuronskim mrežama, područjima koja su prvotno postojala na rubovima glavnog istraživanja. Ovo ponovno pojavljivanje označilo je odlazak od ranijih simboličkih pristupa umjetne inteligencije, simbolizirajući prelazak prema metodologijama vođenim podacima. Strojno učenje se pojavilo kao ključna snaga u umjetnoj inteligenciji, adresirajući ograničenja prethodnih sustava zasnovanih na pravilima. Za razliku od tradicionalne umjetne inteligencije, gdje je inteligencija bila izražena kroz eksplicitno kodirane upute, algoritmi strojnog učenja poboljšavali su se i prilagođavali putem izloženosti podacima. Ova promjena paradigme bila je pod utjecajem shvaćanja da se inteligencija može postići ne samo simuliranjem procesa razmišljanja, već omogućavanjem sustavima da uče iz iskustva, slično ljudima. Paralelno s time, neuronske mreže su stekle zamah, crpeći inspiraciju iz bioloških neuronskih mreža ljudskog mozga. Razvoj neuronskih mreža predstavljao je značajan korak u stvaranju sustava umjetne inteligencije koji mogu obraditi informacije i učiti na način koji podsjeća na ljudske kognitivne procese. Ponovno pojavljivanje neuronskih mreža dodatno je potaknuto evolucijom dubokog učenja, podskupa strojnog učenja temeljenog na višeslojnim neuronskim mrežama. Duboko učenje pokazalo je izvanredan uspjeh na područjima poput prepoznavanja slika i govora, gdje su tradicionalne metode imale poteškoća. Taj uspjeh bio je podržan povećanom dostupnošću velikih skupova podataka i poboljšanom računalnom snagom, omogućujući treniranje složenijih modela (3).

### 3.3. Regulatorni okvir umjetne inteligencije

#### 3.3.1. Europska Unija

Europska komisija predstavila je u travnju 2021. godine *Prijedlog uredbe Europskog Parlamenta i Vijeća o utvrđivanju usklađenih pravila o umjetnoj inteligenciji (Akt o umjetnoj inteligenciji) i izmjeni određenih zakonodavnih akata unije o umjetnoj inteligenciji*, koji predstavlja prvi ozbiljan pokušaj reguliranja umjetne inteligencije na razini pravosuđa u sklopu Europske unije (12). Ovaj zakon, poznat kao *Akt o umjetnoj inteligenciji*, vjerojatno će postati referentni okvir za druge države, poput SAD-a i Velike Britanije, te bi mogao utjecati i na druge zemlje. Ovaj akt također ima značajan potencijal oblikovati kako će Europska Unija, tako i svijet, pristupiti regulaciji umjetne inteligencije u skorijoj budućnosti (11). Sukladno *Aktu o umjetnoj inteligenciji* sustav umjetne inteligencije definira se na sljedeći način: „Sustav umjetne inteligencije“ ili „UI“ sustav znači softver koji je razvijen pomoću barem jedne tehnike ili pristupa iz Priloga I. i koji može, za zadani skup ciljeva koje odredi čovjek, generirati izlazne rezultate, kao što su sadržaj, predviđanja, preporuke ili odluke, koji utječu na okruženja s kojima su u interakciji. Prilog I. detaljno opisuje različite tehnike i pristupe umjetne inteligencije koji se koriste u modernim sustavima umjetne inteligencije kao što su pristupi strojnog učenja, pristupi temeljeni na logici i znanju te statistički pristupi (12).

Jedan od ključnih aspekata *Akta o umjetnoj inteligenciji* naglasak je na upravljanju rizicima povezanim s umjetnom inteligencijom. S obzirom na to da umjetna inteligencija može biti izvor različitih rizika, važno je da organizacije koje razvijaju i koriste sustave umjetne inteligencije učinkovito upravljaju tim rizicima. Posebno je bitno da mogu pouzdano identificirati, točno procijeniti i adekvatno odgovoriti na te rizike, posebno u situacijama visokog rizika (11). Prema *Aktu o umjetnoj inteligenciji* sustav umjetne inteligencije će se smatrati visokorizičnim bez obzira je li samostalno stavljen na tržište ili u uporabu pod sljedećim uvjetima:



- a) Sustav umjetne inteligencije namijenjen je za upotrebu kao sigurnosna komponenta proizvoda, ili je sam po sebi proizvod, obuhvaćen zakonodavstvom Unije o usklađivanju navedenim u Prilogu II;
- b) Proizvod čija je sigurnosna komponenta sustav umjetne inteligencije, ili sam sustav inteligencije kao proizvod, mora proći procjenu sukladnosti od treće strane kako bi se mogao staviti na tržište ili u uporabu prema zakonodavstvu Unije o usklađivanju navedenom u Prilogu II (12).

Europski pristup regulaciji umjetne inteligencije spada u legalističku kategoriju, koja se fokusira na sistemsko rješavanje problema povezanih s umjetnom inteligencijom, uključujući odgovornost, privatnost i kibernetičku sigurnost. Ovaj pristup je orijentiran prema riziku i stavlja čovjeka u središte svih razmatranja te teži k razvoju sveobuhvatne politike za kontrolu umjetne inteligencije radi zaštite osnovnih ljudskih prava. Kritiziran je zbog svoje konzervativnosti, što može umanjiti investicijski interes, ali njegova orijentacija na temeljne vrijednosti ima potencijal utjecati na globalnu regulaciju umjetne inteligencije (13).

### **3.3.2. Sjedinjene Američke Države**

Iako umjetna inteligencija pruža brojne ekonomske prednosti i ima potencijal transformirati gospodarstvo, njezina inherentna rizična priroda za tržišta i potrošače stvara hitnu potrebu za regulativnim mjerama. S obzirom na to da se korištenje i razvoj umjetne inteligencije neizbježno povećavaju, potrebno je razviti pažljivo promišljeno zakonodavstvo koje bi uravnotežilo poticanje inovacija te istovremeno osiguravalo zaštitu potrošača. Često se ističe da je zaštita potrošača glavni pokretač iza zakonodavne regulacije umjetne inteligencije, posebice zbog potencijalnih ekonomskih i individualnih rizika koje nosi (14).

U listopadu 2022. godine, Ured Bijele kuće za znanost i tehnologiju (OSTP) objavio je nacrt *Povelje o pravima umjetne inteligencije*, koja predstavlja načela i ideje o tome kako ih

primijeniti u praksi te je orijentirana na umjetnu inteligenciju kao sustav, a ne kao izvor izlaza koji bi trebao biti reguliran. *Povelja o pravima umjetne inteligencije* se primjenjuje na automatizirane sustave koji bi mogli značajno utjecati na građanska prava američke javnosti, građanske slobode i privatnosti. To je korak u pravom smjeru, odnosno prema reguliranju upotrebe umjetne inteligencije, a ne nje same. Međutim, pristup implementaciji nije dovoljno smion, a definicija automatiziranog sustava je previše inkluzivna. To bi moglo opisati gotovo bilo koji sustav kojeg korisnik koristi, jer su računalni postupci neraskidivo povezani s softverom i hardverom. Međutim, zahtjev da utjecaj bude značajan ograničio bi automatizirane sustave koji se razmatraju na sustave umjetne inteligencije u kritičnim primjenama. *Povelja o pravima umjetne inteligencije* iznosi sljedećih pet principa:

- sigurni i učinkoviti sustavi
- zaštita od algoritamske diskriminacije i nepravednih sustava
- zaštita od zloupotrebe podataka i agencija o tome kako se koriste osobni podaci
- znanje o korištenju automatiziranog sustava i razumijevanje njegovih utjecaja
- mogućnost odabira izlaska iz automatiziranog sustava u korist ljudske alternative.

Za svako načelo, izlaže se njegova važnost i što se očekuje od automatiziranih sustava da se usklade s navedenim načelima te opisuje kako se to može primijeniti kroz široke opise primjera, no ne sadrži mehanizme provedbe (15).

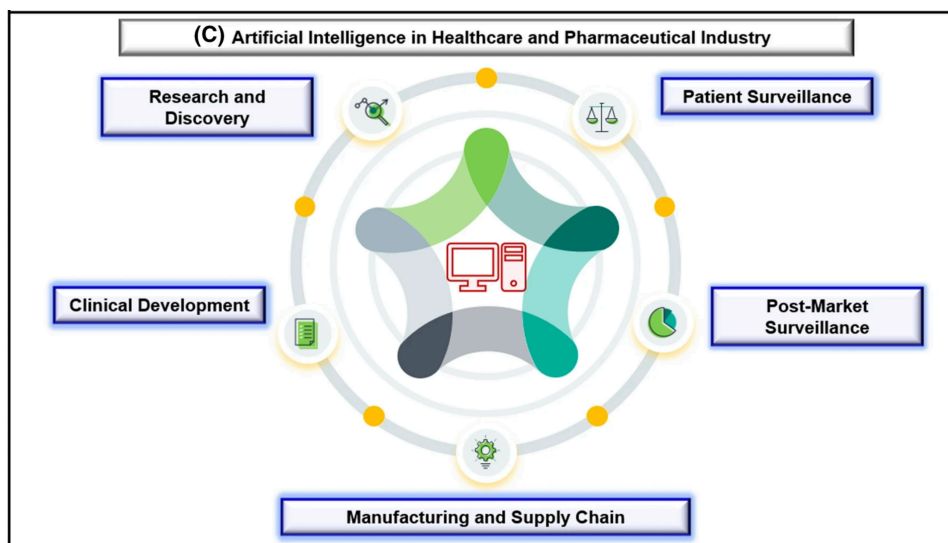
### **3.4. Umjetna inteligencija u farmaceutskoj industriji**

Različite industrije, uključujući farmaceutsku, teže unapređenju kako bi zadovoljile zahtjeve i očekivanja svojih kupaca, koristeći različite metodologije. Farmaceutska industrija igra ključnu ulogu u spašavanju života, temeljeći se na neprekidnoj inovaciji i usvajanju novih tehnologija kako bi se odgovorilo na globalne zdravstvene izazove i reagiralo na medicinske hitnosti poput

nedavne pandemije. Inovacije u farmaceutskoj industriji obuhvaćaju različita područja, uključujući tehnologiju proizvodnje, pakiranje, kontrolu kvalitete i marketinške strategije usmjerene na kupce. Inovacije se kreću od malih molekula lijekova do bioloških lijekova, s težnjom k boljoj djelotvornosti i stabilnosti. Farmaceutska industrija suočava se s brojnim preprekama, uključujući potrebu za stručnom radnom snagom i kontinuiranu obuku zdravstvenog osoblja. Identifikacija i rješavanje nedostataka vještina u radnoj snazi su ključni zadaci. Primijećeno je da su poremećaji u lancu opskrbe lijekovima, kao drugi najveći izazov, imali veliki utjecaj, a farmaceutske industrije teže napretku u lancu opskrbe i inovativnim modelima za rješavanje tih izazova (16).

U posljednjih nekoliko godina zabilježen je značajan porast interesa za upotrebu tehnologije umjetne inteligencije u području farmacije, uključujući otkrivanje novih lijekova, dizajniranje različitih farmaceutskih oblika, polifarmakologiju, kliničku farmaciju i slično. Tehnološki pristupi umjetne inteligencije simuliraju ljudsko razmišljanje, rješavanje problema i donošenje odluka, a upotreba automatiziranih radnih procesa i baza podataka uz pomoć umjetne inteligencije omogućuje efikasnu analizu. Zbog takvog pristupa, lakše je dizajnirati nove hipoteze, strategije, predviđanja i analizirati različite povezane faktore u kraćem vremenskom periodu i uz manje troškove (1).

Umjetna inteligencija u zdravstvu i farmaceutskoj industriji ima pet značajnih primjena koje mijenjaju cijeli scenarij. Te primjene uključuju istraživanje i otkrivanje novih lijekova, klinički razvoj, proizvodnju i lanac opskrbe, nadzor pacijenata i nadzor nakon stavljanja lijeka na tržište kao što prikazuje **Slika 3**. (17).



**Slika 3** – Primjena umjetne inteligencije u farmaceutskoj industriji (*preuzeto iz [17] uz suglasnost izdavača*)

U procesu otkrivanja novih lijekova koristi se znanost o podacima i strojno učenje za brzu analizu velikih skupova podataka, čime umjetna inteligencija doprinosi otkrivanju novih farmakološki aktivnih molekula. Također pomaže u pretraživanju znanstvene literature i različitih izvora informacija za inovacije u terapijama uključujući i razvoj novih farmaceutskih oblika. U kliničkim ispitivanjima, automatizacijom umjetne inteligencije značajno se skraćuje vrijeme i troškovi takvih studija, a poboljšavaju se ishodi. Primjenjuje se u automatskom generiranju protokola studija i ubrzava manualne zadatke koristeći obradu prirodnog jezika.

Proizvodni postupci u farmaceutskoj industriji unapređuju se korištenjem umjetne inteligencije, omogućavajući tvrtkama da analiziraju podatke iz procesa proizvodnje i senzora koji ih prate te predviđaju probleme u procesu proizvodnje, pitanja kontrole kvalitete i pružaju rješenja za njihovu korekciju. Također, umjetna inteligencija može bolje predvidjeti potražnju i ponudu te preporučiti najbolje akcije operatorima lanca opskrbe. U području farmakovigilancije, umjetna inteligencija pomaže u obradi sve većeg broja izvještaja o neželjenim učincima lijekova koji

rastu godišnje. Omogućava automatizaciju i centralizaciju prijema izvještaja o nuspojavama, smanjujući radni teret i ubrzavajući proces istraživanja (4).

Umjetna inteligencija i strojno učenje ključni su u analizi velikih podataka iz genoma, proteomike i kliničkih ispitivanja, ubrzavajući i povećavajući preciznost u otkrivanju novih lijekova. Integracija umjetne inteligencije s tradicionalnim pristupima u kemijskoj sintezi poboljšava procese identifikacije potencijalnih lijekova, olakšavajući dizajniranje novih spojeva. Također tehnike umjetne inteligencije unapređuju tradicionalne metode dizajna lijekova, omogućujući efikasnije predviđanje struktura ciljnih proteina i interakcija s lijekovima. U razvoju lijekova, primjenjuje se od sinteze peptida i dizajna malih molekula aktivnih farmaceutskih supstancija do predviđanja bioaktivnih agenasa i praćenja oslobađanja djelatnih tvari iz farmaceutskih oblika. Ovaj sveobuhvatan utjecaj umjetne inteligencije na farmaceutsku industriju pokazuje njezinu ključnu ulogu u napretku i inovacijama u otkrivanju i razvoju lijekova, smanjujući vremenske i financijske troškove koji su tradicionalno povezani s tim procesima (17). U razvoju farmaceutskih proizvoda istraženo je više modela umjetne inteligencije s ciljem poboljšanja različitih aspekata procesa, a **Tablica 1.** prikazuje neke od uobičajeno istraživanih modela u tom području.

**Tablica 1** – Popis deset najčešće korištenih modela umjetne inteligencije u farmaceutskoj industriji (*preuzeto i prilagođeno iz [16] sukladno CC4 licenci*)

| Modeli učenja umjetne inteligencije   | Opis modela   |
|---|---|
| <b>Generativne suparničke mreže</b> (engl. <i>Generative Adversarial Networks, GANs</i> )       | Generativne suparničke mreže se široko koriste u razvoju farmaceutskih proizvoda za generiranje novih kemijskih struktura i optimizaciju njihovih svojstava. Generativne suparničke mreže sastoje se od generatorne mreže koja stvara nove molekule i diskriminatorne mreže koja ocjenjuje njihovu kvalitetu, što dovodi do stvaranja strukturno raznolikih i funkcionalno optimiziranih kandidata za lijekove. |
| <b>Rekurentne neuronske mreže</b> (engl. <i>Recurrent Neural Networks, RNNs</i> )               | Rekurentne neuronske mreže se često koriste za zadatke temeljene na sekvencijama u razvoju lijekova, kao što su predviđanje struktura proteina, analiza genomičkih podataka i dizajniranje sekvenci peptida. Oni hvataju sekvencijalne ovisnosti i mogu generirati nove sekvence na temelju naučenih obrazaca.  |
| <b>Konvolucijske neuronske mreže</b> (engl. <i>Convolutional Neural Networks, CNNs</i> )        | Konvolucijske neuronske mreže su učinkovite u zadacima temeljenim na slikama, uključujući analizu molekularnih struktura i identifikaciju potencijalnih ciljeva lijekova. Oni mogu izvući relevantne značajke iz molekularnih slika i pomoći u dizajnu lijekova i identifikaciji ciljeva.   |
| <b>Mreže dugog kratkoročnog pamćenja</b> (engl. <i>Long Short-Term Memory Networks, LSTMs</i> ) | Mreže dugog kratkoročnog pamćenja su vrsta rekurentnih neuronskih mreža koje se ističu u modeliranju i predviđanju vremenskih ovisnosti. Koriste se u studijama farmakokinetike i farmakodinamike za predviđanje koncentracijsko-vremenskih profila lijekova i procjenu učinkovitosti lijekova.   |
| <b>Transformer modeli</b>   | Transformer modeli primijenjeni su na zadatke obrade prirodnog jezika u farmaceutskom području. Oni mogu izvući korisne informacije iz znanstvene literature, patentnih baza podataka i podataka kliničkih ispitivanja, omogućujući istraživačima donošenje informiranih odluka u razvoju lijekova.   |
| <b>Tehnike pojačanog učenja</b> (engl. <i>Reinforcement Learning, RL</i> )                      | Tehnike pojačanog učenja primijenjene su za optimizaciju strategija doziranja lijekova i razvoj personaliziranih planova liječenja. Algoritmi uče iz interakcija s okolinom kako bi donosili sekvencijalne odluke, pomažući u optimizaciji doza i poboljšanju ishoda liječenja za pacijente.  |
| <b>Bayesovi modeli</b>  | Bayesovi modeli kao što su Bayesove mreže i Gaussovi procesi koriste se za kvantificiranje nesigurnosti i donošenje odluka u razvoju lijekova. Omogućuju istraživačima donošenje vjerojatnosnih predviđanja, procjenu rizika i optimizaciju eksperimentalnih dizajna.   |
| <b>Duboke Q mreže</b> (engl. <i>Deep Q mreže, DQNs</i> )  | Duboke Q mreže kombinacija su dubokog učenja i pojačanog učenja, a koriste se za optimizaciju procesa otkrivanja lijekova predviđanjem aktivnosti spojeva i sugeriranjem kandidata visokog potencijala za daljnje eksperimentiranje.  |
| <b>Autoenkoderi</b> (engl. <i>Autoencoders</i> )  | Autoenkoderi su modeli nenadziranog učenja koji se koriste za smanjenje dimenzionalnosti i izdvajanje značajki u razvoju lijekova. Mogu uhvatiti bitne karakteristike molekula i pomoći u probiru spojeva i virtualnom probiru.   |
| <b>Grafovske neuronske mreže</b> (engl. <i>Graph Neural Networks, GNNs</i> )                    | Grafovske neuronske mreže dizajnirane su za obradu podataka strukturiranih u obliku grafova, što ih čini prikladnima za zadatke otkrivanja lijekova koji uključuju molekularne strukture. One mogu modelirati molekularne strukture, predviđati svojstva te pomoći u virtualnom probiru i dizajniranju lijekova <i>de novo</i> .  |

Primjena umjetne inteligencije počela se koristiti i u drugim aspektima farmaceutske industrije poput planiranja, proizvodnje, transporta i praćenja proizvoda nakon prodaje jer kvaliteta mora biti zadovoljena ne samo u razvoju proizvoda već i u svim tim aspektima.

U tim primjenama, umjetna inteligencija nudi brojne prednosti:

- Omogućuje pametno prilagođavanje
- Povećava učinkovitost i kvalitetu u fazi dizajniranja proizvoda
- Čini proizvodnju pametnijom i povećava automatizaciju
- Povećava pouzdanost u proizvodnji
- Povećava sigurnost osoblja u proizvodnji
- Omogućuje stvaranje pametnih lanaca opskrbe.

Uz sve te prednosti, umjetna inteligencija se trenutno ograničeno koristi tijekom životnog ciklusa proizvoda. Razlog tome su i proces prilagodbe proizvodnih tehnologija u digitalni svijet i razvoj aplikacija umjetne inteligencije. Međutim, u budućnosti će integracija umjetne inteligencije u procese životnog ciklusa farmaceutskih proizvoda biti neizbježna (18).

### **3.5. Regulatorne smjernice i standardi za računalne sustave u farmaceutskoj industriji**

Računalni sustavi se koriste u farmaceutskoj industriji kako bi pomogli u osiguranju kvalitete proizvoda, poboljšavali učinkovitost proizvodnih procesa, smanjili troškove proizvodnje te unaprijedili kvalitetu proizvoda. Bitno je da su ti sustavi prilagođeni poslovnim potrebama i da udovoljavaju regulatornim zahtjevima jer ih regulatorne agencije pažljivo pregledavaju. Računalni sustavi se koriste za upravljanje podacima ili podršku u donošenju odluka koje su predmet revizije regulatornih tijela. Investicije u računalne sustave ne odnose se samo na usklađenost s regulativom, već se istražuju i operativne prednosti. To uključuje osiguranje da se procesi pravilno prate, smanjenje ljudskih grešaka, smanjenje potrebe za ručnim provjerama, standardizaciju praksi za izgradnju dosljednih metoda rada te ubrzanje vremena ciklusa procesa smanjenjem vremena čekanja i poboljšanim planiranjem (19). Validacija računalnog sustava predstavlja postupak uspostavljanja i dokumentiranja koji prikazuje da se određeni zahtjevi

računalnog sustava kontinuirano ispunjavaju od projektiranja do ukidanja sustava i/ili prijelaza na novi sustav. Pristup validaciji trebao bi se usredotočiti na procjenu rizika koja uzima u obzir namijenjenu upotrebu sustava i potencijal sustava da utječe na zaštitu ljudskih subjekata i pouzdanost rezultata ispitivanja (20).

### **3.5.1. Europske regulatorne smjernice**

Trenutna europska smjernica za uporabu računalnih sustava u farmaceutskoj insutriji je *Annex II*, prilog smjernici za Dobru Proizvođačku Praksu (engl. *Good Manufacturing Practice, GMP*), koja je fokusirana na osiguranje sigurnosti, kvalitete i integriteta podataka koji se obrađuju u računalnim sustavima. U navedenoj smjernici računalni sustav je definiran kao skup softverskih i hardverskih komponenti koje zajedno ispunjavaju određene funkcionalnosti, gdje aplikacija treba biti validirana, a IT infrastruktura kvalificirana. Kada računalni sustav zamijeni ručnu operaciju, ne smije doći do smanjenja kvalitete proizvoda, kontrole procesa ili osiguranja kvalitete te također, ne smije doći do povećanja ukupnog rizika procesa (21).

U studenom 2022. godine na službenoj stranici Europske agencije za lijekove (engl. *European Medicines Agency, EMA*) objavljen je prijedlog za reviziju postojeće smjernice *Annex II* u kontekstu računalnih sustava koji se koriste u farmaceutskoj industriji. Prijedlog identificira područja u kojima je potrebno ažuriranje ili poboljšanje s ciljem osiguravanja da regulativa ostane usklađena s najnovijim tehnološkim razvojem i trendovima, posebno u svjetlu napredovanja umjetne inteligencije i digitalizacije. Prijedlog služi kao osnova za daljnju diskusiju i razvoj detaljnijih smjernica koje će bolje adresirati specifične izazove i potrebe suvremenih računalnih sustava u farmaceutskoj industriji (22).

Revizija europske smjernice za uporabu računalnih sustava, u svjetlu razvoja umjetne inteligencije u farmaceutskoj industriji, postaje neophodna kako bi se osiguralo da regulativa odgovara najnovijim tehnološkim inovacijama te obuhvati specifične smjernice za validaciju



sustava umjetne inteligencije, transparentnost procesa umjetne inteligencije te njeno upravljanje i nadzor.

### **3.5.2. Smjernice Agencije za hranu i lijekove SAD-a**

Agencija za hranu i lijekove SAD-a (engl. *U.S. Food and Drug Administration, FDA*) igra ključnu ulogu u regulativi umjetne inteligencije posebno u kontekstu farmaceutskih proizvoda. Trenutno važeća regulacija vezana za računalne sustave je *CFR Title 21, Part 11* koja uspostavlja pravila za elektroničke zapise i elektroničke potpise. Međutim, unatoč postojanju ovog regulatornog okvira za elektroničke sustave, specifični regulativni mehanizmi koji bi bili usmjereni na primjenu umjetne inteligencije unutar farmaceutske industrije još uvijek nisu razvijeni niti formalizirani.

FDA je u ožujku 2024. godine objavila dokument *Artificial Intelligence & Medicinal Products: How CBER, CDER, CDRH, and OCP are Working Together* koji istražuje kako se umjetna inteligencija može koristiti u razvoju farmaceutskih proizvoda. FDA, kroz svoje centre, Centar za evaluaciju i istraživanje bioloških proizvoda (engl. *Center of Biologics Evaluation and Research, CBER*), Centar za evaluaciju i istraživanje lijekova (engl. *Center of Drug Evaluation and Research, CDER*), Centar za uređaje i radiološko zdravlje (engl. *Center for Devices and Radiological Health, CDRH*) te Ured za kombinirane proizvode (engl. *Office of Combination Products, OCP*), ističe važnost suradnje i inovacija u upotrebi umjetne inteligencije. Dokument opisuje kako umjetna inteligencija može transformirati zdravstvenu skrb, unapređujući razvoj farmaceutskih proizvoda i poboljšavajući skrb o pacijentima. Naglašava se da je upravljanje tehnologijama umjetne inteligencije složen i dinamičan proces koji zahtijeva pažljivo upravljanje tijekom cijelog životnog ciklusa lijeka. Pritom se potiče pristup zasnovan na riziku, utemeljen na čvrstim principima, standardima, najboljim praksama i alatima regulatorne znanosti koji se mogu primijeniti na različite primjene umjetne inteligencije. Četiri područja

fokusa opisana u dokumentu uključuju suradnju za zaštitu javnog zdravlja, napredovanje u razvoju regulatornih pristupa koji podržavaju inovacije, promicanje razvoja usklađenih standarda, smjernica, najboljih praksi i alata te podršku istraživanjima vezanim uz evaluaciju i praćenje učinkovitosti umjetne inteligencije (23).

FDA kontinuirano radi na osiguranju sigurnog razvoja novih tehnologija koje imaju potencijal poboljšati živote, uz promicanje koherentnog i sveobuhvatnog pristupa sustavima umjetne inteligencije povezanim rizicima i prilikama. Revizija FDA smjernica također postaje neophodna kako bi se adresirale specifične potrebe i izazovi koje umjetna inteligencija donosi u reguliranu farmaceutsku industriju.

### **3.5.3. ISPE GAMP 5 SMJERNICE**

GAMP (engl. *Good Automated Manufacturing Practice, GAMP*) smjernice odnose se na set smjernica i preporuka koje je razvilo međunarodno društvo za farmaceutsko inženjerstvo (engl. *International Society for Pharmaceutical Engineering, ISPE*), a imaju za cilj pružiti strukturiran pristup razvoju, implementaciji i upravljanju automatiziranim sustavima u farmaceutskoj industriji.

Umjetna inteligencija i strojno učenje mijenjaju način poslovanja i obrade podataka u industriji vezanoj za biomedicinske znanosti te se ona sve više oslanja na te inovativne tehnologije kako bi automatizirala mnoge funkcije koje su prethodno obavljali ljudi. S integracijom računalnih sustava i širenjem skupova podataka, računalna znanost unaprjeđuje sposobnost učenja iz tih podataka i donošenja zaključaka. Algoritmi su dovoljno sofisticirani da počnu donositi snažne odluke u obliku umjetne inteligencije. Korištenje umjetne inteligencije i pod discipline dubokog učenja predstavlja izazov za industriju biomedicinskih znanosti u održavanju ukupne kvalitete i regulatorne usklađenosti takvih računalnih sustava. Za većinu sustava koji koriste strojno učenje mnogi aspekti tradicionalnog životnog ciklusa računalnih sustava i pristupa validaciji su

i dalje primjenjivi. To uključuje specifikaciju i verifikaciju korisničkog sučelja, izvještavanje, sigurnost, kontrolu pristupa, kontrole integriteta podataka i upravljanje životnim ciklusom podataka. Integracija sustava dubokog učenja u životni ciklus računalnog sustava obuhvaća tri faze.

U fazi koncepta identificira se, pojašnjava i usuglašava poslovna potreba ili prilika. Također se definira specifičan problem koji treba riješiti te se identificiraju, odabiru, stječu i pripremaju početni podaci. Prototipiranje omogućava procjenu i odabir odgovarajućih algoritama i hiperparametara te preliminarnu vrijednost hiperparametara. Upravljanje podacima također započinje u ovoj fazi prikupljanjem izvornog skupa podataka.

Tijekom faze projekta određuju se odabrane tehnologije i tehnička arhitektura prema definiranom planu. Započinja formalne aktivnosti upravljanja rizicima i druge prateće aktivnosti, uključujući konfiguraciju i upravljanje promjenama u projektu. Aktivnosti u ovoj fazi uključujući dizajniranje/modeliranje, inženjering, treniranje modela, testiranje, evaluaciju i podešavanje hiperparametara. Upravljanje podacima tijekom ove faze obuhvaća stjecanje novih podataka, njihovo sigurno pohranjivanje i obradu te podjelu na testne, trenirajuće i validacijske skupove podataka. Trenirajući i validacijski skupovi koriste se za treniranje modela i nepristranu evaluaciju, dok se testni skup koristi za nepristranu procjenu konačnog modela unutar glavnog sustava. To se razlikuje od prijašnjih pristupa gdje su se podaci mogli višekratno koristiti, a potrebno je jasno razumjeti koje podatke je moguće višekratno koristiti, a koje samo jednom. Uspješno razdvajanje ovih podataka je ključno kako bi se osiguralo da podaci ne stvaraju homogeno stanje koje bi se moglo učiti samo iz određenih vrijednosti.

U fazi rada prati se i evaluira učinkovitost sustava. Kako postaje dostupan novi podatak, provode se daljnje konfiguracije, podešavanje, treniranje, testiranje i evaluacija. Vjerojatno će postojati tijesan i iterativan ciklus izmjenjivanja projektnih i operativnih aktivnosti kako bi se omogućilo unapređenje učinkovitosti, bilo proaktivno ili reaktivno, ili promjena opsega

upotrebe. To zahtijeva učinkovito upravljanje promjenama, konfiguracijama i verzioniranje modela (24).

### **3.6. Primjena umjetne inteligencije u razvoju farmaceutskog oblika lijeka**

U razvoju farmaceutskih oblika lijekova koristi se moćan alat za izvlačenje ključnih točaka iz složenih procesnih parametara i svojstava farmaceutskih tvari. Umjetne neuronske mreže su obećavajuća i fleksibilnija tehnika modeliranja koja može rješavati složena pitanja na način koji podsjeća na biološke neuronske mreže, s visokim stupnjem paralelizma i distribuiranim obrascem. Podaci obrađeni pomoću umjetnih neuronskih mreža mogu zamijeniti stotine eksperimenata temeljenih na metodi pokušaja i pogrešaka. Umjetne neuronske mreže su vrlo korisne u farmaceutskoj znanosti jer mogu efikasno obraditi komplicirane i nepredvidive podatke. Ne trebaju detaljno razumijevanje svih podataka s kojima rade, umjesto toga, one se treniraju pomoću velikog broja primjera kako bi prilagodile svoje težine, što su parametri unutar mreže. Nakon tog treninga, umjetne neuronske mreže su sposobne predviđati rezultate čak i kada dobiju nove, prije neviđene podatke. Jedna od najvažnijih stvari kod njih je njihova sposobnost da općenito razumiju podatke, što znači da mogu koristiti ono što su naučile u jednoj situaciji i primijeniti to znanje na različite situacije.

U farmaceutskoj znanosti, ovo se posebno koristi za predviđanje kako će se lijekovi ponašati, za razumijevanje njihovih karakteristika i za optimizaciju u razvoju farmaceutskih oblika. Umjetne neuronske mreže mogu olakšati razvoj lijekova predviđanjem kako će se lijek oslobađati iz farmaceutskog oblika. Otpuštanje lijeka je ključni dio razvoja lijekova, ali zbog složenosti odnosa između sastojaka u farmaceutskom obliku i načina obrade, tradicionalni pristupi mogu biti ograničeni. Na primjer, djelatna tvar može reagirati s pomoćnim tvarima u farmaceutskom obliku, što može utjecati na stabilnost i način na koji se djelatna tvar oslobađa. Izbor pravog farmaceutskog oblika za postizanje željenog ponašanja pri oslobađanju djelatne

tvari može biti zahtjevan i obiman proces. Uobičajen pristup je koristiti niz fizikalno-kemijskih metoda za dobivanje boljeg profila oslobađanja, što je često nepraktično za farmaceutske oblike koje polako oslobađaju djelatnu tvar, kao što su primjerice liposomi. Zbog toga su ubrzani testovi oslobađanja u laboratorijima česti, iako mogu dati različite rezultate koji nisu uvijek dostatni, no alati poput umjetnih neuronskih mreža mogu brzo i učinkovito predvidjeti kako će se djelatna tvar oslobađati iz farmaceutskog oblika. Takvi modeli koriste karakteristike farmaceutskih oblika kao ulazne varijable (kao što su sadržaj djelatne tvari, pH ili sastav), dok izlazi iz neuronske mreže predstavljaju informacije kako se lijek oslobađa iz farmaceutskog oblika. Umjetne neuronske mreže su se pokazale boljima u predviđanju profila oslobađanja djelatnih tvari u usporedbi s tradicionalnim metodama, prepoznajući složene odnose između karakteristika farmaceutskog oblika i ponašanja u laboratorijskim uvjetima. Umjetne neuronske mreže se mogu koristiti za određivanje koncentracije djelatne tvari, predviđanje svojstava vezanih za permeabilnost lijeka, identificiranje ključnih atributa kvalitete koji utječu na svojstva farmaceutskog oblika, kontrolu procesa granulacije, predviđanje stabilnosti farmaceutskih oblika, karakterizaciju fizikalno-kemijskih svojstava farmaceutskih tvari, osiguranje kvalitete lijekova u složenim farmaceutskim oblicima te predviđanje ponašanja faza u složenim koloidnim sustavima dostave lijeka (26).

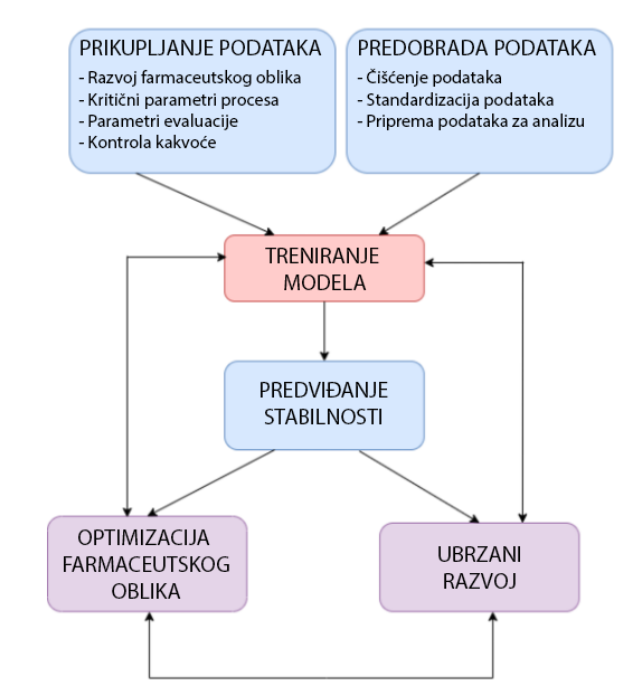
Proces razvoja farmaceutskih proizvoda kompleksan je problem višestruke optimizacije koji uključuje prilagođavanje svojstava farmaceutskih oblika i procesnih varijabli. Umjetne neuronske mreže ističu se svojom sposobnošću generalizacije, što ih čini pogodnima za rješavanje problema optimizacije izrade farmaceutskih oblika u razvoju proizvoda. U istraživanjima, takvi modeli pokazali su se sposobnima bolje prilagoditi i predvidjeti utjecaj raznih faktora primjerice parametara kompresije na svojstva tableta kao što su njihova otapanja. Za kontrolu i donošenje odluka, neizrazita (engl. *fuzzy*) logika je vrlo moćna tehnika za rješavanje problema. Pruža vrlo korisne ulazne podatke u obliku logičkih veza "ako...onda...",

a može se kombinirati s neuronskim mrežama kako bi se stvorila neizrazita logika neurona. Ova kombinacija tehnika pruža veću fleksibilnost i sposobnost, dajući impresivne rezultate (9).

### **3.6.1. Optimizacija u razvoju farmaceutskih oblika**

Primjena strojnog učenja u optimizaciji farmaceutskih oblika predstavlja velik napredak u odnosu na konvencionalne metode razvoja. Tradicionalno, razvoj farmaceutskih oblika zahtijeva balansiranje različitih varijabli i pomoćnih tvari kako bi se postigao željeni terapijski učinak, stabilnost i prihvatljivost za pacijente. Procesi koji se oslanjaju na pokušaje i pogreške mogu biti dugotrajni i zahtijevaju puno resursa. Strojno učenje, međutim, omogućuje sistematičnu analizu i optimizaciju sastavnica farmaceutskog oblika. Algoritmi strojnog učenja koriste velike skupove podataka, koji u kontekstu optimizacije farmaceutskog oblika mogu uključivati informacije o svojstvima djelatne tvari, karakteristikama pomoćnih tvari, procesima proizvodnje i željenim svojstvima farmaceutskog proizvoda, a treniranjem tih modela na ovim podacima, mogu se dobiti dragocjeni uvidi koji vode informiranim odlukama tijekom razvoja farmaceutskog oblika. Jedna od glavnih prednosti modela strojnog učenja je sposobnost identificiranja složenih odnosa između varijabli farmaceutskog oblika i svojstava pomoćnih tvari. Dok tradicionalne metode obično mijenjaju jednu varijablu u isto vrijeme, algoritmi strojnog učenja mogu analizirati više varijabli istovremeno, otkrivajući složene interakcije koje utječu na svojstva konačnog farmaceutskog proizvoda. Ovo sveobuhvatno razumijevanje vodi do otkrića optimalnih farmaceutskih oblika koje bi bile teško postignute ručnim eksperimentiranjem. Modeli strojnog učenja prepoznaju nelinearne odnose i mogu otkriti suptilne korelacije koje možda nisu očite putem tradicionalnih metoda. Primjerice, mogu se identificirati kombinacije pomoćnih tvari koje sinergistički poboljšavaju topljivost, stabilnost ili bioraspoloživost djelatne tvari, rezultirajući farmaceutskim oblicima s poboljšanom terapijskom učinkovitošću. Štoviše, takvi algoritmi mogu brzo analizirati brojne potencijalne

farmaceutske oblike, predlažući obećavajuće kandidate za daljnje eksperimentiranje. Ovo ubrzava proces razvoja farmaceutskog oblika, smanjuje potrebu za opsežnim laboratorijskim radom i osigurava da se resursi usmjeravaju na farmaceutske oblike s većim vjerojatnostima uspjeha. Strojno učenje također doprinosi razvoju robusnih farmaceutskih oblika koji su manje osjetljivi na varijacije u proizvodnji i vanjske čimbenike. Razmatrajući širok raspon potencijalnih scenarija i ulaza, pomažu u stvaranju farmaceutskih oblika koji održavaju svoju kvalitetu i učinkovitost pod različitim uvjetima. S obzirom na budućnost personalizirane medicine i složenih sustava isporuke lijekova, sposobnost strojnog učenja da obradi velike skupove podataka i uzme u obzir više varijabli postaje još ključnija, a iskorištavanjem tih algoritama, istraživači i stručnjaci za izradu farmaceutskih oblika mogu učinkovito prolaziti kroz složeni postupak optimizacije u izradi oblika, vodeći do razvoja inovativnih farmaceutskih proizvoda koji zadovoljavaju zahtjeve suvremenog zdravstva (27).



**Slika 4** - Proces razvoja farmaceutskog oblika pomoću umjetne inteligencije (*preuzeto i prilagođeno iz [27] sukladno CC3 licenci*)

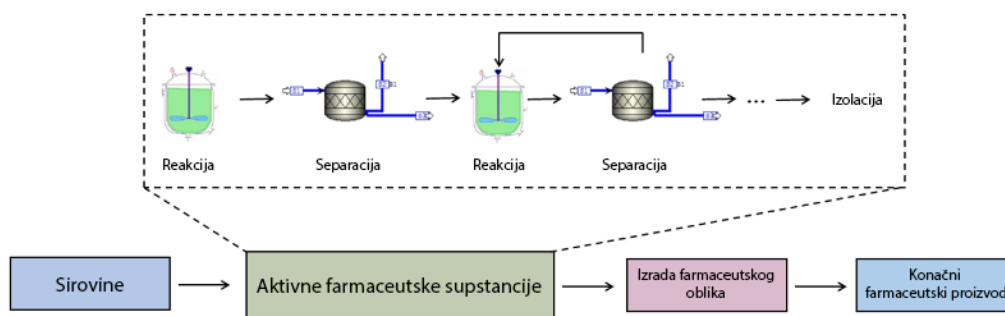
**Slika 4.** prikazuje proces razvoja farmaceutskog oblika uz pomoć umjetne inteligencije. Postupak započinje prikupljanjem relevantnih podataka o farmaceutskom obliku, koji se zatim čiste i standardiziraju kako bi se modeli mogli trenirati. Nakon treniranja, modeli umjetne inteligencije predviđaju stabilnost lijeka, što pomaže u optimizaciji izrade farmaceutskog oblika i ubrzava proces razvoja. Cijeli proces je cikličan, gdje se svaka faza kontinuirano poboljšava na temelju povratnih informacija iz prethodnih koraka.

### **3.7. Primjena umjetne inteligencije u proizvodnji lijekova**

U farmaceutskoj proizvodnji, povećanje složenosti procesa proizvodnje uz istovremeno povećanje potražnje za učinkovitošću i boljom kvalitetom proizvoda potiče moderne sustave proizvodnje da prenose ljudsko znanje na strojeve, neprestano mijenjajući proizvodne prakse. Uključivanje umjetne inteligencije u proizvodnju može bitno unaprijediti farmaceutsku industriju (28).

Farmaceutska industrija je jedna od najutjecajnijih industrija u javnom zdravstvu i globalnoj ekonomiji. Proizvodni proces lijekova sastoji se od pretvorbe materijala u različitim fazama, od sirovina do aktivnih farmaceutskih supstancija, preko izrade farmaceutskog oblika, do konačnog ciljanog farmaceutskog proizvoda kao što je prikazano na **Slici 5**. U proizvodnji ključnih djelatnih i pomoćnih tvari mogu biti potrebni brojni koraci kemijskih reakcije sinteze i separacije. Tradicionalno, razvoj lijekova i proizvodni procesi mogu biti dugotrajni i rizični zadaci (29).





**Slika 5** – Dijagram toka farmaceutske proizvodnje (*preuzeto i prilagođeno iz [29] sukladno CC4 licenci*)

U farmaceutskoj proizvodnji, gdje se još uvijek često koriste tablice i ručni procesi koji zahtijevaju ljudsku interakciju, umjetna inteligencija može donijeti značajna poboljšanja. Ručni procesi i netočan unos podataka mogu dovesti do grešaka, industrijskih neuspjeha i velikih gubitaka. Umjetna inteligencija može poboljšati različite aspekte proizvodnje lijekova, uključujući vidljivost od početka do kraja procesa, upravljanje zalihama, predviđanje potražnje, preventivno održavanje, kontrolu kvalitete farmaceutskog proizvoda i optimizaciju logistike. Umjetna inteligencija omogućuje proizvođačima lijekova da poboljšaju proizvodne procese na različite načine, kao što su dosljednija kontrola kvalitete, skraćivanje faze dizajna, poboljšano upravljanje otpadom, upravljanje lancem opskrbe, upravljanje zalihama, poboljšano ponovno korištenje proizvodnje i predvidivo održavanje. Također ima potencijal povećati industrijsku učinkovitost, što dovodi do brže proizvodnje i manje otpada, smanjujući ljudsku intervenciju i obradu podataka. Zamjenom tradicionalnih, vremenski zahtjevnih proizvodnih tehnika, umjetna inteligencija omogućuje farmaceutskim tvrtkama brže i jeftinije lansiranje lijekova na tržište. Ne samo da bi se značajno povećao povrat ulaganja smanjivanjem ljudske intervencije u proizvodnom procesu, već bi se također eliminirala svaka mogućnost ljudske pogreške (4). Umjetna inteligencija nudi širok spektar mogućnosti za farmaceutsku industriju, uključujući

optimizaciju dizajna i kontrole procesa, pametno praćenje i održavanje te praćenje trendova za poticanje kontinuiranog razvoja (28).

Farmaceutska proizvodnja suočava se s brojnim izazovima, uključujući složene proizvodne procese, stroge regulatorne zahtjeve, potrebu za integracijom i analizom velikih količina podataka, kao i održavanje kontinuiranog nadzora i integriteta podataka. Dodatni izazovi uključuju upravljanje varijabilnošću serija proizvodnje, adaptaciju na brze tehnološke promjene i dinamično tržište te integraciju novih tehnologija poput umjetne inteligencije. Sve ovo zahtijeva holistički pristup koji kombinira tehnološke inovacije, optimizaciju procesa i obuku zaposlenika, s naglaskom na kvalitetu farmaceutskog proizvoda i sigurnost pacijenata (30).

**Tablica 2.** prikazuje usporedbu između farmaceutske proizvodnje koja koristi umjetnu inteligenciju i tradicionalnih metoda farmaceutske proizvodnje u nekoliko ključnih aspekata. Tablica pruža jasan pregled prednosti koje umjetna inteligencija donosi u odnosu na tradicionalne metode, naglašavajući efikasnost, sposobnost prilagodbe i inovativnost koje umjetna inteligencija unosi u farmaceutsku industriju.

**Tablica 2** - Usporedba primjene umjetne inteligencije i tradicionalnog pristupa u proizvodnji lijekova (*preuzeto i prilagođeno iz [30] sukladno CC2 licenci*)

| Aspekt                             | Umjetna inteligencija u farmaceutskoj proizvodnji                            | Tradicionalna farmaceutska proizvodnja      |
|------------------------------------|--|---|
| <b>Kontrola kvalitete</b>          | Izuzetno točno otkrivanje i analiza nedostataka.                             | Ručni pregledi s mogućim greškama.          |
| <b>Učinkovitost</b>                | Automatizirani procesi i smanjena ljudska intervencija.                      | Procesi intenzivni za radnu snagu.          |
| <b>Praćenje u stvarnom vremenu</b> | Kontinuirano praćenje i brz odgovor na odstupanja.                           | Periodični pregledi i odgođeni odgovori.    |
| <b>Personalizirana medicina</b>    | Prilagođeno liječenje temeljeno na individualnim karakteristikama pacijenta. | Standardno liječenje za sve pacijente.      |
| <b>Smanjenje rizika</b>            | Rane detekcije odstupanja i nedostataka.                                     | Oslanjanje na post-produkcijske inspekcije. |
| <b>Inovacija</b>                   | Poticanje inovacija kroz otkrića vođena podacima.                            | Ograničeni opseg za inovacije.              |

### **3.7.1. Optimizacija proizvodnje lijekova**

Proces proizvodnje lijekova u serijama uključuje više koraka ili operacija koje se mogu odvijati u različitim proizvodnim pogonima i mogu trajati mjesecima da bi se proizveo konačni proizvod. U serijskoj proizvodnji, nakon svake faze, proizvodnja se na neko vrijeme zaustavlja dok se ne ispita kvaliteta uzetih uzoraka. Ovaj postupak može biti složen i dugotrajan, s znatnim prazninama između faza procesa proizvodnje. Ponekad se tijekom ovog perioda čekanja materijal skladišti ili transportira u druge objekte za izvršenje određenih koraka proizvodnog procesa. To je posebno važno za aktivne farmaceutske supstancije koje su vrlo osjetljive na razgradnju. Stoga će primjena umjetne inteligencije u pojedinačnim koracima proizvodnje poboljšati proces proizvodnje lijekova u serijama.

U procesu proizvodnje potrebno je završiti nekoliko koraka, uključujući pravovremeno bilježenje tlakova ili temperatura, praćenje rada opreme i slično. To se može postići primjenom tehnologije umjetne inteligencije za pojedinačne korake u procesu, uz ljudski nadzor, što bi moglo poboljšati učinkovitost i produktivnost proizvodnog procesa uz smanjenje pogrešaka. To će pomoći farmaceutskoj industriji u boljem ostvarivanju očekivanja opskrbe potrebnih za kontrolu kvalitete od početka do kraja, uključujući smanjenje vremena čekanja između koraka, smanjenje pogrešaka uzrokovanih ljudskom obradom ili problemima s dokumentacijom, povećanje operativne fleksibilnosti tijekom transporta i skladištenja.

Farmaceutska proizvodnja teži proizvodnji proizvoda koji konstantno zadovoljava kriterije kvalitete na svakoj pojedinačnoj fazi procesa. Umjetna inteligencija omogućava proizvođačima farmaceutskih proizvoda da poboljšaju svoje operacije i pronađu prostor za unapređenje u kontinuiranom farmaceutskom proizvodnom procesu. Za razliku od serijalne proizvodnje, kontinuirana proizvodnja se odvija neprekidno na jednoj liniji, obično na jednoj lokaciji, i može trajati do nekoliko dana za proizvodnju konačnog proizvoda, što je kraće od vremena potrebnog za serijsku proizvodnju. Osim toga, tehnologija umjetne inteligencije može se koristiti za

kontroliranje parametara procesa i praćenje parametara učinkovitosti opreme (kao što su temperature i tlakovi, uspoređivanje postupaka čišćenja sa specifikacijama tvornice te otkrivanje potencijalnih izvora kontaminacije kroz očitavanja dobivena od senzora instaliranih na cijelom prostoru). Također, pomoću kamera postavljenih iznad područja s umivaonicima ili ljestvi, proizvođači lijekova mogu pratiti precizne detalje relevantne za poštivanje pravila od strane zaposlenika, kao što je učestalost pranja ruku, što pomaže u smanjenju potencijalne prijetnje kontaminacije proizvoda (18).

Korištenjem modela umjetne inteligencije, kao što su modeli strojnog učenja razvijeni iz podataka o razvoju procesa, moguće je brzo otkriti najbolje parametre u postupku proizvodnje ili povećati razmjere procesa. To dovodi do smanjenja vremena razvoja i otpada. Napredna kontrola procesa omogućuje dinamičko upravljanje proizvodnim procesom radi postizanja željenih rezultata, a tehnike umjetne inteligencije se koriste za stvaranje kontrola procesa koje mogu predvidjeti kako će se proizvodni proces razvijati koristeći podatke senzora u stvarnom vremenu (28).

FDA promovira procesnu analitičku tehnologiju (engl. *Process Analytical Technology, PAT*) koja se koristi za upravljanje farmaceutskom proizvodnjom, analizu i dizajniranje procesa mjerenjem složenih procesnih parametara koji izravno utječu na ključne attribute kvalitete farmaceutskog proizvoda. Kombinacija umjetne inteligencije s procesnom analitičkom tehnologijom može se pokazati korisnom u kontroli proizvodnog procesa, podržavajući sveukupno poboljšanje metode korištenjem računalnog strojnog učenja (7).

#### 3.7.1.1. Sinteza kemijskih spojeva

*Chemputer* je prva univerzalna automatizirana platforma za sintezu spojeva dizajnirana kako bi se implementirala apstrakcija kemijskih reakcija na univerzalan način prema njihovim jediničnim operacijama: dodavanja, transfera ili fizičkih manipulacija (zagrijavanje, miješanje)

izvedenih u modulima, na primjer, u bočici s kondenzatorom. Ove jedinične operacije mogu se programirati, a modularnost koda i hardvera omogućuje primjenu na širok spektar reakcija (31). Novo razvijena *Chemputer* platforma omogućava digitalnu automatizaciju sinteze i proizvodnje molekula, uključujući različite kemijske kodove i radeći na skriptnom jeziku poznatom kao *Chemical Assembly*. Uspješno je korištena za sintezu i proizvodnju sildenafil, difenhidramin hidroklorida i rufinamida, s prinosom i čistoćom značajno sličnim ručnoj sintezi (28).

#### 3.7.1.2. Proces granulacije

U jednom istraživanju korišteno je računalno modeliranje kako bi se analizirao proces granulacije s dvostrukim pužnim prijenosnikom pomoću tehnike umjetnih neuronskih mreža (25). Testirane su različite konfiguracije neuronskih mreža, mijenjajući broj slojeva, čvorova i tipova funkcija aktivacije za optimalno predviđanje procesa. Eksperimentalni podaci, dobiveni iz granulacije mikrokristalinične celuloze, poslužili su za treniranje neuronskih mreža, a analizirani su podaci o omjerima tekućine i čvrstih tvari, brzini rotacije pužnih prijenosnika, količinama materijala i geometriji pužnih prijenosnika. Kao rezultat, model neuronske mreže točno je predvidio distribuciju veličine granula u granulacijskom procesu i pokazao se korisnim za unapređenje kontrole i predviđanja u kontinuiranoj farmaceutskoj proizvodnji.

#### 3.7.1.3. Rudarenje podacima

Rudarenje podacima (engl. *data mining*) je proces traženja uzoraka i veza u velikim skupovima podataka koji može pomoći u rješavanju poslovnih problema putem analize podataka. Radi se o računalno potpomognutom istraživanju i identifikaciji obrazaca u ogromnim skupovima podataka, koje uključuje tehnike strojnog učenja, teoriju baza podataka, statistiku i znanost o podacima (32).

U području farmaceutske proizvodnje, posebno visoki zahtjevi postavljaju se na obradu podataka, koji su izravno povezani s kvalitetom proizvodnje lijekova te posredno utječu na sigurnost primjene lijekova kod ljudi. U ovom kontekstu, klaster analiza, kao metoda rudarenja podataka, ima ključnu ulogu. Klaster analiza je glavni zadatak istraživačkog rudarenja podataka i uobičajena tehnika za statističku analizu podataka, koristeći se u mnogim područjima, uključujući strojno učenje, prepoznavanje uzoraka, analizu slika, pretraživanje informacija, bioinformatiku, kompresiju podataka i računalnu grafiku. Primjena klaster analize omogućava identifikaciju nevidljivih korelacija između podataka i klasifikaciju eksperimentalnih podataka i proizvodnje radi zadovoljavanja potreba za sortiranjem podataka i analizom rizika. Ova analiza pomaže u identifikaciji gusto i rijetko naseljenih područja u eksperimentalnim podacima te otkriva globalni obrasci distribucije podataka, pružajući analitičarima potrebna znanja za kontrolu mjernih pogrešaka u proizvodnji i testiranju (33). U jednom istraživanju predstavljen je novi algoritam koji automatski pretvara sirove podatke snimljene u biofarmaceutskoj proizvodnji u funkcionalne podatke. Algoritam kombinira tehnike prepoznavanja prirodnog jezika, tehnike računalne biologije i strojno učenje za odabir i filtriranje irelevantnih informacija iz skupa sirovih podataka, pri čemu se ne filtriraju operativni poremećaji. Nakon uklanjanja nepotrebnih podataka, izoliraju se komercijalne serije, a neuspjesi u procesu se karakteriziraju na automatiziran način. Dobiveni skup podataka sadrži samo informacije potrebne za donošenje odluka pri poboljšanju učinkovitosti procesa i pružanju podrške operacijama (34).

### **3.7.2. Implementacija umjetne inteligencije u proizvodnji lijekova**

Umjetna inteligencija u farmaceutskoj proizvodnji postaje ključan faktor promjene, povećavajući učinkovitost, točnost i kvalitetu donošenja odluka. Kao grana računalne znanosti koja oponaša ljudske procese inteligencije, optimizira različite faze farmaceutske proizvodnje,

koristeći uvide temeljene na podacima i računalnu snagu. U prošlosti su procesi farmaceutske proizvodnje često ovisili o ručnom radu i sistemima zasnovanim na pravilima, što je ostavljalo prostora za neefikasnost, greške i dugotrajne vremenske rokove razvoja. Međutim, dolaskom umjetne inteligencije, započela je nova era obilježena automatizacijom, prediktivnom analitikom i preciznim donošenjem odluka. Umjetna inteligencija ima sposobnost analiziranja velikih skupova podataka, identificiranja složenih uzoraka i generiranja korisnih uvida brže nego tradicionalne metode. Prediktivne sposobnosti umjetne inteligencije spremne su značajno unaprijediti procese donošenja odluka unutar farmaceutske proizvodnje. Analizirajući povijesne podatke, nadgledajući parametre proizvodnje u stvarnom vremenu i predviđajući potencijalna odstupanja, umjetna inteligencija omogućava dionicima donošenje informiranih odluka koje smanjuju otpad, optimiziraju raspodjelu resursa i proaktivno adresiraju rizike. Implementacija umjetne inteligencije u farmaceutsku proizvodnju zahtijeva strateški, sustavno strukturiran i promišljen pristup s obzirom na specifične zahtjeve i kompleksnost tog sektora.

Ključne faze implementacije uključuju:

- Definiranje ciljeva: Jasno identificirati specifične ciljeve implementacije umjetne inteligencije u farmaceutskoj proizvodnji, bilo da je fokus na poboljšanju kontrole kvalitete, optimizaciji procesa, upravljanju lancem opskrbe ili nečim drugom.
- Identifikacija primjena: Prepoznati potencijalne primjene gdje umjetna inteligencija može pružiti najveću vrijednost, poput poboljšanja kontrole kvalitete farmaceutskog proizvoda, optimizacije proizvodnih procesa korištenjem prediktivne analitike ili poboljšanja donošenja odluka na temelju podataka.
- Prikupljanje i priprema podataka: Skupiti relevantne podatke iz različitih izvora unutar proizvodnog procesa, osiguravajući da su podaci čisti, organizirani i pravilno označeni za obučavanje modela umjetne inteligencije.

- Odabir alata i tehnologija umjetne inteligencije: Odabrati odgovarajuće alate i tehnologije na temelju identificiranih primjena, što može uključivati algoritme strojnog učenja, modele dubokog učenja, obradu prirodnog jezika ili sustave računalnog vida.
- Razvoj i obučavanje modela umjetne inteligencije: Razviti i obučiti modele koji su usklađeni s odabranim primjenama, prilagođavajući ih za postizanje optimalnih izvedbenih značajki.
- Integracija s postojećim sustavima: Integrirati modele umjetne inteligencije u postojeću infrastrukturu farmaceutske proizvodnje, surađujući s IT stručnjacima za osiguranje kompatibilnosti i glatke integracije.
- Pilot ispitivanje: Provesti pilot testove kako bi se validirale performanse modela umjetne inteligencije u stvarnim uvjetima proizvodnje, prilagođavajući ih prema potrebi.
- Sigurnost podataka i usklađenost: Održavati sigurnost podataka i usklađenost s regulatornim standardima tijekom cijelog procesa implementacije.
- Obuka i razvoj vještina: Pružiti obuku proizvodnom timu kako bi se upoznali sa sustavima umjetne inteligencije i njihovim funkcionalnostima, omogućujući učinkovito upravljanje integriranim procesima.
- Nadzor i usavršavanje: Kontinuirano nadzirati performanse sustava umjetne inteligencije i prikupljati povratne informacije, redovito poboljšavajući modele kako bi se prilagodili promjenjivim uvjetima.
- Širenje uporabe: Nakon uspješne pilot faze, proširiti implementaciju umjetne inteligencije na cijeli proizvodni proces ili druga relevantna područja.
- Suradnja i kontinuirano unapređivanje: Održavati suradnički pristup između stručnjaka za umjetnu inteligenciju, farmaceutskih stručnjaka i regulatornih tijela te tražiti prilike za kontinuirano poboljšanje.



- Dokumentacija i izvještavanje: Osigurati temeljitu dokumentaciju procesa implementacije umjetne inteligencije, uključujući metodologije, korištene modele i postignute rezultate.
- Redoviti nadzori i validacija: Provesti redovite nadzore i validacijske procese kako bi se osiguralo da sustavi umjetne inteligencije rade prema namjeni i ispunjavaju regulatorne zahtjeve.

Implementacijom ovih koraka, proizvođači lijekova mogu efikasno iskoristiti moć umjetne inteligencije za unaprjeđenje kontrole kvalitete, optimizaciju procesa i donošenje odluka temeljenih na podacima, doprinoseći poboljšanoj operativnoj učinkovitosti i kvaliteti farmaceutskog proizvoda (30).

### **3.8. Primjena umjetne inteligencije u kontroli kakvoće lijekova**

Frederick Taylor je prvi počeo govoriti o kontroli kvalitete objavivši svoju knjigu *The Principles of Scientific Management* 1911. godine, gdje je objasnio važnost inspekcije i greške koje se mogu uočiti u sustavima. No, tek s primjenom ovih procesa u medicini i usvajanjem koncepta kvalitete u farmaceutskoj industriji, kao i s uvođenjem smjernica dobre proizvodne prakse, postalo je jasno da se kvaliteta lijekova mora osigurati prije isporuke pacijentima. Međunarodno vijeće za usklađivanje tehničkih zahtjeva za farmaceutske proizvode za ljudsku upotrebu (engl. *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH*), koje su osnovali SAD, Europa i Japan 1990. godine, objavilo je smjernice kako bi se povezala regulatorna tijela i farmaceutska industrija u pogledu kvalitete i učinkovitosti lijekova, sigurnosti njihove primjene i multidisciplinarnosti.

Sustav osiguranja kvalitete koji osigurava standardizirane procese vezane za testove kontrole kvalitete i sve procese koji utječu na gotov proizvod jamči da se proizvod izrađuje željene

kvalitete. Radnje u sustavu osiguranja kvalitete su unaprijed određene, dokumentirane i procesi trebaju biti ponovljivi kako bi se minimizirala pogreška. Svaka farmaceutska tvrtka ima odjel za osiguranje kvalitete. Međutim, osiguranje kvalitete i poštivanje određenih postupaka nije samo odgovornost ovog odjela, već je obvezujuće za sve odjele i zaposlenike. Ukupno upravljanje kvalitetom u organizaciji podrazumijeva pripremu i provedbu politike kvalitete te osiguranje da se postignu željeni ciljevi kvalitete farmaceutskog proizvoda. Primjena ukupnog upravljanja kvalitetom stavlja potrebe pacijenta iznad svega te se teži zadovoljavanju te potrebe na najbolji mogući način uz smanjenje troškova u sustavu. Cilj je spriječiti proizvodnju neispravnih farmaceutskih proizvoda kako bi pacijenti dobili proizvod bez grešaka, a smanjili bi se i troškovi proizvođača zbog grešaka u proizvodnji. U kontekstu kontrole kvalitete lijekova, umjetna inteligencija i posebno nadzirano učenje mogu imati ključnu ulogu (18).

Osiguranje kvalitete lijekova u kontekstu sigurne uporabe lijekova postalo je vrlo važno te isto tako postalo je duboko ukorijenjeno u svijesti ljudi. Postavljeni su viši standardi i zahtjevi za kvalitetu lijekova, s ciljem da se lijekovi koriste na racionalan, učinkovit, siguran, prikladan i ekonomičan način, uzimajući u obzir suvremena znanja i teorije o lijekovima i bolestima. Cilj je maksimalno iskoristiti učinkovitost lijeka i minimizirati pojavu nuspojava. Proizvođači lijekova suočeni su s izazovom poboljšanja upravljanja kvalitetom i kontrole lijekova, istovremeno poboljšavajući proizvodnu učinkovitost. U ovom kontekstu, računala imaju prednost u obradi velike količine podataka, pružajući objektivnu analizu podataka, za razliku od subjektivnih procjena koje mogu varirati ovisno o iskustvu i stanju osoblja koje osigurava kvalitetu. Ovo omogućava pružanje preciznih i stabilnih analitičkih izvještaja za donositelje odluka (33).

Uz visoke standarde kvalitete i regulative koje su inherentne farmaceutskoj proizvodnji, uvođenje tehnologija umjetne inteligencije predstavlja značajnu promjenu. Umjetna inteligencija ima mnoge primjene u jačanju mehanizama kontrole kvalitete i omogućavanju

donošenja odluka temeljenih na podacima. Posebno je značajan njen utjecaj na kontrolu kvalitete kroz napredne sustave za prepoznavanje slika i računalni vid, koji donose izvanrednu preciznost u vizualnim inspekcijama, detektirajući nedostatke koji često izmiču ljudskom oku. Umjetna inteligencija također optimizira procese odlučivanja kroz analitičke sposobnosti u obradi podataka. Korištenjem umjetne inteligencije za analizu obimnih i složenih skupova podataka, donositelji odluka dobivaju vrijedne uvide, koji vode strateškom planiranju i raspodjeli resursa. Prediktivne sposobnosti umjetne inteligencije koriste se za predviđanje i ublažavanje rizika povezanih s dinamikom lanaca opskrbe, regulatornim promjenama i odstupanjima u kvaliteti. Predviđanjem vjerojatnosti izdavanja serija proizvoda, umjetna inteligencija ubrzava proces donošenja odluka, izbjegavajući kašnjenja koja su uobičajena kod klasičnih ručnih testiranja.

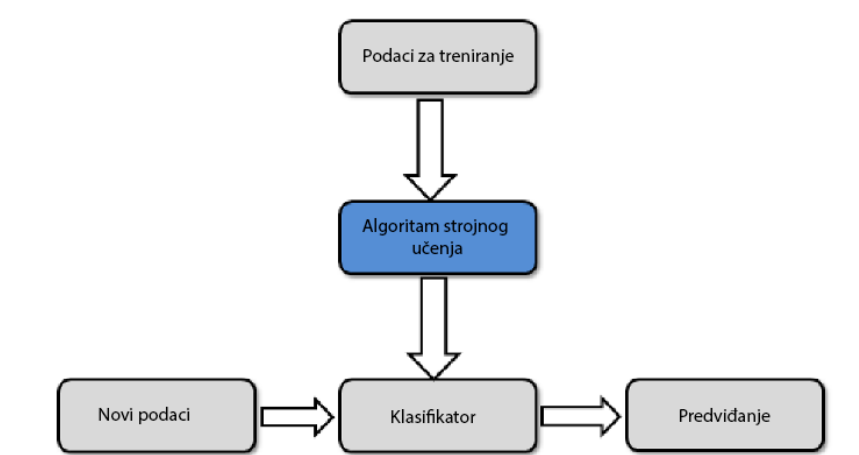
Međutim, usvajanje umjetne inteligencije u farmaceutskoj proizvodnji donosi i izazove. Njena učinkovitost ovisi o dostupnosti i kvaliteti raznolikih skupova podataka za točno treniranje modela. Regulatorna usklađenost predstavlja još jednu prepreku, zahtijevajući od sustava umjetne inteligencije da se pridržavaju strogih standarda validacije, vjernosti podataka i transparentnosti. Osim toga, integracija umjetne inteligencije u postojeće proizvodne okvire zahtijeva pažljivo planiranje kako bi se osigurao nesmetan prijelaz bez operativnih poremećaja. Korištenjem umjetne inteligencije za analizu povijesnih podataka, može se predvidjeti hoće li serija proizvoda zadovoljiti kriterije kvalitete, čime se smanjuje potreba za obimnim ručnim testiranjem i ubrzava proces puštanja serije u promet (30).

Internet stvari (engl. *Internet of Things, IoT*) je popularan pojam u području informacijske tehnologije koji se odnosi na sustav međusobno povezanih računalnih uređaja s jedinstvenim identifikatorima koji mogu prenositi podatke preko internet mreže. U farmaceutskoj proizvodnji, može biti koristan za nadzor i optimizaciju različitih proizvodnih operacija za stvarno vremensko praćenje i kontrolu, čime se povećava učinkovitost proizvodnje. U

upravljanju skladištenjem i lancem opskrbe farmaceutskih proizvoda, koristi se za praćenje uvjeta skladištenja lijekova u stvarnom vremenu i poboljšanje vidljivosti procesa kako bi se povećala operativna efikasnost (35). Umjetna inteligencija u kombinaciji s IoT sensorima omogućava kontinuirani nadzor ključnih procesnih parametara u stvarnom vremenu, gdje svako odstupanje od norme pokreće upozorenja za brzu korektivnu akciju, sprječavajući tako napredovanje defektnih proizvoda kroz proizvodnu liniju (30).

### 3.8.1. Nadzirno i nenadzirano učenje u kontroli kakvoće

Nadzirno učenje je podskup umjetne inteligencije i strojnog učenja, a odlikuje se korištenjem posebno označenih skupova podataka za treniranje algoritama koji precizno predviđaju ishode ili klasificiraju podatke. U model strojnog učenja unose se ulazni podaci, koji se koriste za prilagođavanje težina modela sve dok se on ne uskladi pravilno, što je dio procesa unakrsne validacije. **Slika 6.** prikazuje proces rada nadzirnog učenja koji se sastoji od dva dijela. Metoda nadzirnog učenja primjenjuje se kako bi se stvorio *klasifikator* ili prediktivni model iz podataka za treniranje. Uzorci podataka uzimaju se kao ulaz za algoritam strojnog učenja te algoritam iz tih podataka uči prepoznajući obrasce i veze koji definiraju željeni ishod. Nakon što je model treniran, koristi se za klasificiranje ili predviđanje ishoda novih, neviđenih podataka (36).



**Slika 6** – Proces rada nadzirnog učenja (preuzeto i prilagođeno iz [36] sukladno CC4 licenci)

U farmaceutskoj industriji, ovo se primjenjuje na nekoliko načina. Prediktivno održavanje i kontrola kvalitete gdje se nadzirani algoritmi učenja koriste u proizvodnji lijekova za predviđanje kvara opreme, odstupanja u kvaliteti proizvoda ili abnormalnosti u procesima. Obučavanjem na podacima iz proizvodnih procesa, podacima senzora opreme ili rezultatima ispitivanja kvalitete proizvoda, modeli mogu naučiti predvidjeti kvarove i omogućiti proaktivno održavanje te osiguranje kvalitete. To pomaže u ranom prepoznavanju problema i osigurava da lijekovi koji se proizvode zadovoljavaju propisane standarde. Ukratko, nadzirano učenje omogućava bolje razumijevanje i predviđanje problema vezanih uz kvalitetu i sigurnost lijekova, što je ključno za njihovu efikasnu proizvodnju i upotrebu u zdravstvenom sektoru.

Nenadzirano učenje je pristup strojnog učenja koji se koristi za otkrivanje obrazaca u skupovima podataka koji nemaju unaprijed označene ili strukturirane točke podataka. U tom pristupu, sustav umjetne inteligencije dobiva samo ulazne podatke, ali ne i podatke koji predstavljaju željeni izlaz. Za razliku od nadziranog učenja, nenadzirno učenje ne zahtijeva osobu koja će nadgledati model. Ova potkategorija strojnog učenja omogućuje sustavu da djeluje na određenim podacima bez vanjskog uputstva (37).

U kontekstu nenadziranog učenja umjetne inteligencije, koje se ne oslanja na označene podatke, već samostalno identificira obrasce i veze unutar podataka, postoje različite primjene u farmaceutskoj industriji. Ova metoda, poznata kao "metodologija vođena podacima", korisna je za otkrivanje skrivenih struktura ili grupa unutar skupova podataka. Među glavnim zadacima nenadziranog učenja su grupiranje, smanjenje dimenzionalnosti, vizualizacija, pronalaženje pravila povezanosti i otkrivanje anomalija. U kontroli kvalitete ta metoda može biti primijenjena za otkrivanje anomalija. Algoritmi za otkrivanje anomalija identificiraju rijetke ili neobične podatke koji se znatno razlikuju od očekivanih obrazaca. U farmaceutskoj industriji, ovo je korisno za detekciju negativnih događaja, identifikaciju potencijalnih sigurnosnih zabrinutosti i otkrivanje problema s kvalitetom podataka (16).

### 3.8.2. Otkrivanje nedostataka

Primjena umjetne inteligencije u otkrivanju nedostataka na tabletama značajno je unaprijedila procese kontrole kvalitete u farmaceutskoj proizvodnji. Algoritmi umjetne inteligencije i tehnike računalnog vida koriste se za analizu slika tableta, omogućujući automatizirano i učinkovito otkrivanje nedostataka poput pukotina, krhotina, promjena boje ili varijacija u obliku i veličini. Treniranjem modela umjetne inteligencije na velikim skupovima označenih slika, sustav uči točno klasificirati i identificirati različite vrste nedostataka, postižući visoku razinu preciznosti i pouzdanosti. Iako su se konvencionalne metode poput računalne tomografije koristile za analizu unutarnje strukture tableta, one su i dalje vremenski zahtjevne i utječu na potražnju za brzom proizvodnjom tableta. Primjenom dubokog učenja zajedno s rendgenskom tomografijom mogu se otkriti nedostaci na tabletama (16).

Proces izrade tableta široko je korišten u farmaceutskoj industriji zbog visoke produktivnosti i niskih troškova. Međutim, nedavno su unutarnje pukotine u tabletama prepoznate kao značajan problem tijekom masovne proizvodnje, što može dovesti do pucanja, odvajanja slojeva, i takozvanog *capping* defekta. Ovi ozbiljni problemi mogu rezultirati odbacivanjem cijele serije proizvoda, uzrokujući kašnjenja u proizvodnji, zabrinutost u vezi s kvalitetom proizvoda i visoke financijske gubitke. Nažalost, konvencionalni testovi koji se redovito provode tijekom proizvodnje, poput vizualne inspekcije, mogu propustiti otkrivanje unutarnjih pukotina. Istraživanja su pokazala da je rendgenska kompjuterizirana tomografija vrlo pogodna za otkrivanje unutarnjih pukotina u tabletama gdje se obično generiraju tisuće slika, a ručna analiza podataka može biti zahtjevna, dugotrajna, djelomično kvantitativna i subjektivna, što otežava svakodnevnu praktičnu primjenu u farmaceutskoj industriji. U jednom istraživanju razvijen je program za analizu rendgenskom kompjuteriziranom tomografijom koji uključuje duboko učenje i konvolucijske neuronske mreže za otkrivanje unutarnjih pukotina u tabletama (38). Ovaj program može značajno poboljšati brzinu i točnost analize unutarnjih pukotina te pokazuje

visoku prilagodljivost različitim proizvodima uz upotrebu male količine podataka za trening. Razvijeni program sastoji se od tri nezavisna modula koji se automatski izvršavaju. Modul 1 koristi obučenu neuronsku mrežu za izdvajanje tableta iz bočice u kojoj se nalaze, Modul 2 koristi algoritam koji razlikuje svaku pojedinačnu tabletu unutar skupine, a Modul 3 koristi drugu obučenu neuronsku mrežu za identifikaciju unutarnjih pukotina u svakoj pojedinačnoj tableti i naknadno provodi kvantitativnu analizu pukotina. Program je testiran na sedam serija tableta s različitim omjerima tableta s pukotinama i bez pukotina, pri čemu je postignuta prosječna točnost od 94%. Takav program pruža lakšu identifikaciju nedostataka uz značajno smanjenje vremena, finansijskih troškova i radnog opterećenja.

Praćenje sustavom umjetne inteligencije u stvarnom vremenu osigurava brzo otkrivanje nedostataka, omogućujući pravovremenu intervenciju i sprječavanje puštanja neispravnih tableta na tržište. Konačno, integracija umjetne inteligencije s detekcijom nedostataka na tabletama poboljšava kvalitetu proizvoda, povećava produktivnost i osigurava sigurnost i učinkovitost farmaceutskih proizvoda (16).

Subjektivna promatranja farmaceutskih proizvoda koriste se za kategoriziranje prema različitim stupnjevima razgradnje, pucanja, lomljenja ili smanjenja. Slično tome, kvaliteta obložene tablete može se procijeniti vizualnim promatranjem, a izrazi poput "narančine kore", pucanja i erozije često se koriste za opisivanje nedostataka na obloženim tabletama. U mnogim slučajevima, iskusni farmaceutski znanstvenik ili operater procesa može identificirati ove nedostatke golim okom, a na temelju tih vizualnih promatranja može se obavljati važno donošenje odluka za kontrolu procesa. To je izazovno za dokumentiranje, a nedostatak iskusne osobe s ključnim razumijevanjem proizvoda ili procesa može biti štetno.

Robusni algoritmi i računalne metode sposobni za oponašanje procesa ljudskog donošenja odluka postat će posebno važni s obzirom na brz razvoj alata za snimanje slika. Najčešći tip obloženih tableta su tablete obložene filmom, gdje se ovojnica na tabletne jezgre nanosi

raspršivanjem otopine ili suspenzije filmogenih tvari. Praćenjem volumena otopine i izračunavanjem ukupne površine tableta može se procijeniti prosječna količina ovojnice na svakoj tableti. Međutim, izravna procjena raspodjele otopine na tabletama je izazovna. Za klasificiranje debljine ovojnice koriste se različite tehnike poput apsorpcije bliskog infracrvenog područja, konvencionalnih računalnih skenera, terahercne spektroskopije i Ramanove spektroskopije (39). Međutim, ove tehnike obično mjere prosječnu vrijednost ovojnice tableta i često ne prikazuju raspodjelu otopine na pojedinačnoj tableti. Strojno učenje temeljeno na korištenju metoda potpornih vektorskih strojeva (engl. *Support Vector Machine, SVM*) i konvolucijskih neuronskih mreža pruža mogućnosti za obradu složenih skupova podataka s različitim ulazima gdje su takve metode već ranije pokazale veliki potencijal u karakteriziranju informacija iz slika. Strojno učenje i korištenje neuronskih mreža pružaju mogućnosti za obradu velikih skupova podataka s različitim ulazima, kao i za identificiranje nelinearnih interakcija u skupu podataka. Ove umjetne mreže mogu se koristiti za prediktivno modeliranje, adaptivnu kontrolu i primjene, gdje se mogu trenirati koristeći posvećene skupove podataka za učenje. Iza neuronske mreže postoji računalni model za obradu informacija, obično koristeći adaptivni sustav, koji mijenja svoju strukturu na temelju informacija unutar mreže. Neuronske mreže obično koriste nelinearno modeliranje podataka ili alate za donošenje odluka.

U jednom istraživanju cilj je bio istražiti upotrebu analize slike za klasificiranje kvalitete filmom obloženih tableta (39). Tablete s različitim količinama ovojnice snimane su brzim skeniranjem korištenjem običnog uredskog skenera. Pomoću posebnih tehnika segmentacije izdvojeni su podaci iz slika svake pojedine tablete. Za klasifikaciju kvalitete filmom obloženih tableta korištene su četiri različite metode: metoda potpornih vektorskih strojeva (SVM), konvolucijske neuronske mreže (engl. *Convolutional Neural Network, CNN*), regresijska metoda parcijalnih najmanjih kvadrata (engl. *Partial Least Squares, PLS*) i numerička pragovna klasifikacija (engl. *Numerical Threshold Classification, NTC*). Od navedenih metoda, metoda



potpornih vektorskih strojeva se pokazala najučinkovitijim u smislu vremena izračuna i bila je nešto precizniji u pravilnoj klasifikaciji tableta. Najbrža metoda bila je regresijska metoda parcijalnih najmanjih kvadrata, ali s manjom točnošću klasifikacije. Metoda numeričke pragovne klasifikacije postigla je sličnu točnost kao i metoda potpornih vektorskih strojeva, pokazujući da postoji više valjanih opcija za klasifikaciju filmom obloženih tableta. Izbor algoritma za analizu ovisi o specifičnom skupu podataka i cilju analize, a u ovom slučaju, metoda numeričke pragovne klasifikacije pokazala se najučinkovitijom za analizu boje filmom obloženih tableta.

### **3.8.3. Detekcija anomalija i odstupanja u farmaceutskoj proizvodnji**

Modeli umjetne inteligencije u farmaceutskoj proizvodnji koriste se za detekciju anomalija ili odstupanja od očekivanih ishoda u procesima proizvodnje. Ova rana detekcija omogućava brzu intervenciju za ispravak problema prije nego što utječu na kvalitetu farmaceutskog proizvoda.

Umjetna inteligencija izvodi detekciju anomalija na sljedeći način:

- Prikupljanje podataka: Prikupljaju se relevantni podaci iz različitih izvora u proizvodnom procesu, poput senzora, očitavanja opreme i parametara procesa. Ovi podaci služe kao osnova za razumijevanje normalnog ponašanja.
- Pred procesiranje podataka: Prikupljeni podaci se obrađuju kako bi se riješili nedostajući podaci i standardizirali podaci za analizu.
- Izdvajanje značajki: Identificiraju se relevantne značajke ili varijable koje prikazuju ponašanje sustava, pomažući u stvaranju reprezentacije podataka pogodne za detekciju anomalija.
- Odabir modela: Postoje razni algoritmi za detekciju anomalija, svaki s vlastitim prednostima i nedostacima, uključujući statističke metode, tehnike strojnog učenja i metode dubokog učenja.

- Faza treninga (ako je primjenjiva): Za algoritme strojnog učenja i dubokog učenja, možda je potrebna faza treninga pomoću povijesnih podataka kako bi se razumjelo normalno ponašanje.
- Detekcija anomalija: Jednom kada je model obučen ili konfiguriran, primjenjuje se na nove, neviđene podatke. Model uspoređuje opažene podatke s naučenim normalnim ponašanjem, a svaka značajna devijacija se označava kao anomalija.
- Postavljanje praga: Za neke algoritme potrebno je postaviti prag koji definira što se smatra anomalijom.
- Nadzor u stvarnom vremenu: Detekcija anomalija može se izvoditi u stvarnom vremenu, kontinuirano nadzirući dolazne podatke.
- Adaptivno učenje: Algoritmi za detekciju anomalija mogu se prilagođavati promjenama u sustavu vremenom.
- Validacija i fino podešavanje: Performanse modela za detekciju anomalija treba validirati na neviđenim podacima i možda će biti potrebno prilagoditi parametre algoritma.
- Integracija s donošenjem odluka: Detektirane anomalije mogu pokrenuti različite akcije, kao što je zaustavljanje proizvodnog procesa ili iniciranje daljnje inspekcije.

Primjena umjetne inteligencije za detekciju anomalija u farmaceutskoj proizvodnji pomaže osigurati kvalitetu proizvoda identificiranjem odstupanja od normalnog ponašanja koje bi moglo ukazivati na nedostatke ili nepravilnosti u procesu, čime se poboljšava proizvodni proces omogućavajući brzu intervenciju i prevenciju problema s kvalitetom (30).

#### 3.8.3.1. Analiza glavnog uzroka problema devijacija

Napredak u strojnom učenju i analizi velikih skupova podataka može unaprijediti razumijevanje i rješavanje kvalitativnih odstupanja i devijacija. Tradicionalno, identifikacija uzroka devijacija

u proizvodnji oslanjala se na ekspertno znanje i iskustvo osoblja na svakom pojedinom proizvodnom mjestu, često koristeći ručne metode. Ovo je ograničavalo mogućnost prijenosa znanja među različitim lokacijama i osobljem, a postojala je i mogućnost pristranosti i netočnih zaključaka eksperata. Napredak u području strojnog učenja omogućava stvaranje modela koji mogu naučiti kauzalne veze u proizvodnim linijama i donositi objektivne procjene uzroka devijacija na temelju podataka. Analiza glavnog uzroka problema (engl. *Root Cause Analysis, RCA*) u proizvodnji je proces identificiranja faktora koji uzrokuju greške ili odstupanja u kvaliteti gotovog proizvoda. U mnogim slučajevima, problem se kratkoročno rješava adresiranjem simptoma ili očitog uzroka, ali problem se kasnije ponovno pojavljuje jer pravi uzrok nije riješen.

U jednom istraživanju razvijen je okvir strojnog učenja za analizu uzročnika grešaka i odstupanja u kvaliteti tijekom proizvodnje (40). Metoda koristi Bayesove mreže za modeliranje uzročno-posljedičnih odnosa između različitih faza proizvodnje, što uključuje kako različite faze proizvodnje međusobno utječu te kako te interakcije utječu na kvalitetu gotovih proizvoda. Navedena metoda se također oslanjala i na stručno znanje eksperata koje se koristilo za definiranje i poboljšavanje Bayesovih mreža. Zaključeno je kako je ovaj pristup koristan u identificiranju glavnih uzroka grešaka i odstupanja u kvaliteti, pružajući točnije i detaljnije razumijevanje proizvodnih procesa, a primjenom ovog okvira, znanje eksperta može se efikasnije koristiti i prenositi, a korištenje strojnog učenja omogućava automatsko i točno otkrivanje uzroka problema.

#### **3.8.4. Kontrola kvalitete pakiranja lijekova**

Za otkrivanje grešaka i praćenje procesa, tehnike umjetne inteligencije mogu se koristiti za praćenje kvalitete proizvoda, poput kvalitete pakiranja. Primjer je vizualna kontrola kvalitete

koja koristi softver za analizu slika pakiranja, etiketa ili staklenih bočica. Softver detektira bilo kakva odstupanja od zahtijevanih kvalitativnih atributa proizvoda (5).

Sustavi umjetne inteligencije koji koriste računalni vid analiziraju slike farmaceutskih proizvoda, pakiranja i etiketa kako bi identificirali nedostatke, nesukladnosti i nečistoće. Ova automatizirana vizualna inspekcija osigurava da samo proizvodi koji zadovoljavaju stroge standarde kvalitete prolaze kroz proizvodni proces. Proces vizualne inspekcije i detekcije nedostataka s umjetnom inteligencijom u farmaceutskoj proizvodnji uključuje:

- Prikupljanje podataka: Slike proizvoda, pakiranja i etiketa snimaju se kamerama i senzorima postavljenim na različitim točkama proizvodnog procesa.
- Pred procesiranje podataka: Prikupljene slike se obrađuju kako bi bile u dosljednom formatu i kvaliteti, pogodnima za analizu.
- Priprema podataka za trening: Stvara se označeni skup slika gdje je svaka slika anotirana kako bi se označila prisutnost ili odsutnost nedostataka.
- Trening modela: Model strojnog učenja, često konvolucijska neuronska mreža, trenira se korištenjem označenog skupa slika. Model uči prepoznavati uzorke i značajke povezane s nedostacima i proizvodima bez nedostataka.
- Izdvajanje značajki: Obučeni model automatski izdvaja relevantne značajke iz slika, poput oblika, tekstura, boja i uzoraka, koje se koriste za klasificiranje slika kao neispravnih ili ispravnih.
- Detekcija nedostataka: Tijekom stvarne proizvodnje, model umjetne inteligencije analizira slike proizvoda kako prolaze kroz točku inspekcije i uspoređuje značajke s onima koje je naučio tijekom treninga.
- Kontinuirano učenje i poboljšanje: Kako model umjetne inteligencije obrađuje više slika, kontinuirano se uči i prilagođava novim varijacijama i tipovima nedostataka, poboljšavajući točnost modela.

- Integracija s proizvodnom linijom: Sustav umjetne inteligencije se integrira u proizvodnu liniju kako bi osigurao brzu detekciju nedostataka i donošenje odluka, često sinkronizacijom s drugim sustavima upravljanja proizvodnjom.
- Povratna petlja: Podaci koje generira sustav umjetne inteligencije, uključujući identificirane nedostatke, mogu se vratiti u proizvodni proces, pomažući proizvođačima u identificiranju uzroka i poduzimanju korektivnih mjera.

Korištenjem umjetne inteligencije za analizu slika, prepoznavanje uzoraka i klasificiranje objekata, farmaceutski proizvođači mogu značajno poboljšati točnost i učinkovitost vizualne inspekcije i detekcije nedostataka, što vodi do poboljšane kontrole kvalitete i smanjenja proizvodnih nedostataka (30).

### **3.8.5. Predviđanje fiziko-kemijskih svojstava lijeka**

Umjetna inteligencija koristi se u farmaceutskoj proizvodnji kao analitički alat za bolje razumijevanje složenih procesa poput topljivosti u vodi, koja utječe na farmakokinetička svojstva lijekova. Posebno se koriste neuronske mreže za predviđanje apsorpcije, distribucije, metabolizma, izlučivanja i toksičnosti lijekova. Svi ti procesi su složeni, uključujući različite interakcije u ljudskom tijelu. Razvijeno je nekoliko alata umjetne inteligencije za predviđanje topljivosti lijekova s ciljem olakšavanja procjene vrijednosti apsorpcije, distribucije, metabolizma, izlučivanja i toksičnosti vodećih spojeva (18). Napori u predviđanju topljivosti sve više uključuju korištenje statističkih metoda i metoda strojnog učenja. Rani pristupi računalnom predviđanju topljivosti temeljili su se na razvoju regresijskih modela koji su koristili strukturalna i elektronska svojstva molekula za predviđanje topljivosti. S dostupnošću računala visokih performansi i velikih setova podataka za trening, umjetne neuronske mreže i duboko učenje, koje mogu koristiti sirovu molekularnu strukturu kao ulaz, postali su popularni za predviđanje svojstava molekula. U posljednjih nekoliko godina, ove metode pokazale su se

obećavajućima u predviđanju različitih svojstava, kao što su toplinska vodljivost, toksičnost, lipofilnost, bioaktivnost, vodotopljiivost, struktura proteina, energetska praznina, toplinski kapacitet i opisi mirisa (41).

#### 3.8.5.1. Toksičnost lijekova

Toksičnost je mjera štetnih ili nepoželjnih učinaka kemijskih spojeva. Procjena toksičnosti predstavlja jedan od osnovnih koraka u otkrivanju novih molekula lijekova, a njezin je cilj identificirati tvari koje mogu biti štetne za ljude. Računalne metode imaju prednosti u predviđanju toksičnosti spojeva jer su ekonomične i visoko učinkovite (42). Stoga su razvijene različite metode zasnovane na tehnici umjetne inteligencije za predviđanje toksičnosti spojeva.

U području predviđanja toksičnosti, sustavi umjetne inteligencije mogu procijeniti toksičnost lijekova analizirajući kemijsku strukturu i svojstva spojeva. Algoritmi strojnog učenja, nakon što su trenirani na toksikološkim bazama podataka, mogu predvidjeti negativne učinke ili prepoznati strukturne karakteristike koje su odgovorne za toksičnost. To istraživačima pomaže u identificiranju sigurnijih spojeva i smanjenju mogućih negativnih učinaka (5). *TargeTox* i *PrOCTOR* su metode zasnovane na umjetnoj inteligenciji koje se koriste za predviđanje toksičnosti. *TargeTox* je metoda temeljena na biološkim mrežama i služi za predviđanje rizika toksičnosti lijekova, a cilj te metode je točno identificirati toksične spojeve, s naglaskom na to da spojevi koji su slični u biološkim mrežama obično imaju slična funkcionalna svojstva. Ova metoda koristi informacije o mreži proteina i parametrima farmakoloških ciljeva u kombinaciji s tehnologijom strojnog učenja kako bi predvidjela toksičnost lijekova. *PrOCTOR* je program koji se koristi za predviđanje toksičnosti lijekova, a uključuje informacije o mrežama, kao i kemijske parametre molekula lijekova u svojim procjenama. Ovi kemijski parametri uključuju čimbenike poput površine molekule, molekulske mase i procjene sličnosti lijeka, zajedno s informacijama o proteinima koji su cilj lijeka. Također se koristi duboka konvolucijska

neuronska mreža, koja je dio dubokog učenja, za predviđanje toksičnosti lijekova analiziranjem slika stanica koje su prethodno tretirane različitim lijekovima. Ova tehnika također pomaže procijeniti citotoksičnost lijekova (7).

### **3.8.6. Predviđanje stabilnosti u farmaceutskim istraživanjima**

Umjetna inteligencija postala je snažan alat za predviđanje fizikalno-kemijske stabilnosti oralnih farmaceutskih oblika u istraživanjima (16). Koristeći algoritme strojnog učenja i računalne modele, umjetna inteligencija može analizirati i interpretirati velike skupove podataka, uključujući svojstva djelatnih tvari, parametre farmaceutskih oblika i uvjete okoliša, kako bi predvidio stabilnost oralnih farmaceutskih oblika. Takvi modeli mogu procijeniti faktore kao što su razgradnja djelatne tvari, interakcija s pomoćnim tvarima i utjecaj okoliša na stabilnost farmaceutskog oblika. Te predvidive sposobnosti omogućuju istraživačima optimizaciju dizajna farmaceutskog oblika, rano identificiranje potencijalnih problema sa stabilnošću u procesu razvoja i donošenje informiranih odluka kako bi se poboljšao rok trajanja i učinkovitost oralnih farmaceutskih oblika. Integracija umjetne inteligencije u predviđanje stabilnosti doprinosi učinkovitijim i isplativijim procesima razvoja lijekova, što na kraju vodi do dostave sigurnih i učinkovitih lijekova pacijentima.

Jedna od izuzetnih prednosti modela umjetne inteligencije je njihova sposobnost da istovremeno razmotre više varijabli, omogućujući istraživanje interakcija između faktora koji mogu doprinijeti nestabilnosti lijeka. Takvi modeli su posebno korisni u ranoj fazi razvoja lijeka, gdje pravovremena identifikacija potencijalnih problema sa stabilnošću može spriječiti skupa odgađanja u kasnijim fazama. Modeli umjetne inteligencije također mogu simulirati različite okolišne uvjete, poput temperature, vlage i izlaganja svjetlu, kako bi predvidjeli kako bi ti faktori mogli utjecati na razgradnju lijeka tijekom vremena. Ova sposobnost predviđanja olakšava ispitivanja koja ukazuju na stabilnost i identifikaciju kritičnih stresnih uvjeta koji bi

mogli dovesti do stvaranja onečišćenja, odnosno produkata razgradnje. Ubrzavajući identifikaciju potencijalnih izazova stabilnosti i omogućujući dizajn otpornijih farmaceutskih oblika, modeli umjetne inteligencije imaju potencijal značajno smanjiti vremenske rokove i troškove razvoja. To istraživačima omogućava da se usredotoče na farmaceutske oblike s većom vjerojatnošću uspjeha, povećavajući time ukupnu učinkovitost i efikasnost procesa razvoja lijekova (27).

Amorfne čvrste disperzije su učinkovita metoda za povećanje topljivosti lijekova koji se slabo otapaju u vodi. Međutim, problemi s fizičkom stabilnošću ovih disperzija znatno otežavaju razvoj ove tehnike. Tradicionalni eksperimenti stabilnosti zahtijevaju ispitivanja u trajanju od najmanje tri do šest mjeseci, što je proces koji oduzima vrijeme i čije je rezultate teško predvidjeti. U jednom istraživanju razvijen je novi model za predviđanje fizičke stabilnosti formulacija čvrstih disperzija korištenjem tehnika strojnog učenja (43). Prikupljeni podaci o stabilnosti klasificirani su u skupove za treniranje, validaciju i testiranje. Uspoređeno je osam pristupa strojnog učenja kao što su umjetne neuronske mreže, model slučajne šume i stablo odluke. Model slučajne šume postigao je najbolju točnost predviđanja (82,5%). Osim toga, modeli slučajne šume otkrili su doprinos svakog ulaznog parametra, što je pružilo teorijske smjernice za izradu čvrstih disperzija. Razvijen je inteligentan model za predviđanje fizičke stabilnosti čvrstih disperzija, koji će pomoći u racionalnom dizajniranju farmaceutskih oblika koji koriste ovu tehniku. Također, integrirani pristup koji kombinira eksperimente, teorijske smjernice, modeliranje i metodologiju temeljenu na podacima i umjetnoj inteligenciji može se koristiti i za budući razvoj farmaceutskih oblika drugih načina doziranja.

U farmaceutskom razvoju ključno je određivanje roka trajanja proizvoda, što izravno utječe na sigurnost pacijenata, usklađenost s regulatornim zahtjevima i tržišnu isplativost. Tradicionalno su ocjena stabilnosti i procjena roka trajanja zahtijevali vremenski zahtjevnije i resursno intenzivne eksperimentalne studije. No, integracijom umjetne inteligencije započelo je novo



doba preciznosti i učinkovitosti u ovim procesima, omogućujući poboljšanu ocjenu stabilnosti i točnu procjenu roka trajanja. Pristupi umjetne inteligencije koriste napredne statističke i računalne tehnike za analizu složenih skupova podataka koji obuhvaćaju različite parametre razgradnje, kao što su temperatura, vlažnost i izloženost svjetlu. Ti podaci prikupljaju se kroz ubrzane studije stabilnosti, ispitivanje stabilnosti u stvarnom vremenu i povijesne podatke. Takvi modeli mogu prepoznati obrasce i trendove unutar tih skupova podataka koje ljudska analiza može previdjeti, pružajući temeljitije uvide u ponašanje razgradnje lijekova.

Jedna od primarnih prednosti umjetne inteligencije u ocjeni stabilnosti je njegova sposobnost predviđanja ponašanja farmaceutskih proizvoda pod različitim okolišnim uvjetima. Treniranjem modela umjetne inteligencije na različitim eksperimentalnim podacima, ti modeli mogu simulirati puteve razgradnje i predvidjeti kako će proizvod reagirati na različite stresne uvjete. Ova sposobnost predviđanja ne samo da ubrzava procjenu stabilnosti već pruža i vrijedne uvide u mehanizme razgradnje koji utječu na kvalitetu proizvoda tijekom vremena. Modeli umjetne inteligencije mogu uzeti u obzir mnoštvo faktora koji doprinose razgradnji lijeka, uključujući interakcije između pomoćnih tvari, pH vrijednosti i materijala pakiranja. Točna procjena roka trajanja lijeka ključna je za usklađenost s propisima i planiranje tržišta, a modeli umjetne inteligencije koriste prediktivne algoritme za projektiranje stope razgradnje proizvoda tijekom vremena, uzimajući u obzir različite faktore koji tome doprinose. Ove informacije proizvođačima omogućuju da s povjerenjem utvrde činjenice o roku trajanja, vodeći do informiranijih strategija puštanja proizvoda na tržište i smanjenja otpada (27).

### **3.8.7. Krivotvoreni lijekovi**

Krivotvoreni lijekovi su medicinski proizvodi koji se proizvode i prodaju s namjerom da varljivo predstavljaju svoje porijeklo, autentičnost ili učinkovitost. Takvi lijekovi mogu sadržavati neprimjerene količine djelatnih tvari ili ih uopće ne sadržavati. Mogu se nepravilno

apsorbirati u tijelu, sadržavati sastojke koji mogu, ali i ne moraju biti štetni, sadržavati sastojke koji nisu navedeni na etiketi. Također, mogu biti isporučeni s netočnim ili lažnim pakiranjem i označavanjem. To uključuje i lijekove čiji je rok trajanja istekao, ali se prodaju s izmijenjenim datumom isteka roka ili proizvodnje (44).

Mnoge zemlje su uvele regulatorne mjere usklađenosti poput serijskog označavanja farmaceutskih proizvoda, koje zahtijeva jedinstvenu identifikaciju svakog proizvedenog pakiranja lijeka. To omogućuje praćenje i lociranje pojedinačnih paketa kroz cijeli lanac opskrbe i pomaže u sprječavanju ulaska krivotvorenih lijekova na tržište (45). Pored navedene tehnologije, tvrtke se također usmjeravaju na korištenje etiketa na pakiranju koje se mogu identificirati tehnologijom radio frekvencijske identifikacije i posebne UV tinte koje su nevidljive ljudskom oku, ali se mogu vidjeti pod UV zrakama. Kombinacija različitih vidljivih i tajnih tehnika može biti učinkovita u sprječavanju krivotvorenja lijekova. Također se koristi *blockchain* tehnologija koja koristi decentraliziranu arhitekturu za obradu transakcija s malim mogućnostima manipulacije zapisima (44). Ona omogućava održavanje trajnog zapisa svih transakcija dostupnog svim uključenim stranama, s detaljima poput lokacije, podataka, kvalitete i cijene.

Unatoč brojnim razvijenim tehnologijama zaštite od krivotvorenja, ekonomska šteta od krivotvorenja i dalje godišnje raste. Sadašnje tehnologije zaštite od krivotvorenja koje se oslanjaju na sigurnosne etikete ispisane tintnim pisacem lako kopiraju krivotvoritelji zbog njihovih jednoličnih uzoraka i predvidivih, determinističkih mehanizama dekodiranja. Idealna tehnika protiv krivotvorenja trebala bi biti jeftina, moguća za masovnu proizvodnju, nedestruktivna, neklonirana i praktična za provjeru autentičnosti. Iako su razvijene brojne tehnologije protiv krivotvorenja, vrlo malo njih zadovoljava sve navedene zahtjeve.

Tijekom jedne studije izrađena je jeftina, masovno proizvedena, nedestruktivna i neklonirana sigurnosna etiketa čiju autentičnost može lako provjeriti umjetna inteligencija (46). Etiketne su

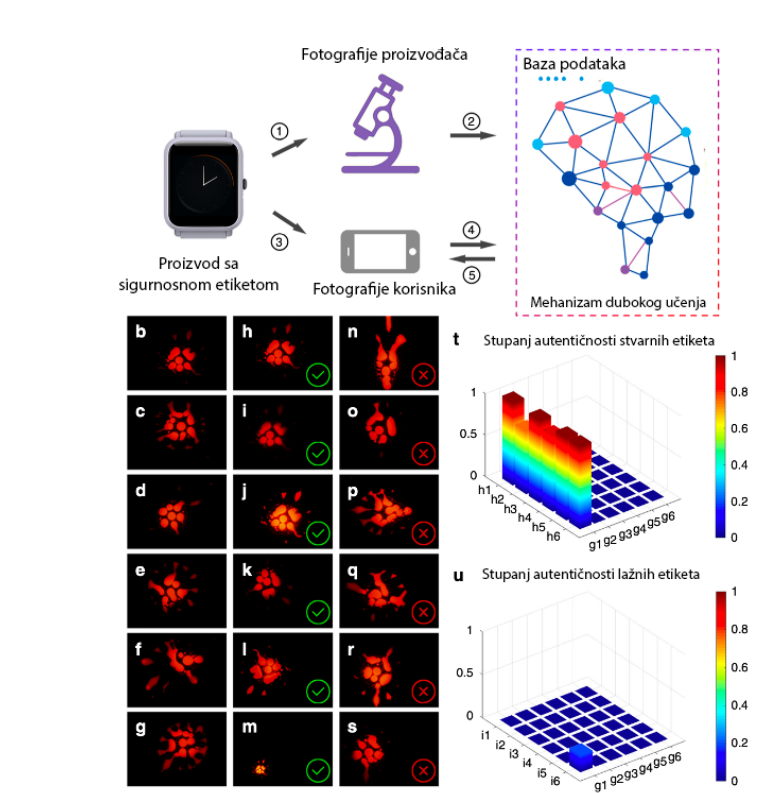
izrađene pomoću tinte na bazi kvantnih točaka i mogu se ispisivati tintnim pisačem. Mehanizam dekodiranja dubokog učenja nudi napredno rješenje u borbi protiv krivotvorenja, što je posebno važno jer je krivotvorenje ozbiljan globalni problem. Tradicionalne sigurnosne etikete poput QR ili bar kodova su praktične za provjeru autentičnosti, ali ih je lako krivotvoriti. Napredne sigurnosne etikete koje sadrže složene, nasumične značajke na nano ili mikro razini je mnogo teže krivotvoriti. Takve sigurnosne etikete dešifriraju se kroz proces ekstrakcije, prepoznavanja i usporedbe karakteristika slično kao otisci prstiju, no često je to dugotrajan proces s velikim brojem lažno pozitivnih rezultata. Tijekom istraživanja razvijena je sigurnosna etiketa s fluorescentnim kvantnim točkama, koja je ispisiva tintnim pisačem i dekodirana pomoću dubokog učenja, što predstavlja veliki korak naprijed u tehnologiji zaštite od krivotvorenja. Svaka sigurnosna etiketa ima jedinstveni kod koji se može snimiti pomoću naprednog fluorescentnog mikroskopa, a zatim verificirati pomoću umjetne inteligencije. Tijekom eksperimenta, stvorena je baza podataka sigurnosnih etiketa koristeći različite slike iste etikete, pomaknute i rotirane nasumično, što umjetnoj inteligenciji omogućava učenje karakterističnih značajki etiketa. Nakon otprilike 1000 ciklusa učenja, umjetna inteligencija je mogla prepoznati te slike s točnošću između 97% i 100%. Slike stvarnog proizvoda, koje prethodno nisu bile uključene u trening modela umjetne inteligencije, testirane su s različitim stupnjevima fokusa, rotacijama, povećanjima i kombinacijama ovih faktora kako bi se pokrile sve moguće devijacije koje bi se mogle dogoditi prilikom stvarne autentifikacije (46).

**Slika 7.** prikazuje proces autentifikacije sigurnosnih etiketa kreiranih prilikom istraživanja, pomoću metode dubokog učenja. Proces se sastojao od nekoliko koraka:

1. Svaka sigurnosna etiketa se prvo snima pomoću naprednog fluorescentnog mikroskopa od strane proizvođača.
2. Slike se koriste za učenje sustava umjetne inteligencije koji stvara bazu za prepoznavanje uzoraka.

3. Korisnik sustava koristi pametni telefon s priključenim mini mikroskopom kako bi snimili sigurnosne etikete.
4. Snimljene fotografije se šalju sustavu umjetne inteligencije s modelom dubokog učenja na validaciju.
5. Sustav umjetne inteligencije vraća rezultate autentifikacije korisniku obavještavajući ih je li etiketa autentična ili lažna.

Stupac **b-d** prikazuje šest odabranih sigurnosnih etiketa s kvantnim točkama. Stupac **h-m** prikazuje sigurnosne etikete snimljene pod različitim kutovima rotacije, razinama povećanja, stupnjevima fokusiranja i kombinacijama tih faktora kako bi se simulirali različiti uvjeti pod kojima bi se proizvod mogao snimati u stvarnom svijetu. Stupac **n-s** predstavlja lažne sigurnosne etikete koje su poslane na sustav umjetne inteligencije za autentifikaciju na isti način kao i autentične etikete. Paneli **t** i **u** grafikoni su oni koji pokazuju stupanj točnosti s kojim sustav umjetne inteligencije prepoznaje autentične (**t**) i lažne (**u**) etikete. Skala boja varira od plave do crvene, gdje plava predstavlja nižu, a crvena višu točnost podudaranja. Za autentične etikete, točnost je visoka, blizu 1 (ili 100%), dok je za lažne etikete točnost gotovo nula (46).



**Slika 7** – Mehanizam dekodiranja sigurnosnih etiketa pomoću metode dubokog učenja

*(preuzeto i prilagođeno iz [46] sukladno CC4 licenci)*

Ovaj proces omogućava brzo i točno razlikovanje autentičnih i krivotvorenih farmaceutskih proizvoda te pomaže u borbi protiv krivotvorenja, koristeći složene i neponovljive obrasce koje umjetna inteligencija može prepoznati i verificirati.

### 3.8.8. Farmakovigilancija

Korištenje umjetne inteligencije igra ključnu ulogu u poboljšanju sigurnosti primjene lijekova kroz nadzor i analizu podataka iz stvarnog svijeta. Ona omogućava identifikaciju nuspojava koje se možda nisu otkrile tijekom kliničkih ispitivanja analiziranjem različitih izvora podataka, poput elektroničkih zdravstvenih zapisa, podataka o zahtjevima i podataka koje generiraju pacijenti. Također, koristi se u farmakovigilanciji za praćenje nuspojava i praćenje njihovog razvoja, što pomaže u razvijanju novih strategija za smanjenje rizika od nuspojava i poboljšanje

sigurnosti lijekova. U konačnici, umjetna inteligencija doprinosi unaprjeđenju kvalitete zdravstvene zaštite poboljšanjem sigurnosti lijekova (47).

Farmakovigilancija je područje koje se u osnovi temelji na podacima, jer zahtijeva prikupljanje, upravljanje i analizu velike količine podataka dobivenih iz raznih izvora. Glavni tip podataka koji se koriste u farmakovigilanciji su individualni izvještaji o sigurnosti, koji su zapisi o sumnjivim neželjenim događajima prikupljeni putem više kanala. Ti izvještaji se skupljaju u velike baze podataka i stalno se nadziru kako bi se otkrili signali sigurnosti, a dolaze iz različitih izvora, uključujući interakcije s *chatbotovima*, elektroničkim zdravstvenim zapisima, objavljenom literaturom, pacijentovim registrima, programima podrške pacijentima, pa čak i izravno od pacijenata putem društvenih medija. Neželjeni događaji moraju biti identificirani i analizirani kako bi se otkrili potencijalni novi problemi sigurnosti u lijekovima i cjepivima (48).

U obradi individualnih izvještaja o sigurnosti, umjetna inteligencija se može koristiti na dva glavna načina:

- Povećanje učinkovitosti u donošenju odluka: U nekim slučajevima, informacije u individualnim izvještajima o sigurnosti mogu biti nepotpune te u takvim situacijama umjetna inteligencija igra ključnu ulogu u formuliranju hipoteza, pružajući točnost i brzinu u analizi sadržaja.
- Obrada strukturiranog i nestrukturiranog sadržaja: Ovo uključuje komponente za čitanje dolaznih informacija o slučajevima kroz različite formate poput XML-a, dokumentacije, slika uključujući PDF i tekst u PDF formatu, uključujući obrasce i tablice. Ovdje se koristi optičko prepoznavanje znakova/inteligentno prepoznavanje znakova zajedno s obradom prirodnog jezika/strojnim učenjem za ekstrakciju informacija iz izvora informacija na način koji je usklađen s propisima (49).

Nadzirani algoritmi učenja se također mogu primijeniti na farmakovigilancijske podatke za identifikaciju i klasifikaciju nuspojava povezanih s lijekovima. Modeli se treniraju na označenim izvještajima o nuspojavama kako bi naučili prepoznati obrasce i identificirati potencijalne signale sigurnosti, čime se pomaže u detekciji i karakterizaciji nuspojava. Ovo je važno za praćenje sigurnosti lijekova i može pomoći u smanjenju rizika za pacijente (18).

### **3.9. Prednosti i izazovi umjetne inteligencije u farmaceutskoj industriji**

#### **3.9.1. Prednosti umjetne inteligencije u farmaceutskoj industriji**

Umjetna inteligencija donosi brojne prednosti, od kojih su ključne minimizacija grešaka i veća preciznost. Digitalni asistenti smanjuju ljudske potrebe jer mogu donositi logičke odluke bez emocionalnih smetnji, a umjetna inteligencija može obavljati višestruke zadatke brže od ljudi i prilagoditi parametre poput brzine i vremena. Za razliku od ljudi, sustavi umjetne inteligencije mogu raditi neprekidno, bez pauza i zbunjenosti te također ubrzavaju tehnološki razvoj, koristeći se u razvoju novih molekula djelatnih tvari i farmaceutskih oblika. Na kraju, njeni sustavi imaju neograničene funkcije i mogu obavljati zadatke efikasnije i preciznije od ljudi (1). Primjena umjetne inteligencije u farmaceutskoj proizvodnji pruža značajne prednosti koje obuhvaćaju različite aspekte proizvodnje. Sustavi umjetne inteligencije za kontrolu kvalitete točno detektiraju nedostatke u farmaceutskim proizvodima, što dovodi do poboljšanja kvalitete proizvoda i veće sigurnosti pacijenata. Kroz automatizaciju ručnih zadataka, ona povećava efikasnost i produktivnost, smanjujući vrijeme potrebno za zadatke poput analize podataka i dokumentacije. Prediktivno održavanje omogućeno umjetnom inteligencijom pomaže u sprječavanju kvarova opreme predviđanjem potrebnih održavanja, čime se smanjuje vrijeme zastoja i povećava ukupna učinkovitost proizvodnje. Umjetna inteligencija također analizira složene podatke kako bi optimizirao proizvodne procese, dovodeći do smanjenja otpada i

povećanja prinosa. Donošenje odluka temeljeno na podacima koje ona pruža obuhvaća sve stupnijeve proizvodnje, od razvoja lijekova do njihove distribucije, omogućavajući informirane odluke koje unapređuju cijeli proces. Važan aspekt primjene umjetne inteligencije je i osiguranje usklađenosti s regulatornim standardima kroz automatizaciju dokumentacije i procesa kontrole kvalitete. Kontinuirano unapređivanje procesa omogućeno tehnologijom umjetne inteligencije identificira područja za optimizaciju i predlaže izmjene, čime se osigurava stalni napredak u farmaceutskoj proizvodnji. Ukratko, umjetna inteligencija igra ključnu ulogu u unaprjeđenju kvalitete, efikasnosti, održavanja, optimizacije procesa i donošenja odluka u farmaceutskoj industriji, što pridonosi boljem ishodu za pacijente i napretku u globalnom zdravstvu (30).

### **3.9.2. Nedostaci umjetne inteligencija i izazovi implementacije u farmaceutskoj industriji**

Farmaceutska industrija suočava se s nekoliko teškoća pri usvajanju umjetne inteligencije. Prvo, zbog neupućenosti u tehnologiju i svoje novosti i složenosti, mnoge farmaceutske tvrtke smatraju umjetnu inteligenciju "crnom kutijom" i oklijevaju usvojiti i primijeniti taj novitet. Drugi izazov je nedostatak odgovarajuće IT infrastrukture. Postojeći IT sustavi i infrastruktura u farmaceutskim tvrtkama nisu izvorno razvijeni s umjetnom inteligencijom, što znači da integracija zahtijeva značajna financijska ulaganja u nadogradnju IT infrastrukture. Treći problem je nestrukturirani oblik podataka. Veliki dio podataka u farmaceutskoj industriji dostupan je u obliku slobodnog teksta, što zahtijeva dodatni rad na organiziranju i pretvaranju tih podataka u format prikladan za analizu umjetnom inteligencijom (5).

Alati i modeli umjetne inteligencije zahtijevaju znatne količine podataka za točna predviđanja, ali ponekad podaci mogu biti ograničeni, što može dovesti do manje točnih predviđanja ili pristranih rezultata. U slučajevima gdje su podaci pristrani ili nepotpuni, predviđanja modela



također mogu biti pristrana. Jednom kad je model umjetne inteligencije obučen, često je teško uključiti nove podatke ili ažurirati model. To može biti značajno ograničenje u kontekstu razvoja lijekova, gdje neprestano dolaze do novih informacija i podataka. Modeli umjetne inteligencije se uglavnom obučavaju na velikim skupovima podataka, što može biti pristrano prema prosječnim odgovorima u podacima pa modeli možda neće moći točno predvidjeti odgovore lijekova za pojedince koji značajno odstupaju od prosječnog odgovora. Oni mogu biti kompleksni i generirati izlaze koji su teški za interpretaciju, čak i za stručnjake u području.

U razvoju lijekova, umjetna inteligencija također nosi etička razmatranja, uključujući privatnost pacijenata i sigurnost podataka. Važno je osigurati da se podaci pacijenata prikupljaju i koriste na način koji štiti njihovu privatnost i poštuje njihova prava (16). Validacija i testiranje takvih modela za sigurnost i učinkovitost je još jedan izazov koji zahtijeva značajne resurse i vremenski je zahtjevan proces. Farmaceutska industrija također se suočava s jazom u stručnosti potrebnoj za razvoj, implementaciju i održavanje tih sustava. Da bi se uspješno prevladali ovi izazovi, neophodno je pažljivo planiranje, suradnja između stručnjaka i razvijanje jasno definirane strategije za integraciju umjetne inteligencije u procese farmaceutske proizvodnje (30).

Jedan od problema u korištenju umjetne inteligencije u farmaceutskoj industriji je također nedostatak specifičnog regulatornog okvira. Iako su FDA i EMA izdale smjernice o korištenju umjetne inteligencije i strojnog učenja u medicinskim uređajima te smjernice nisu posebno usmjerene na razvoj lijekova ili klinička ispitivanja. FDA je priznala potrebu za posebnim smjernicama vezanim za korištenje umjetne inteligencije u razvoju lijekova, dok EMA ističe potrebu za regulativnim nadzorom, ali nije jasno kako će se taj nadzor provoditi. Zbog nedostatka jasnih regulatornih smjernica, farmaceutske tvrtke mogu biti neodlučne u ulaganju u rješenja za razvoj lijekova i klinička ispitivanja jer nisu sigurne kakvi tipovi podataka i algoritama će biti prihvatljivi za regulatorne agencije. Ovi problemi nedorečenog i nedostatnog

regulatornog okvira mogu usporiti usvajanje ovih tehnologija i odgoditi otkriće i razvoj novih lijekova (47).

### **3.9.3. Budućnost umjetne inteligencije u farmaceutskoj industriji**

Budućnost primjene umjetne inteligencije u farmaceutskoj proizvodnji je puna obećanja i inovacija koje bi mogle temeljito preobraziti ovu industriju. Jedna od ključnih promjena je u razvoju lijekova, gdje će umjetna inteligencija omogućiti stvaranje personaliziranih lijekova temeljenih na specifičnim karakteristikama pojedinačnih pacijenata. Ovo će uključivati analizu genetskih, medicinskih i životnih podataka kako bi se identificirale optimalne terapijske opcije. Drugi važan aspekt je ubrzanje procesa otkrivanja lijekova putem simulacija vođenih umjetnom inteligencijom i prediktivnih modela, koji će omogućiti brzo pretraživanje velikih kemijskih baza podataka u potrazi za potencijalnim kandidatima, smanjujući time vremenske i financijske troškove povezane s lansiranjem novih lijekova na tržište. Umjetna inteligencija će također igrati ključnu ulogu u kontinuiranoj optimizaciji proizvodnih procesa, omogućavajući operacijama da rade s maksimalnom učinkovitošću uz strogo održavanje kontrole kvalitete. Ovo će uključivati automatizirane prilagodbe i prediktivnu analitiku kako bi se smanjio otpad i poboljšali ukupni rezultati proizvodnje.

U području kontrole kvalitete, sustavi umjetne inteligencije postat će sve sofisticiraniji, sposobni za otkrivanje i najmanjih nedostataka te osiguravanje usklađenosti s najstrožim regulatornim standardima. Značajno je i da će umjetna inteligencija olakšati usklađenost s regulativama automatizacijom procesa dokumentacije, evidencije i revizije, osiguravajući da farmaceutske proizvodni pogoni ostanu u skladu s industrijskim standardima i propisima. Integracija IoT uređaja s umjetnom inteligencijom stvorit će povezanu mrežu opreme i senzora, gdje će umjetna inteligencija analizirati podatke u stvarnom vremenu za optimizaciju procesa proizvodnje, nadzor stanja opreme i osiguranje konzistentne kvalitete farmaceutskog proizvoda.

Također, umjetna inteligencija će optimizirati lance opskrbe farmaceutskih proizvoda predviđajući potražnju, nadzirući razine zaliha i predviđajući potencijalne prekide. Osim toga, umjetna inteligencija će poboljšati sigurnost pacijenata osiguravajući strogo pridržavanje regulatornih smjernica tijekom cijelog proizvodnog procesa. Kombinacija ljudske stručnosti i uvida temeljenih na umjetnoj inteligenciji, rezultirat će pametnijim odlučivanjem i inovacijama.

S obzirom na sve važnije uloge umjetne inteligencije u proizvodnji, etička pitanja vezana za privatnost podataka, ublažavanje pristranosti, transparentnost i odgovornost postat će sve značajnija. Ukratko, budućnost umjetne inteligencije u farmaceutskoj proizvodnji obilježena je većom učinkovitošću, ubrzanim razvojem lijekova, unaprijeđenom kontrolom kvalitete i personaliziranom medicinom, redizajnirajući industriju prema sigurnijim i učinkovitijim zdravstvenim rješenjima usmjerenim na pacijenta (30). Uz kontinuirani napredak i suradnju između industrije, akademije i regulatornih tijela, inovacije temeljene na umjetnoj inteligenciji imaju potencijal značajno unaprijediti farmaceutsku industriju i poboljšati ishode za pacijente u godinama koje dolaze (16).

## 4. RASPRAVA

Istraživanje pokazuje da umjetna inteligencija ima potencijal transformirati procese kontrole kakvoće u farmaceutskoj industriji. Tehnologije poput strojnog učenja i dubokog učenja mogu poboljšati preciznost i brzinu analiza, omogućujući brže otkrivanje grešaka u sastavu lijekova i smanjenje mogućnosti ljudske pogreške. Umjetna inteligencija također pridonosi boljem upravljanju velikim količinama podataka, što je ključno u farmaceutskoj industriji gdje se kontinuirano proizvode i analiziraju složeni podaci. Analizirajući rezultate proučene literature, uočljivo je kako umjetna inteligencija ima ključnu ulogu u unapređenju procesa kontrole kvalitete lijekova u farmaceutskoj industriji. Umjetna inteligencija se definira kao tehnologija koja oponaša ljudsku inteligenciju, omogućujući računalima da razmišljaju i djeluju slično ljudima, što uključuje napredne mreže i uređaje koji funkcioniraju poput ljudskog uma. Modeli umjetne inteligencije koriste se za detekciju anomalija i odstupanja u proizvodnim procesima, pridonoseći time boljem nadzoru i kontroli kvalitete farmaceutskih proizvoda u stvarnom vremenu. Ova tehnologija se u farmaceutskoj proizvodnji primjenjuje kao analitički alat za razumijevanje kompleksnih procesa, uključujući i topljivost lijekova, što direktno utječe na njihova farmakokinetička svojstva i izradu farmaceutskih oblika. Posebno se ističe upotreba neuronskih mreža u predviđanju apsorpcije, distribucije, metabolizma, izlučivanja i toksičnosti lijekova, što je pokazalo značajne rezultate u predviđanju različitih svojstava lijekova. Važno je naglasiti kako umjetna inteligencija igra ključnu ulogu u procjeni toksičnosti lijekova, identificirajući potencijalno štetne tvari za ljude s visokom efikasnošću i ekonomičnošću. Također, inovativna primjena umjetne inteligencije u borbi protiv krivotvorenja lijekova kroz napredne sigurnosne etikete predstavlja velik napredak u tehnologiji zaštite proizvoda.

Proučena literatura pokazuje da umjetna inteligencija nudi brojne mogućnosti za unapređenje i optimizaciju procesa u farmaceutskoj industriji, od unapređenja kvalitete proizvoda do povećanja sigurnosti i efikasnosti proizvodnih procesa. Kroz kontinuirani razvoj i integraciju

tehnologiju umjetne inteligencije, farmaceutska industrija može ostvariti značajne koristi, unaprijediti svoje procese i pridonijeti boljem zdravstvenom ishodu za pacijente.

Iako umjetna inteligencija donosi brojne prednosti u kontroli kakvoće lijekova u farmaceutskoj industriji, suočava se s nizom izazova i nedostataka koji zahtijevaju pažljivo razmatranje. Integracija umjetne inteligencije u farmaceutsku industriju ima nekoliko izazova, od složenosti i visokih troškova implementacije do potrebe za specijaliziranim znanjima i vještinama. Osim tehničkih izazova, etička i pravna pitanja, posebno vezana uz prikupljanje i obradu podataka, također predstavljaju značajne prepreke. Sustavi umjetne inteligencije se oslanjaju na podatke za učenje i donošenje zaključaka, što može dovesti do pristranosti u podacima ili netočnih predviđanja ukoliko su podaci nepotpuni ili netočni. Stoga, unatoč potencijalnim koristima, važno je razumjeti i rješavati ove izazove kako bi se osigurala etička, sigurna i učinkovita primjena umjetne inteligencije u farmaceutskoj industriji.

Zaključno, umjetna inteligencija pruža brojne mogućnosti za unapređenje procesa kontrole kakvoće lijekova, ali njezina primjena zahtijeva oprez i kontinuirani razvoj kako bi se suočili s izazovima i osigurala njena sigurnost i učinkovitost. Buduća istraživanja trebala bi se usredotočiti na razvijanje specifičnih modela umjetne inteligencije za farmaceutsku industriju. Također, potrebno je istražiti načine za poboljšanje integracije tehnologija umjetne inteligencije u postojeće sustave, smanjujući troškove i složenost, te razviti jasne smjernice i regulatorne okvire za njihovu primjenu i validaciju sustava umjetne inteligencije. Nadalje, istraživanja bi trebala pomoći kako premostiti jaz u znanju i vještinama među radnicima, kako bi se osigurala uspješna adaptacija na tehnologije umjetne inteligencije u ovom vitalnom sektoru.

## 5. ZAKLJUČAK

Integracija umjetne inteligencije u farmaceutsku industriju i procese kontrole kvalitete lijekova otvara vrata brojnim mogućnostima, temeljito transformirajući mnoge aspekte te industrije, od faze otkrića i dizajna aktivnih farmaceutskih supstancija, preko izrade farmaceutskih oblika i proizvodnje, kontrole kvalitete pa sve do nadzora i upravljanja lijekovima na tržištu. Ova tehnološka inovacija ne samo da unapređuje tradicionalne metode rada, već uvodi i nove, sofisticiranije pristupe u svim segmentima farmaceutske industrije, čime omogućuje efikasniju i sigurniju proizvodnju i distribuciju lijekova. Umjetna inteligencija nudi značajan potencijal za optimizaciju procesa izrade farmaceutskih oblika te kontrolu kvalitete proizvoda, posebice u pogledu preciznosti, efikasnosti i smanjenja troškova. Važno je istaknuti doprinos umjetne inteligencije u osiguravanju stabilnosti lijekova gdje ona pruža napredne alate za analizu i predviđanje stabilnosti lijekova tijekom njihovog razvoja i proizvodnje. U područjima kao što su otkrivanje nedostataka, odstupanja, toksičnosti, krivotvorenja i farmakovigilancija, umjetna inteligencija pruža snažne alate za nadzor i kontrolu, doprinoseći povećanoj učinkovitosti i točnosti u proizvodnji i kontroli lijekova.

Međutim, integracija umjetne inteligencije u postojeće procese u farmaceutskoj industriji nosi određene izazove, uključujući visoke troškove implementacije, složenost integracije i potrebu za naprednim sustavima upravljanja podacima. Razvoj tehnologija umjetne inteligencije također utječe na regulatorne zahtjeve, što zahtijeva prilagodbu i usklađenost s novim standardima. U konačnici, unatoč izazovima, primjena umjetne inteligencije u farmaceutskoj industriji nudi obećavajuću budućnost za poboljšanje procesa kontrole kvalitete lijekova, uključujući i aspekt stabilnosti lijekova, čime se otvara put prema revolucionarnim promjenama u industriji i poboljšanju ishoda liječenja za pacijente. Daljnje istraživanje i razvoj u području tehnologija umjetne inteligencije bit će ključni za ostvarivanje ovih potencijala.

## 6. LITERATURA

1. Das S., Dey R., Nayak A.K. Artificial Intelligence in Pharmacy. Indian J Pharm Educ Res 2021;55:304-318.
2. Flasiński M. Introduction to Artificial Intelligence. Springer International Publishing Switzerland; 2016, str. 235-243.
3. Wooldridge M. A brief history of artificial intelligence. Flatiron books; 2021, str. 7-132.
4. Bhupathyraaj M., Rani K. R. V., Essa M. M. Artificial Intelligence in Pharmaceutical Sciences. CRC Press; 2024, str. 3-137.
5. Dashpute S. V., Pansare J. J., Deore Y. K. i sur. Artificial Intelligence and Machine Learning in the Pharmaceutical Industry. Int J Pharm Pharm Res 2023;28:111-131.
6. Ertel W. Introduction to Artificial Intelligence. Weingarten, Springer International Publishing, Cham, 2017, str. 1.
7. Gupta P. Vinchurkar K., Mane S, Dighe S. A New Era of Helathcare: The Convergence of Artificial Intelligence and Pharmaceuticals. Pharm Drug Regul Aff J 2024;7:149.
8. Damiati S. A. Digital Pharmaceutical Sciences. AAPS Pharm Sci Tech 2020;21:206.
9. Sable P., Khanvilkar V. V. Pharmaceutical Applications of Artificial Intelligence. Int J Pharm Res Health Sci 2018;6:2342-2345.
10. Kumar R., Singh D. Artificial Intelligence; Change in Modern Techniques of Pharmaceuticals Formulation and Development. Int Res J Eng Technol Sci 2024;6:563-569.
11. Schuett J. Risk Management in the Artificial Intelligence Act. Eur J Risk Regul 2023;1-19.

12. EUR-Lex: Prijedlog UREDBE EUROPSKOG PARLAMENTA I VIJEĆA O UTVRĐIVANJU USKLAĐENIH PRAVILA O UMJETNOJ INTELIGENCIJI (AKT O UMJETNOJ INTELIGENCIJI) I IZMJENI ODREĐENIH ZAKONODAVNIH AKATA UNIJE. COM/2021/206. Dostupno na: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/HR/TXT/?uri=CELEX%3A52021PC0206&qid=1710269191753>

*Pristupljeno: 25. ožujka 2024.*

13. Filipova I. Artificial Intelligence: A European Approach to Regulation. J Foreign Legis Comp Law 2023;19:54-65.

14. Parinandi S., Crosson J., Peterson K., Nadarevic S. Investigating the politics and content of US State artificial intelligence legislation Bus Politics. 2024;1-23.

15. Hine E., Floridi L. The Blueprint for an AI Bill of Rights: In Search of Enaction, at Risk of Inaction. Minds Mach 2023;33:285-292.

16. Vora L.K., Gholap A.D., Jetha K., Thakur R.R.S., Solanki H.K., Chavda V.P. Artificial Intelligence in Pharmaceutical Technology and Drug Delivery Design. Pharmaceutics 2023;15:1916.

17. Gupta R., Srivastava D., Sahu M., Tiwari S., Ambasta R. K., Kumar P. Artificial intelligence to deep learning: machine intelligence approach for drug discovery. Mol Divers 2021;25:1315-1360.

18. Philip A., Shahiwala A., Rashid M., Faiyazuddin M. A Handbook of Artificial Intelligence in Drug Delivery. Academic Press; 2023, str. 36-433.

19. Hesham A., Patan I. K. Computerized Systems Validation (CSV) in Biopharmaceutical Industries. J Pharm Res 2020;4:2-15.



20. Huysentruyt K., Kjiersvik O., Dobracki P. i sur. Validating Intelligent Automation Systems in Pharmacovigilance: Insights from Good Manufacturing Practices. *Drug Saf* 2021;44:261-272.

21. EudraLex – Volume 4 – Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines, Annex 11 – Computerised Systems (revision January 2011). *Dostupno na:* [https://health.ec.europa.eu/document/download/8d305550-dd22-4dad-8463-2ddb4a1345f1\\_en?filename=annex11\\_01-2011\\_en.pdf](https://health.ec.europa.eu/document/download/8d305550-dd22-4dad-8463-2ddb4a1345f1_en?filename=annex11_01-2011_en.pdf)

*Pristupljeno:* 25. ožujka 2024.

22. European Medicines Agency (EMA): Concept Paper on the revision of Annex 11 of the guidelines on Good Manufacturing Practice for medicinal products – Computerised Systems 2022. *Dostupno na:* [https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/concept-paper-revision-annex-11-guidelines-good-manufacturing-practice-medicinal-products-computerised-systems\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/concept-paper-revision-annex-11-guidelines-good-manufacturing-practice-medicinal-products-computerised-systems_en.pdf)

*Pristupljeno:* 25. ožujka 2024.

23. U.S. Food & Drug Administration – FDA: Artificial Intelligence & Medical Products: How CBER, CDER, CDRH and OCP are Working Together 2023. *Dostupno na:* <https://www.fda.gov/media/177030/download?attachment>

*Pristupljeno:* 25. ožujka 2024.

24. Clark C., Watson H., Wyn S. GAMP 5. A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems Second Edition. ISPE, Tampa, 2022, str. 269-279.

25. Shirazian S., Kuhs M., Darwish S., Croker D., Walker G.M. Artificial neural network modelling of continuous wet granulation using a twin-screw extruder. *Int J Pharm* 2017;521: 102–109.

26. Wang S., Di J., Wang D., Dai X., Hua Y., Gao X. i sur. State-of-the-Art of Artificial Neural Networks to Predict, Characterize and Optimize Pharmaceutical Formulation. *Pharmaceutics* 2022;14:183.
27. Dangeti A., Bynagari D. G., Vydani K. Revolutionizing Drug Formulation: Harnessing Artificial Intelligence and Machine Learning for Enhanced Stability, Formulation Optimization, and Accelerated Development. *Int J Pharm Sci Med* 2023;8:18-29.
28. Paul D., Sanap G., Shenoy S., Kalyane D., Kalia K., Tekade R. K. Artificial intelligence in drug discovery and development. *Drug Discov Today* 2021;26:80-93.
29. Dong Y., Yang T., Xing Y., Du J., Meng Q. Data-Driven Modeling Methods and Techniques for Pharmaceutical Processes. *Process* 2023;11:2096.
30. Saha G. C., Eni L. N., Parida P. K. i sur. Artificial Intelligence in Pharmaceutical Manufacturing: Enhancing Quality Control and Decision Making. *Riv Ital Filos Anal Jr* 2023;14:116-126.
31. Bornemann-Pfeiffer M., Wolf J., Meyer K. i sur. Standardization and Control of Grignard Reactions in a Universal Chemical Synthesis Machine using online NMR. *Angew Chem Int Ed* 2021;60:23202-23206.
32. Ahmad Baig S. F., Hussain A., Nadeem M. A. i sur. Data Mining Methods and Obstacles: A Comprehensive Analysis. *J Comput Biomed Inform* 2023;6:394-406.
33. Yu C. Artificial Intelligence-Based Drug Production Quality Management Data. *Math Probl Eng* 2022;2022:4089917.
34. Casola G. Siegmund C., Mattern M., Sugiyama H. Data mining algorithm for pre-processing biopharmaceutical drug product manufacturing records. *Comput Chem Eng* 2019;124:253-269.

35. Sharma A., Kaur J., Singh I. Internet of Things (IoT) in Pharmaceutical Manufacturing, Warehousing, and Supply Chain Management. *SN Comput Sci* 2020;1:232.
36. Mohalder R. N., Hossain A., Hossain N. Classifying the Supervised Machine Learning and Comparing the Performances of the Algorithms. *Int J Adv Res* 2024;12:422-438.
37. Naeem S., Ali A., Anam S., Ahmed M. M. An Unsupervised Machine Learning Algorithms: Comprehensive Review. *Int J Com Dig Sys* 2023;13:911-921.
38. Ma X., Kittikunakorn N., Sorman B. i sur. Deep Learning Convolutional Neural Networks for Pharmaceutical Tablet Defect Detection. *Microsc Microanal* 2020;25:1-5.
39. Hirschberg C., Edinger M., Holmfred E., Rantanen J., Boetker J. Image-Based Artificial Intelligence Methods for Product Control of Tablet Coating Quality. *Pharmaceutics* 2020;12:877.
40. Lokrantz A., Gustvsson E., Jirstrand M. Root cause analysis of failures and quality deviations in manufacturing using machine learning. *Procedia CIRP* 2018;72:1057-1062.
41. Yang X., Wang Y., Byrne R., Schneider G., Yang S. Concepts of Artificial Intelligence for Computer-Assisted Drug Discovery. *Chem Rev* 2019;119:10520-10594.
42. Chen W., Liu X., Zhang S., Chen S. Artificial intelligence for drug discovery: Resources, methods, and applications. *Mol Ther Nucleic Acids* 2023;23:691-702.
43. Han R., Xioing H., Ye Z i sur. Predicting physical stability of solid dispersions by machine learning techniques. *J Control Release* 2019;311:16-25.
44. Pathak R., Gaur V., Sankrityayan H., Gogtay J. Tacling Counterfeit Drugs: The Challenges and Possibilities. *Pharm Med* 2023;37:281-290.

45. Gupta A. Pharmaceutical Drug Serialization: A Comprehensive Review. *Univers J Pharm Pharmacol* 2023;2:26-33.
46. Liu Y., Han F., Li F., Zhao Y., Chen M., Xu Z. i sur. Inkjet-printed unclonable quantum dot fluorescent anti-counterfeiting labels with artificial intelligence authentication. *Nat Commun* 2019;10:2409.
47. Patil P., Nrip N. K., Hajare A. i sur. Artificial Intelligence and Tools in Pharmaceuticals: An Overview. *Res J Pharm Technol* 2023;16:2075-2082.
48. Kompa B., Hakim J. B., Palepu A. i sur. Artificial Intelligence Based on Machine Learning in Pharmacovigilance: A Scoping Review. *Drug Saf* 2022;45:477-491.
49. Randeep Raj V.C., Divya P., Susmita A., Sushmitha P., Ramya C. Chandini K. Automation in pharmacovigilance: artificial intelligence and machine learning for patient safety. *J Innov Appl Pharm Sci* 2022;7:118-122.