



人工智能驱动的药物递送: 革新与挑战

吴依洋¹, 王南男¹, 熊萍¹, 王瑞丰¹, 邓家茵¹, 欧阳德方^{1,2*}

1. 澳门大学中华医药研究院, 中药质量研究国家重点实验室, 澳门 999078

2. 澳门大学健康科学学院, 澳门 999078

*通讯作者, E-mail: defangouyang@um.edu.mo

收稿日期: 2025-02-24; 接受日期: 2025-04-27; 网络版发表日期: 2025-05-26

澳门科学技术发展基金(编号: 0071/2024/RIA1)和澳门大学项目研究基金(编号: MYRG-GRG2023-00077-ICMS-UMDF)资助项目

摘要 人工智能(artificial intelligence, AI)技术已成为应对药物开发中传统实验方法局限性的有效工具之一, 为加速药物递送的研发提供了前所未有的机遇. 本文首先探讨了人工智能技术在药物研究中的应用进展, 总结了其从早期到现在的技术演变. 其次, 我们总结了一个在药物递送领域开发人工智能模型的框架, 旨在为研究人员使用人工智能技术提供实用指南. 文章最后讨论了未来阶段先进算法的应用以及多学科合作带来的新兴机遇, 同时强调了当前面临的挑战, 包括数据质量要求、模型透明度和监管考虑等因素.

关键词 药物递送、配方预测、人工智能、机器学习

1 引言

药物递送作为实现药物治疗效果的关键步骤, 在优化药物的药代动力学(pharmacokinetics, PK)以及药效学(pharmacodynamics, PD)表现方面发挥着重要作用^[1,2]. 随着新分子实体(new molecular entities, NMEs)的研发难度和成本持续上升^[3], 药物递送的重要性日益凸显. 市场分析数据显示, 全球药物递送市场规模预计将从2024年的1.9494万亿美元增长至2029年的2.546万亿美元, 年复合增长率为5.5%^[4].

自1952年SmithKline公司成功推出首个使用Span-sule®技术的12-h控释制剂以来^[5], 现代药物递送技术在过去七十年间取得了显著进展. 药物递送研发的本质是基于材料属性和工艺参数的高维空间多任务优化, 其配方设计空间估计在 10^{25} ~ 10^{30} 之间^[6]. 然而, 目

前的药物递送研究仍然主要采用传统的实验试错方法, 该方法在庞大的设计空间中只能探索有限范围, 导致研发周期冗长且成本高昂. 根据已有研究对美国食品药品监督管理局(FDA)公开数据的系统分析, 2010~2019年间, 一个新药从提交研究性新药申请(IND)到获得新药申请(NDA)批准平均需要耗时8.7年^[7].

人工智能(artificial intelligence, AI)是计算机科学的一个研究领域, 致力于开发方法和软件, 使得计算机系统具备执行通常需要人类智能的任务的能力, 如学习、推理、问题解决、感知和决策^[8]. 近年来, 数据积累、算法创新和计算能力提升共同推动了AI技术的发展. 2024年诺贝尔物理学奖和诺贝尔化学奖分别授予了AI相关工作, 充分体现了AI对科学发展的深远影响^[9]. 受AI技术巨大潜力的吸引, 制药行业正逐步整合

引用格式: Wu Y, Wang N, Xiong P, Wang R, Deng J, Ouyang D. Artificial intelligence-driven drug delivery: innovations and challenges. *Sci Sin Chim*, 2025, 55: 1623–1634, doi: 10.1360/SSC-2025-0040

AI技术以提高研发效率^[10]。不仅如此,以谷歌和微软为代表的科技公司也在探索AI在生物医药领域的应用^[11]。同时,FDA通过制定支持政策,持续推动人工智能在药物研发领域的应用^[12]。

目前,AI在药物研发全流程中发挥了广泛作用,包括靶点发现、先导化合物筛选、药物优化、药物递送系统设计以及临床试验等环节。药物递送系统在整个药物研发过程中具有承上启下的作用。一方面,药物递送系统承接了上游药物优化的成果,以解决药物分子在开发过程中可能面临的诸如溶解度差等问题。例如,研究人员开发了基于机器学习的制剂策略决策系统FormulationDT,能够基于药物分子的理化性质推荐合适的增溶策略^[13]。另一方面,药物递送系统通过优化处方设计,实现了药物释放机制的改进和个性化递送设计,从而加速药物向临床的转化。例如,研究表明,基于多种机器学习模型的数据驱动方法已被用于加速聚合物长效注射剂的设计,有助于减少药物制剂开发的时间和成本^[14]。此外,药物递送系统结合AI技术,还可以实现更加精准的靶向递送。已有研究利用多种机

器学习和人工智能方法,分析了纳米颗粒的理化特性、肿瘤模型以及癌症类型对纳米颗粒在肿瘤递送效率中的作用,为靶向递送的优化提供了数据支持^[15]。

近年来,人工智能技术在药物递送领域展现出巨大应用潜力。图1展示了2000~2024年间Web of Science (WOS)数据库中药物递送领域和AI相关文献的发表数量。数据显示,该领域AI相关研究在2018年前发文量较少,但此后呈现快速增长态势,尤其是近年来更呈指数级增长,截至2024年已突破500篇。表1总结了发文量排名前十的国家和发文量排名前十的作者及其所属机构。目前,AI技术已在药物递送多个方面应用,包括药物-辅料相互作用预测^[16,17]、配方优化^[18,19]、关键工艺参数预测^[20]以及递送材料的高效筛选^[21]等。

本文系统梳理了AI在该领域的应用发展历程,深入探讨了AI技术如何革新传统研究模式。鉴于AI应用的重要性与日俱增,建立规范的建模标准对确保研究的可靠性和可重复性至关重要。本文基于研究现状和实践经验,归纳了一套完整的建模指南,并特别提出了用于配方预测的“五规则”(rule of five, Ro5)。此外,

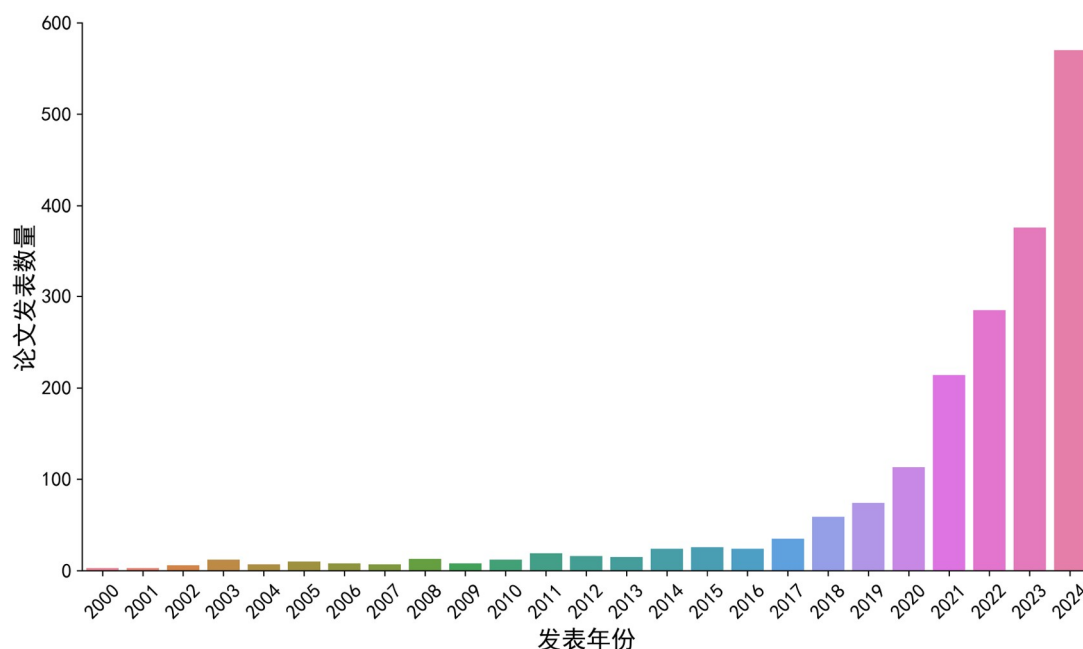


图1 (网络版彩图) 2000~2024年人工智能在药物递送领域的相关文献发表数量统计(数据来源: Web of Science, 检索日期: 2025年3月27日)。检索式设置为: ALL=(“artificial intelligence” OR “machine learning” OR “deep learning” OR “neural network”) AND ALL=(“drug formulation” OR “drug delivery” OR “pharmaceutics”)

Figure 1 (Color online) The bar chart illustrates the temporal evolution of publication counts indexed in Web of Science from 2000 to 2024 (accessed March 27, 2025) using the following keywords setting: ALL=(“artificial intelligence” OR “machine learning” OR “deep learning” OR “neural network”) AND ALL=(“drug formulation” OR “drug delivery” OR “pharmaceutics”).

表 1 人工智能在药物递送领域的文献统计: 发文量排名前十的国家/地区、发文量排名前十的作者及其所属机构(数据来源: Web of Science, 检索式同图1) ^{a)}

Table 1 Rankings of top 10 countries/regions, top 10 authors with their affiliations in terms of the number of AI-related pharmaceuticals publications from WOS database (based on the same search keywords setting as Figure 1)

排名	国家/地区	作者及其所属机构
1	中华人民共和国	Defang Ouyang; University of Macau, China
2	美国	Zsombor Kristof Nagy; Technical University of Budapest, Hungary
3	印度	Simon Gaisford; University College London, England
4	英格兰	Mohamed Elbadawi; Queen Mary University London, England
5	沙特阿拉伯	Alvaro Goyanes; University of Santiago De Compostela, Spain
6	伊朗	Abdul Waseh Basit; University College London, England
7	德国	Attila Farkas; Budapest University of Technology & Economics, Hungary
8	韩国	Mine Orlu; University College London, England
9	西班牙	Lilla Alexandra Meszaros; Budapest University of Technology & Economics, Hungary
10	加拿大	Laura E McCoubrey; University College London, England

a) 各列排名相互独立, 不存在横向对应关系

本文还着重分析了该领域的发展趋势和未来方向, 包括关注大语言模型的应用潜力以及跨学科合作机遇. 通过提供切实可行的方法学指导和富有前瞻性的分析视角, 本文旨在为计划将AI技术应用于药物递送研究的科研人员提供重要参考.

2 早期阶段(~2018): AI初步探索

早期在药物递送领域的计算研究采用多种计算方法来构建研究框架. 1973年的一项研究^[22]通过析因设计优化片剂, 基于27条数据构建二阶多项式预测方程, 用于预测崩解时间、硬度等参数. 该方法也被应用于格列酚/羟丙基纤维素固体分散体和氟菲那酸/聚乙烯吡咯烷酮/甲基纤维素固体分散体的配方优化, 以改善溶出率和稳定性^[23,24]. 偏最小二乘法(PLS)作为也被应用于药物研发领域, 在处理多重共线性数据方面具有一定优势. Bergström等^[25]将PLS应用于17种化合物的溶解度预测, 预测决定系数(R^2)为0.91. 在后续研究中, 研究者利用PLS构建了基于分子表面特性的口服药物吸收分类预测模型^[26].

20世纪80年代专家系统开始被应用于药物递送的研究中. 专家系统将领域特定知识整合到基于规则的框架中, 用于辅助决策分析. 1989年, 产品配方专家系统(PFES)被开发出来^[27], 此后的90年代, 类似专家系统被相继研发, 如用于片剂配方开发的Cadila系统^[28]和

用于胶囊配方优化的Capsule系统和Sanofi系统^[29]. Zeneca制药基于PFES开发了适用于不同剂型的系统, 包括片剂、注射剂和薄膜包衣的专家系统^[30-32]. 专家系统也被应用于速释和控释制剂领域. 例如, 推拉式渗透泵片剂(PPOPTs)借助集成了预测模型和知识规则的专家系统, 实现了高效的配方方案探索^[33]. 2005年开发的SeDeM专家系统整合了评估粉体物质可压性的多种物理参数^[34], 用于口服片剂的预配方研究, 包括卡马西平^[35]和头孢呋辛酯和对乙酰氨基酚^[36]等. 其变体SeDeM-ODT被用于口腔崩解片的开发过程^[37-39].

人工神经网络(artificial neural network, ANN)受生物神经网络启发, 由通过加权连接处理信息的互连节点层组成. 这种结构使ANNs能够拟合复杂的输入-输出关系. 与依赖预定义逻辑条件的规则型专家系统不同, ANN可从数据中学习模式, 适用于制药开发中复杂系统的建模. 1991年, ANN被应用于药物制剂开发, 用于优化控释亲水性基质胶囊^[40]. 1999年的一项研究使用两种缓释制剂的溶出数据作为输入来预测相应的药代动力学数据^[41]. 研究人员评估了29种不同的ANN模型, 包括前馈神经网络、循环神经网络和广义回归神经网络. 前馈神经网络和广义回归神经网络在模拟溶出与体内药代动力学特征之间关系时表现出最高的预测准确性. 这项研究表明了神经网络在描述药物释放和吸收关系方面的应用价值. 神经模糊逻辑(neuro-fuzzy logic)是一种计算方法, 结合了神经网络和模糊

逻辑的特点, 可通过生成“if-then”规则分析数据中的关联模式. 该方法已被应用于速释片剂配方的实验研究当中^[42].

表2展示了在这一形成阶段不同计算工具在各类药物递送系统中的代表性应用. 早期计算方法在药物递送领域的应用虽有创新, 但受到多项技术因素的限制, 未能在学术界和产业界获得广泛应用. 主要的制约因素是数据稀缺问题, 由于早期缺乏公开可用的制剂数据库, 多数模型仅基于少量样本建立. 早期模型在药物和辅料的分子表征方面也存在局限, 主要采用简单物理化学参数, 难以充分描述药物-辅料相互作用.

3 当前阶段(2018~2025): AI赋能药物递送

自2018年起, 人工智能在药物递送领域受到了越来越广泛的关注. 在制药数据快速增长、人工智能算法进步以及强大算力推动下, 人工智能正推动药物递送领域研究范式从传统经验方法向数据驱动方法的关键转变.

3.1 数据来源与结构的持续拓展

近年来, 数据来源与结构的持续拓展为AI模型提供了丰富的数据基础. 药物开发中常用的数据库, 如DrugBank^[45]、PubChem^[46]、ChEMBL^[47]和OCHEM^[48]等主要聚焦于药物活性成分. 近年来, 专门针对药物递送的数据库包括环糊精-药物包合物数据库^[49~51]、纳米粒相关数据库^[52,53]、药物-辅料相互作用数据库^[54]等. 有研究利用半自动化方法从欧洲公共评估报告

(EPARs)中提取小分子药物信息, 建立了药物制剂数据库, 为AI模型开发提供了数据支持^[55].

高通量实验技术可以为AI模型开发提供低成本且高质量的数据^[20,56,57]. 与传统药物配方实验相比, 以微尺度高通量实验为代表的新型实验技术具有显著优势, 包括减少材料消耗, 提高实验自动化程度, 产生标准化数据集^[58]. 其中, 微流控技术通过精确控制微米尺度流体, 在纳米医学研究中得到广泛应用. 例如, Eugster等^[20]利用微流控技术生成了包含1300多个脂质体配方的数据集, 并开发了机器学习模型来预测不同工艺参数下的脂质体形成和粒径.

先进成像技术为AI模型提供了丰富的图像数据, 帮助分析药物递送系统的多尺度过程. 例如, 高内涵成像技术结合机器学习模型, 可以对单细胞或组织水平的荧光显微图像进行分析, 从而评估药物递送系统的靶向能力和生物效应^[59], 可提供细胞或组织水平的定量信息, 用于评估药物递送系统的靶向性、释放特性和生物效应. Abdalla等结合拉曼光谱和机器学习模型以预测结肠环境中多糖基质的药物释放行为^[60].

3.2 算法发展与应用

3.2.1 数据处理方法

药物递送领域包含多种类型的数据, 如表格数据^[61](描述配方、工艺和实验条件信息)、分子图^[62](描述分子结构)、文本格式^[63](描述药物结构或序列)、图像数据^[64](展示药物制剂外观或体内分布)以及时间序列数据^[65](如药物释放动力学和药代动力学曲线). 早期的特征提取方法通常需要人工设计特征, 在整合多种类型数据时存在一定挑战, 特别是处理非

表 2 计算方法在药物递送领域的早期应用

Table 2 Early applications of computational methods in drug delivery

年份	方法	剂型	数据集	目标	参考文献
1973	析因设计	片剂	27条处方(1种API和1种辅料)	预测崩解时间、片剂硬度、片剂脆性、厚度、孔隙率等	[22]
1990	专家系统	气雾剂、胶囊、颗粒剂、注射液和片剂	未提及	通过计算机利用药剂学知识进行“理论实验”, 在实际实验测试药物产品之前进行模拟	[43]
1998	人工神经网络	缓释骨架片	3条处方(1种API和1种辅料)	建立体外-体内相关性(IVIVC)	[41]
2003	偏最小二乘法	药物活性成分	23种药物分子	预测溶解度和渗透性	[26]
2006	神经模糊逻辑和神经网络	片剂	27条处方(1种API和4种辅料)	预测片剂抗张强度、崩解时间、脆性等	[42]
2014	响应面法、人工神经网络	固体分散体	27条处方(6种API和1种辅料)	预测产率、出口温度和平均粒径	[44]

结构化数据. 这些因素影响了药物递送系统的设计与优化. 深度学习(deep learning, DL)作为一类计算方法, 可以从不同类型数据中自动提取特征表示, 可应用于药物递送过程的分析. DL方法可用于整合不同类型的数据, 包括处理图像和文本等非结构化数据, 用于药物递送系统的设计和优化. 2019年, 本课题组^[61]将DL技术应用于基于表格数据的药物配方预测. 最近, 我们结合了基于图网络和表格表示的生成对抗网络, 用于有机晶体结构关键参数预测^[66]. 此外, Liu等^[67]设计了一个具有体外-体内相关性的三维肿瘤模型用于药物释放研究. 该研究利用DL算法对体外模型的时空图像进行血管分割和药物定量分析, 精确评估了药物在瘤内的时空释放行为, 为药物递送系统的体内优化提供了重要参考.

3.2.2 AI计算方法在药物递送中的应用

多种AI计算方法已被用于药物递送领域的设计与优化任务. 在优化任务中, 深度学习可用于分析药物配方和工艺设计空间. 例如, Li等^[68]将遗传算法与响应面方法相结合来优化控释纳米粒子的配方. Sano等^[69]回顾了贝叶斯优化在药物开发中的应用, 证明了与传统DoE方法相比, 它在减少实验试验和提高优化效率方面的有效性.

相比优化任务, 药物递送领域的设计任务更加侧重在基于预期效果(如递送效率和患者响应)生成新的功能性辅料载体或配方组合, 而不局限于已有配方的优化. 例如, 最近, 本课题组^[70]通过AI驱动的生成和筛选过程, 对可电离阳离子脂质(脂质纳米颗粒(LNPs)的关键成分)进行了理性设计, 成功设计出多种性能优于现有mRNA疫苗中所用DLin-MC3-DMA的离子化脂质. 随着LNPs在RNA治疗递送研究的发展, 多项研究将AI计算方法与通过组合化学等技术构建的虚拟库相结合, 以筛选和设计新型离子化脂质, 旨在提高离子化LNPs的递送效率、安全性和器官靶向性^[21,71~73].

深度生成模型为逆向设计提供了一个有前景的解决方案. 常见的生成模型包括生成对抗网络(GANs)、变分自编码器(VAEs)和扩散模型等. 例如, Yue等^[74]进行了一项基准研究, 探索了六种常见深度生成模型在从头设计聚合物方面的应用, 旨在设计具有高玻璃转化温度的聚合物. 同样, Liu等^[75]在包含25万的聚合物数据集上训练了基于可逆正则化流的生成模型, 以设

计具有期望性质的聚合物. 除了功能性辅料设计外, 生成模型还可以用于产生具有期望性能的药物配方. Elbadawi等^[76]在超过1437个三维(3D)打印配方的数据集上训练了条件GANs. 研究团队系统评估了27种不同的cGAN架构, 最终筛选出一个性能均衡的模型用于新型制剂配方的生成, 并成功打印了其中一个生成配方, 通过3D打印技术实现了从数字设计到实物制剂的转化.

强化学习(reinforcement learning, RL)是一种机器学习范式^[77], 旨在基于智能体与环境交互来学习策略以最大化累积奖励. RL可用于药物给药方法和给药方案的研究^[78,79]. 基于强化学习原理, 只要设计合适的环境以实现交互, 它也可以应用于优化药物递送系统^[80]和动态调整制造过程^[81]. 例如, 研究人员使用强化学习策略开发算法, 为纳米机器人向肿瘤部位递送药物规划最优路径^[80]. 当患者肿瘤位置发生变化时, 该方法可以动态优化递送路径, 展现出高决策效率.

3.2.3 模型开发和应用方法

随着算力和算法的飞速发展, 模型开发与应用正步入一个日臻完善的新阶段. 从开发工具的日益丰富, 到技术框架的逐步规范, 再到应用场景的持续拓展, 无不彰显着这一领域发展的日趋成熟. 为了确保AI在药物递送领域的应用可靠性, 我们归纳了一系列建模指导原则, 并基于丰富的实践经验提出了“五规则”(Ro5)作为配方预测中可靠人工智能应用的基本要求: 充足的数据集规模(≥ 500 个配方数据); 组分多样性(≥ 10 种药物且覆盖关键辅料); 包含所有关键工艺参数; 合理的分子表征; 适配的算法和模型可解释性.

(1) 数据收集与预处理.

这一阶段包括数据收集、初步数据处理和可视化分析等关键环节. 药物递送领域的研究面临数据规模小、噪声高、特征维度高等挑战. 针对这些问题, 研究者在研究初期需要明确具体目标, 如预测药物-辅料相容性或药物释放曲线等, 以确保研究方向清晰并提高数据收集和利用效率. 这一阶段的周密考虑可以避免后期数据重收集的风险.

数据收集可以通过公共数据库、知识库以及自然语言处理技术建立半自动或全自动的数据收集流程. 数据清理包括重复项处理、缺失值处理等步骤. 随后, 可以借助探索性数据分析(EDA)和降维技术等方法进

行数据可视化。这些方法能帮助研究人员发现数据中的潜在问题和模式, 为后续模型开发奠定基础。例如, 针对数据集不平衡的问题, 可以采用过采样少数类或欠采样多数类的方法来平衡数据分布^[82]。

(2) 模型开发与评估

在进行模型训练时, 数据集的划分通常被划分为三个部分: 训练集用于模型训练, 验证集用于调整超参数, 测试集则用于评估模型的预测性能。考虑到药物递送领域数据集规模普遍受限的特点, 比起单次数据划分, 建议采用交叉验证^[83]方法进行数据划分和验证。交叉验证方法将数据集划分为 k 个子集, 并在训练过程中循环使用 $k-1$ 个子集作为训练集、剩余一个子集作为验证集, 从而最大化利用有限的的数据资源, 获得更为稳健的模型性能评估结果。

在模型开发过程中, 算法的选择通常需要根据数据集的特性和任务需求进行权衡。对于小规模数据集以及结构化表格数据, 通常可以先采用传统的机器学习算法, 诸如支持向量机(SVM)、随机森林(RF)和梯度提升决策树(如XGBoost)等。这些算法已有成熟的工具包如scikit-learn等可直接使用, 开发和调试的复杂度都较低。相比之下, 深度学习模型则更适用于较大规模的数据集和复杂任务, 其训练过程通常也需要更多的计算资源。

在深度学习模型中, 神经网络架构的选择需要根据数据特性和任务类型进行细化。对于结构化数据, 如表格数据, 全连接神经网络(FCNNs)是常见的选择, 因其结构简单且易于实现。卷积神经网络(CNNs)擅长处理像图像或视频这样的二维或三维数据, 利用“平移不变性”和参数共享机制, 能够高效地捕捉数据中局部区域的关联特征。对于时间序列或序列化数据, 如文本, 循环神经网络(RNNs)及其变体(如LSTM、GRU)能够捕捉时间依赖性。图神经网络(GNNs)擅长捕捉节点关系和图的拓扑信息, 因此适用于具有图结构的数据, 如分子图和知识图谱。对于大规模的长序列数据以及自然语言处理任务, 目前的主流是采用基于transformer架构的模型, 如BERT和GPT, 但计算成本较高。在实际应用中, 选择网络时需综合考虑数据规模、任务复杂度和计算资源。例如, 对于小规模数据集, 可优先考虑简单模型(如FCNNs或小型CNNs), 以减少过拟合风险; 而在大规模数据集和复杂任务中, GNNs和基于transformer的架构或更具优势。

在神经网络训练中, 过拟合是指模型在训练集上表现良好, 但在验证集或测试集上表现较差, 难以泛化到新数据。为缓解过拟合问题, 可以分别从模型和数据两个方面入手。在模型结构上, 可以通过添加正则化或者调整模型架构等方式来帮助缓解过拟合。而在模型训练中, 可以通过早停策略来监控验证集性能变化, 及时中止训练以缓解过拟合。在数据方面, 数据量不足或质量问题是过拟合的常见原因。对于小数据集, 可以通过数据增强(如图像旋转、翻转等)增加数据多样性, 或利用迁移学习借助预训练模型来提高在小数据集上的预测和泛化能力。此外, 针对数据分布不均或噪声过多的问题, 可以通过检测异常值、平衡数据分布等方法来改善。

在完成单一预测模型的构建后, 可以通过集成学习进一步提升模型的性能和稳健性, 其策略是通过组合多个子模型的预测来减少单个模型的偏差和方差^[84]。集成学习已被用于药物-辅料相容性预测^[85]和微球配方溶出曲线预测^[86]等研究中, 展现出比单个模型更优的预测性能。

在模型评估和结果汇报时, 建议根据任务类型选择全面的性能指标。对于分类任务, 可以使用准确率、精确率、召回率、F1分数等指标, 从多维度反映模型的分类效果。对于回归任务, 则可以采用均方误差(MSE)、均方根误差(RMSE)、平均绝对误差(MAE)以及决定系数(R^2)等指标, 评估模型的预测精度和拟合能力。此外, 还需要将模型的性能与基线模型或当前领域内最先进的模型进行对比, 确保研究结果的创新性和可信度。

(3) 模型可解释性与应用范围

在医药领域, 人工智能模型的可解释性至关重要, 有助于研究人员和监管机构理解模型的决策依据, 从而确保药物研发和临床应用中的安全性、有效性以及合规性, 避免因“黑箱”模型导致的潜在风险。

模型的可解释性可以分为内在可解释性和事后可解释性两类。线性回归和决策树等算法由于数学结构简单透明, 具有内在可解释性, 能够直观展示特征与预测结果之间的关系。而事后可解释性方法则是在模型训练完成后, 通过分析模型的预测结果和关键特征来揭示模型的行为。常用的技术工具包括SHAP (shapley additive explanations)^[87]和LIME (local interpretable model-agnostic explanations)^[88], 适用于多种类型的模

型. 这些工具通过量化模型预测中特征的贡献度为模型验证和评估提供了重要支持.

近年来, 监管机构不断出台政策以支持和规范人工智能在医药领域的发展和应用. 例如, FDA、加拿大卫生部和英国药品和保健品监管局(MHRA)共同确定了10项指导原则, 支持人工智能在医疗器械中的安全、高效应用, 且明确强调了模型透明性和可解释性的重要性^[89]. 这些要求和指导原则进一步凸显了这些工具在技术落地过程中的重要作用. 以药物递送系统为例, 可解释工具可以揭示模型是否主要依据患者的关键生理参数(如肝肾功能)进行预测, 从而提高对预测结果的信任度. 此外, 可解释性工具还帮助开发者检测模型是否存在偏差(如对某些患者群体的不公平预测), 从而满足监管机构对公平性和伦理性的要求. 这不仅提高了临床医生和患者对人工智能技术的信任, 还促进了模型在工业应用中的部署、优化和合规性, 为人工智能技术在药物递送等领域的推广奠定了基础.

由于无法保证模型在所有可能的样本上都能表现良好, 因此明确界定模型的应用范围就显得格外重要^[90]. 例如, Deng等^[86]在开发预测微球溶出曲线的集成模型时, 通过汇总四个子模型的预测范围来量化预测不确定性. PharmSD^[90]是一个用于预测固体分散体稳定性和溶解性的机器学习平台. 该平台通过实现一系列基于化学结构相似性的距离度量方法, 来评估输入的药物分子是否处于模型的适用范围内.

尽管一些研究已开始纳入不确定性量化方法, 但这一关键实践在该领域尚未得到广泛采用. 考虑到其在辅助决策过程中的重要作用, 我们强烈建议在模型开发阶段就将预测置信度评估纳入考虑范围. 这不仅能够帮助研究人员更准确地判断预测结果的可靠性, 也能为后续的决策制定提供更有力的支持.

(4) 模型应用与公共部署

人工智能模型的公共部署是提升其实用价值的关键途径. 通过在线平台部署或软件开发, 可以降低制药公司、研究人员和临床医生等用户群体使用AI模型的门槛, 同时获取真实世界数据和用户反馈, 形成模型优化的良性循环.

目前已有多个成功部署案例, 如用于BCS类别预测的FormulationBCS^[91]、用于配方策略设计的FormulationDT^[13]、用于药物-辅料相容性评价的

PharmDE^[54]、用于固体分散体稳定性和溶解性预测的PharmaSD^[90], 以及首个集成的人工智能药物配方预测平台FormulationAI^[92]. 这些平台为建立“数据-模型-用户”集成生态系统提供了范例, 推动了人工智能在药物递送领域的标准化应用. 未来, 随着数据共享机制的完善和用户体验的提升, 这类平台将在促进跨领域协作方面发挥更大作用.

4 未来阶段(2025~): AI驱动药物递送

药物递送领域正迈向一个AI成为不可或缺组成部分的新时代. 大型语言模型(large language models, LLMs)的出现以及跨学科技术的深度融合等, 为开发更智能、更具适应性和个性化的药物递送系统创造了前所未有的机遇.

LLMs通过海量数据训练, 在自动文本分析、知识提取和复杂模式识别等领域展现了显著潜力. 2022年ChatGPT的推出, 标志着人机自然语言交互能力的突破, 为科学研究提供了更加直观和高效的工具. 与传统机器学习模型需要特定输入格式和编程专业知识不同, LLMs允许研究人员使用自然语言直接与模型交互, 从而降低了技术门槛. 这些基于LLMs的系统在多个关键应用中已证明其有效性, 包括分子性质预测^[93]、蛋白质结构理解^[94]、药物重定位^[95]以及文献自动筛选等^[96]. 在药物递送领域, 目前LLMs主要被用于药物递送材料的分子设计^[97]. 然而, 其潜力远不止于此. LLMs在药物递送领域的应用有望进一步扩展到从文献综述到数据库构建, 再到关键配方设计和实验结果预测的全流程中, 这些场景尽管尚未被广泛实践, 但展现出极大的探索潜力.

首先, LLMs可以通过对海量文献的自动化分析, 帮助研究人员快速提取关键科学信息, 不仅识别与药物递送相关的核心分子、材料或配方参数, 还能够辅助构建和优化用于药物递送研究的高质量数据库. 这些数据库可以涵盖材料特性、实验条件、药物释放行为等多维度数据, 为后续研究提供系统化的参考和支持. 在此基础上, 研究人员可以利用LLMs生成初步的配方设计方案或实验流程, 从而加速药物递送系统的开发. 此外, LLMs生成代码或实验方案的能力也为实验设计和数据处理提供了新的可能性, 尤其是在复杂实验条件下的效率提升方面. 更为重要的是, 尽管仍

处于概念阶段, LLMs的模式识别和数据预测能力可能被用于基于已有实验数据预测新处方实验结果, 如药物释放曲线、递送效率或生物相容性等。这些应用场景尚需深入探索和验证, 但其从知识提取到数据库构建, 再到设计生成和结果预测的潜在闭环能力, 预示着药物递送系统开发效率和准确性的巨大提升, 并为未来的研究方向提供了重要启示。

跨学科融合正在重塑药物递送研究的范式。在过去十年中, “计算药剂学”作为一门新兴学科应运而生, 将人工智能和多尺度建模技术引入药物递送, 有望颠覆传统的配方开发范式^[98,99]。多尺度建模的代表性方法包括量子力学(quantum mechanics, QM)^[100]、分子动力学(molecular dynamics, MD)模拟^[101]、数学建模、生理药代动力学(physiologically based pharmacokinetic, PBPK)建模^[102]和过程模拟^[103]。我们早期的综述提出了人工智能与多尺度建模的深度融合, 以实现计算机驱动的药物开发^[6]。智能自动化实验室(self-driving Labs, SDLs)代表了科学研究的重大突破, 在化学和药物递送领域具有重要应用和广阔的发展前景^[104]。这些实验室整合了自动化、机器学习建模等技术, 以加速新药分子和递送材料的发现和开发^[105]。例如, AI-SDLs可以快速筛选数千种聚合物或可电离脂质类型和条件, 以确定控制药物释放的最佳载体或处方^[106]。

人工智能强大的数据拟合能力使其在精准医疗中也具有广泛的应用前景, 主要体现在个性化药物递送系统的优化问题上^[107]。例如, 在癌症治疗中, 基于遗传标记物的靶向纳米颗粒系统能将化疗药物精准递送至肿瘤部位^[108]。此外, 可植入智能设备可以被编程用于靶向药物释放, 显著提高药物递送的精确性和效率^[109]。

5 存在的挑战

尽管人工智能在药物递送领域展现出令人振奋的发展前景, 但在将这些创新理念转化为临床实践的过程中, 仍存在着一系列亟待克服的挑战。

首先, 数据质量与可用性问题是人工智能模型发展的核心挑战。药物递送领域的数据集通常稀缺、不平衡且高度复杂, 尤其在真实世界环境中, 数据的异质性和不完整性进一步加剧了挑战。例如, 患者个体

间的生理差异和疾病状态的动态变化导致数据的多样性和随机性, 使得模型难以捕捉复杂生物过程中的关键规律, 甚至可能产生偏差或误导性预测。尽管已有算法尝试解决数据不平衡和小数据集等问题, 但这些方法的可扩展性和通用性尚未充分验证。

其次, 模型在复杂生物过程中的适用性仍显不足。药物递送涉及吸收、分布、代谢和排泄(ADME)等多层次生物过程, 这些过程受到多种生理和病理因素的动态影响。然而, 现有模型多针对单目标性质或单一变量进行建模, 难以整合多种变量并有效预测其综合影响。例如, 药物递送效率可能受药物剂量、递送系统的物理性质和患者个体差异等多因素共同作用, 但现有模型在处理这种多维度复杂性时能力有限。这种不足直接限制了模型在临床决策中的实用性和可靠性。

第三, 人工智能模型在透明性和可解释性方面的不足, 依然是其应用于临床和商业化领域的主要挑战。目前, 许多模型仍然属于“黑箱”模型, 临床医生和监管机构难以明确理解模型预测的依据, 从而降低了其可信度和实际应用价值。近年来, 诸如SHAP和LIME等可解释性工具逐渐被开发, 用以揭示模型的决策逻辑。然而, 这些工具通常只能提供局部解释, 难以全面展现模型的全局行为。面对复杂架构的模型(如深度学习模型), 这些工具的有效性进一步受限, 甚至可能产生偏离实际决策逻辑的解释结果。这些问题共同限制了人工智能模型在实际应用中的推广和普及。因此, 模型的透明性和可解释性亟需进一步加强, 以满足临床和商业化领域对人工智能技术的信任需求。

此外, 人工智能模型的有效性和安全性验证需要时间积累。药物递送领域对模型预测结果的验证通常依赖于长期的真实世界数据支持, 而这些数据的获取和验证需要经过严格的临床试验和监管审批。近年来, 各国监管机构正积极出台一系列政策以推动人工智能在医药领域的应用^[110], 但这些政策的实施和模型的验证仍需要时间。

综上所述, 当前人工智能模型在数据质量、复杂生物过程建模、透明性以及验证时间等方面的局限性, 直接导致了其在临床和商业化上的滞后性。尽管目前仍存在诸多挑战, 但随着技术创新的持续深化和监管体系的日趋完善, 基于人工智能的药物递送系统有

望逐步克服这些瓶颈, 为精准医疗和个体化治疗提供强有力的技术支撑。

6 总结

本文探讨了人工智能计算方法在药物递送研究中的应用发展。人工智能已然成为现代制药研究中不可或缺的有效工具之一。在计算能力、算法和制药数据

量扩展的推动下, 人工智能与药物递送研究之间的协同效应将持续增强。大型语言模型以及人工智能与其他技术之间的多学科协作, 为更高效的开发流程和个性化药物递送带来了巨大希望。要充分释放这一潜力, 系统化的人才培养和专业教育体系建设显得尤为重要。随着人工智能工具变得愈发易于获取和使用, 对于制药研究人员来说, 当下正是将人工智能技术融入研究工作流程, 开启科研新范式的最佳时机。

参考文献

- Shah AK, Agnihotri SA. *J Control Release*, 2011, 156: 281–296
- Liu H, Guo S, Wei S, Liu J, Tian B. *Carbohydr Polym*, 2024, 329: 121763
- Schlender M, Hernandez-Villafuerte K, Cheng CY, Mestre-Ferrandiz J, Baumann M. *Pharmacoeconomics*, 2021, 39: 1243–1269
- Pharmaceutical Drug Delivery Market Growth, Drivers & Opportunities. Markets and Markets. 2024. <https://www.marketsandmarkets.com/Market-Reports/drug-delivery-technologies-market-1085.html>
- Wen H, Park K. *Oral Controlled Release Formulation Design and Drug Delivery: Theory to Practice*. Hoboken: John Wiley & Sons, 2011
- Wang W, Ye Z, Gao H, Ouyang D. *J Control Release*, 2021, 338: 119–136
- Brown DG, Wobst HJ. *J Med Chem*, 2021, 64: 2312–2338
- Russell SJ, Norvig P. *Artificial Intelligence: A Modern Approach*. 2nd Ed. Upper Saddle River, NJ: Prentice Hall, 2003
- Li B, Gilbert S. *npj Digit Med*, 2024, 7: 336
- Schuhmacher A, Gatto A, Hinder M, Kuss M, Gassmann O. *Drug Discov Today*, 2020, 25: 1569–1574
- Schuhmacher A, Gatto A, Kuss M, Gassmann O, Hinder M. *Drug Discov Today*, 2021, 26: 2226–2231
- Artificial Intelligence for Drug Development. FDA. 2024. <https://www.fda.gov/about-fda/center-drug-evaluation-and-research-cder/artificial-intelligence-drug-development>
- Wang N, Dong J, Ouyang D. *J Control Release*, 2025, 378: 619–636
- Bannigan P, Bao Z, Hickman RJ, Aldeghi M, Häse F, Aspuru-Guzik A, Allen C. *Nat Commun*, 2023, 14: 35
- Lin Z, Chou WC, Cheng YH, He C, Monteiro-Riviere NA, Riviere JE. *Int J Nanomed*, 2022, 17: 1365–1379
- Patel S, Patel M, Kulkarni M, Patel MS. *Int J Pharm*, 2023, 637: 122839
- Cloutier TK, Sudrik C, Mody N, Sathish HA, Trout BL. *Mol Pharm*, 2020, 17: 3589–3599
- Zhao Q, Ye Z, Su Y, Ouyang D. *Acta Pharm Sin B*, 2019, 9: 1241–1252
- Li J, Gao H, Ye Z, Deng J, Ouyang D. *Carbohydr Polym*, 2022, 275: 118712
- Eugster R, Orsi M, Buttitta G, Serafini N, Tiboni M, Casetari L, Raymond JL, Aleandri S, Luciani P. *J Control Release*, 2024, 376: 1025–1038
- Xu Y, Ma S, Cui H, Chen J, Xu S, Gong F, Golubovic A, Zhou M, Wang KC, Varley A, Lu RXZ, Wang B, Li B. *Nat Commun*, 2024, 15: 6305
- Schwartz JB, Flamholz JR, Press RH. *J Pharm Sci*, 1973, 62: 1165–1170
- Takayama K, Nambu N, Nagai T. *Chem Pharm Bull*, 1983, 31: 4496–4507
- Takai T, Takayama K, Nambu N, Nagai T. *Chem Pharm Bull*, 1984, 32: 1942–1947
- Bergström CAS, Norinder U, Luthman K, Artursson P. *Pharm Res*, 2002, 19: 182–188
- Bergström CAS, Strafford M, Lazorova L, Avdeef A, Luthman K, Artursson P. *J Med Chem*, 2003, 46: 558–570
- Rowe RC, Roberts RJ. *Pharm Sci Tech Today*, 1998, 1: 153–159
- Ramani KV, Patel MR, Patel SK. *Interfaces*, 1992, 22: 101–108
- Bateman SD, Verlin J, Russo M, Guillot M, Laughlin SM. *Pharm Technol*, 1996, 20: 174–184
- Rowe RC, Wakerly MG, Roberts RJ, Grundy RU, Upjohn NG. *PDA J Pharm Sci Technol*, 1995, 49: 257–261
- Rowe RC, Roberts RJ. *Encycl Pharm Technol*, 2002: 1188–1210

- 32 Rowe RC. *Pharm Technol*, 1998, 10: 72–82
- 33 Zhang Z, Dong H, Peng B, Liu H, Li C, Liang M, Pan W. *Int J Pharm*, 2011, 410: 41–47
- 34 Dai S, Xu B, Shi G, Liu J, Zhang Z, Shi X, Qiao Y. *Powder Tech*, 2019, 342: 517–527
- 35 Campiñez MD, Casas M, Caraballo I. *Int J Clin Pharmacol Pharmacother*, 2016, doi: 10.15344/2456-3501/2016/105
- 36 Singh I, Kumar P. *Acta Pol Pharm*, 2012, 69: 87–93
- 37 Aguilar-Díaz JE, García-Montoya E, Pérez-Lozano P, Suñe-Negre JM, Miñarro M, Ticó JR. *Eur J Pharm BioPharm*, 2009, 73: 414–423
- 38 Aguilar-Díaz JE, García-Montoya E, Suñe-Negre JM, Pérez-Lozano P, Miñarro M, Ticó JR. *Eur J Pharm BioPharm*, 2012, 80: 638–648
- 39 Sipos E, Oltean AR, Szabó ZI, Rédai EM, Nagy GD. *Acta Pharm*, 2017, 67: 237–246
- 40 Hussain AS, Yu X, Johnson RD. *Pharm Res*, 1991, 08: 1248–1252
- 41 Dowell JA, Hussain A, Devane J, Young D. *J Pharm Sci*, 1999, 88: 154–160
- 42 Shao Q, Rowe RC, York P. *Eur J Pharm Sci*, 2006, 28: 394–404
- 43 Haux R, Wetter T, Stricker H, Flister J, Mann G, Oberhammer L. Knowledge-based galenical development of drug products: an overview on the design of the galenical development system heidelberg. In: Adlassnig KP, Grabner G, Bengtsson S, Hansen R, Eds. *Medical Informatics Europe 1991*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 1991. 204–208
- 44 Patel AD, Agrawal A, Dave RH. *Eur J Pharm Biopharm*, 2014, 86: 404–417
- 45 Knox C, Wilson M, Klinger CM, Franklin M, Oler E, Wilson A, Pon A, Cox J, Chin NEL, Strawbridge SA, Garcia-Patino M, Kruger R, Sivakumaran A, Sanford S, Doshi R, Khetarpal N, Fatokun O, Doucet D, Zubkowski A, Rayat DY, Jackson H, Harford K, Anjum A, Zakir M, Wang F, Tian S, Lee B, Liigand J, Peters H, Wang RQR, Nguyen T, So D, Sharp M, da Silva R, Gabriel C, Scantlebury J, Jasinski M, Ackerman D, Jewison T, Sajed T, Gautam V, Wishart DS. *Nucleic Acids Res*, 2024, 52: D1265–D1275
- 46 Kim S, Chen J, Cheng T, Gindulyte A, He J, He S, Li Q, Shoemaker BA, Thiessen PA, Yu B, Zaslavsky L, Zhang J, Bolton EE. *Nucleic Acids Res*, 2023, 51: D1373–D1380
- 47 Mendez D, Gaulton A, Bento AP, Chambers J, De Veij M, Félix E, Magariños MP, Mosquera JF, Mutowo P, Nowotka M, Gordillo-Marañón M, Hunter F, Junco L, Mugumbate G, Rodriguez-Lopez M, Atkinson F, Bosc N, Radoux CJ, Segura-Cabrera A, Hersey A, Leach AR. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47: D930–D940
- 48 Sushko I, Novotarskyi S, Körner R, Pandey AK, Rupp M, Teetz W, Brandmaier S, Abdelaziz A, Prokopenko VV, Tanchuk VY, Todeschini R, Varnek A, Marcou G, Ertl P, Potemkin V, Grishina M, Gasteiger J, Schwab C, Baskin II, Palyulin VA, Radchenko EV, Welsh WJ, Kholodovych V, Chekmarev D, Cherkasov A, Aires-de-Sousa J, Zhang QY, Bender A, Nigsch F, Patiny L, Williams A, Tkachenko V, Tetko IV. *J Comput Aided Mol Des*, 2011, 25: 533–554
- 49 Esposito R, Ermondi G, Caron G. *J Comput Aided Mol Des*, 2009, 23: 669–675
- 50 Hazai E, Hazai I, Demko L, Kovacs S, Malik D, Akli P, Hari P, Szeman J, Fenyvesi E, Benes E, Szente L, Bikadi Z. *J Comput Aided Mol Des*, 2010, 24: 713–717
- 51 Mixcoha E, Rosende R, Garcia-Fandino R, Piñeiro Á. *Bioinformatics*, 2016, 32: 3371–3373
- 52 Wang W, Yan X, Zhao L, Russo DP, Wang S, Liu Y, Sedykh A, Zhao X, Yan B, Zhu H. *J Cheminform*, 2019, 11: 6
- 53 Mathur D, Kaur H, Dhall A, Sharma N, Raghava GPS. *Comput Biol Med*, 2021, 133: 104391
- 54 Wang N, Sun H, Dong J, Ouyang D. *Int J Pharm*, 2021, 607: 120962
- 55 Murray JD, Lange JJ, Bennett-Lenane H, Holm R, Kuentz M, O'Dwyer PJ, Griffin BT. *Eur J Pharm Sci*, 2023, 191: 106562
- 56 Kamal MM, Nazzal S. *Int J Pharm*, 2018, 539: 147–156
- 57 Bao Z, Yung F, Hickman RJ, Aspuru-Guzik A, Bannigan P, Allen C. *Drug Deliv Transl Res*, 2024, 14: 1872–1887
- 58 Tomé I, Francisco V, Fernandes H, Ferreira L. *APL Bioeng*, 2021, 5: 031511
- 59 Boutros M, Heigwer F, Laufer C. *Cell*, 2015, 163: 1314–1325
- 60 Abdalla Y, McCoubrey LE, Ferraro F, Sonnleitner LM, Guinet Y, Siepmann F, Hédoux A, Siepmann J, Basit AW, Orlu M, Shorthouse D. *J Control Release*, 2024, 374: 103–111
- 61 Yang Y, Ye Z, Su Y, Zhao Q, Li X, Ouyang D. *Acta Pharm Sin B*, 2019, 9: 177–185
- 62 Tan X, Liu Q, Fang Y, Zhu Y, Chen F, Zeng W, Ouyang D, Dong J. *Mol Pharm*, 2024, 21: 4116–4127
- 63 Harmalkar A, Rao R, Richard Xie Y, Honer J, Deisting W, Anlahr J, Hoenig A, Czwikla J, Sienz-Widmann E, Rau D, Rice AJ, Riley TP, Li D, Catterall HB, Tinberg CE, Gray JJ, Wei KY. *mAbs*, 2023, 15: 2163584

- 64 Tang Y, Zhang J, He D, Miao W, Liu W, Li Y, Lu G, Wu F, Wang S. *J Control Release*, 2021, 336: 336–343
- 65 Harrison PJ, Wieslander H, Sabirsh A, Karlsson J, Malmsjö V, Hellander A, Wählby C, Spjuth O. *Nanomedicine*, 2021, 16: 1097–1110
- 66 Ye Z, Wang N, Zhou J, Ouyang D. *Innovation*, 2024, 5: 100562
- 67 Liu X, Wang X, Luo Y, Wang M, Chen Z, Han X, Zhou S, Wang J, Kong J, Yu H, Wang X, Tang X, Guo Q. *Adv Sci*, 2023, 10: 2206195
- 68 Li Y, Abbaspour MR, Grootendorst PV, Rauth AM, Wu XY. *Eur J Pharm BioPharm*, 2015, 94: 170–179
- 69 Sano S, Kadowaki T, Tsuda K, Kimura S. *J Pharm Innov*, 2020, 15: 333–343
- 70 Wang W, Chen K, Jiang T, Wu Y, Wu Z, Ying H, Yu H, Lu J, Lin J, Ouyang D. *Nat Commun*, 2024, 15: 10804
- 71 Li B, Raji IO, Gordon AGR, Sun L, Raimondo TM, Oladimeji FA, Jiang AY, Varley A, Langer RS, Anderson DG. *Nat Mater*, 2024, 23: 1002–1008
- 72 Witten J, Raji I, Manan RS, Beyer E, Bartlett S, Tang Y, Ebadi M, Lei J, Nguyen D, Oladimeji F, Jiang AY, MacDonald E, Hu Y, Mughal H, Self A, Collins E, Yan Z, Engelhardt JF, Langer R, Anderson DG. *Nat Biotechnol*, 2024, doi: 10.1038/s41587-024-02490-y
- 73 Bae SH, Choi H, Lee J, Kang MH, Ahn SH, Lee YS, Choi H, Jo S, Lee Y, Park HJ, Lee S, Yoon S, Roh G, Cho S, Cho Y, Ha D, Lee SY, Choi EJ, Oh A, Kim J, Lee S, Hong J, Lee N, Lee M, Park J, Jeong DH, Lee K, Nam JH. *Small*, 2025, 21: 2405618
- 74 Yue T, Tao L, Varshney V, Li Y. *Digital Discov*, 2025, 4: 910–926
- 75 Liu DF, Zhang YX, Dong WZ, Feng QK, Zhong SL, Dang ZM. *J Chem Inf Model*, 2023, 63: 7669–7675
- 76 Elbadawi M, Li H, Sun S, Alkahtani ME, Basit AW, Gaisford S. *Appl Mater Today*, 2024, 36: 102061
- 77 Arulkumaran K, Deisenroth MP, Brundage M, Bharath AA. *IEEE Signal Process Mag*, 2017, 34: 26–38
- 78 Chen L, Zhang YW, Zhang SC. *IEEE Access*, 2023, 11: 1269–1279
- 79 Padmanabhan R, Meskin N, Haddad WM. *Math Biosci*, 2019, 309: 131–142
- 80 Tabrizi SPHP, Reza A, Jameii SM. *J Supercomput*, 2021, 77: 6714–6733
- 81 Kim JW, Park BJ, Oh TH, Lee JM. *Comput Chem Eng*, 2021, 154: 107465
- 82 He H, Garcia EA. *IEEE Trans Knowl Data Eng*, 2009, 21: 1263–1284
- 83 Browne MW. *J Math Psychol*, 2000, 44: 108–132
- 84 Sagi O, Rokach L. *WIREs Data Min Knowl*, 2018, 8: e1249
- 85 Hang NT, Long NT, Duy ND, Chien NN, Van Phuong N. *Int J Pharm*, 2024, 653: 123884
- 86 Deng J, Ye Z, Zheng W, Chen J, Gao H, Wu Z, Chan G, Wang Y, Cao D, Wang Y, Lee SMY, Ouyang D. *Drug Deliv Transl Res*, 2023, 13: 966–982
- 87 Lundberg S, Lee SI. 2017, arXiv: 1705.07874
- 88 Ribeiro MT, Singh S, Guestrin C. Why should I trust you? Explaining the predictions of any classifier. In: *Proceedings of the 22nd ACM SIGKDD International Conference on Knowledge Discovery and Data Mining. KDD '16*. New York: Association for Computing Machinery, 2016. 1135–1144
- 89 Transparency for machine learning-enabled medical devices: guiding principles. FDA. 2024. <https://www.fda.gov/medical-devices/software-medical-device-samd/transparency-machine-learning-enabled-medical-devices-guiding-principles>
- 90 Dong J, Gao H, Ouyang D. *Int J Pharm*, 2021, 604: 120705
- 91 Wu Z, Wang N, Ye Z, Xu H, Chan G, Ouyang D. *Mol Pharm*, 2025, 22: 330–342
- 92 Dong J, Wu Z, Xu H, Ouyang D. *Brief BioInf*, 2024, 25: bbad419
- 93 Jablonka KM, Schwaller P, Ortega-Guerrero A, Smit B. *Nat Mach Intell*, 2024, 6: 161–169
- 94 Wang C, Fan H, Quan R, Yang Y. 2024, arXiv: 2402.09649
- 95 Wei J, Zhuo L, Fu X, Zeng XX, Wang L, Zou Q, Cao D. *BMC Biol*, 2024, 22: 226
- 96 Ronquillo JG, Ye J, Gorman D, Lemeshow AR, Watt SJ. *JMIR Med Inform*, 2024, 12: e64143
- 97 Hu J, Wu P, Li Y, Li Q, Wang S, Liu Y, Qian K, Yang G. *Pharmaceuticals*, 2024, 17: 1300
- 98 Ouyang D. *Computational Pharmaceuticals: Application of Molecular Modeling in Drug Delivery*. 1st Ed. Hoboken: John Wiley & Sons, Ltd., 2015
- 99 Ouyang D. *Exploring Computational Pharmaceuticals: AI and Modeling in Pharma 4.0*. Hoboken: John Wiley & Sons, 2024
- 100 Silva-Júnior EF, Aquino TM, Araújo-Júnior JX. *Curr Drug Metab*, 2017, 18: 511–526
- 101 Casalini T. *J Control Release*, 2021, 332: 390–417

- 102 Wang W, Ouyang D. *Drug Discov Today*, 2022, 27: 2100–2120
- 103 Yeom SB, Ha ES, Kim MS, Jeong SH, Hwang SJ, Choi DH. *Pharmaceutics*, 2019, 11: 414
- 104 Tom G, Schmid SP, Baird SG, Cao Y, Darvish K, Hao H, Lo S, Pablo-García S, Rajaonson EM, Skreta M, Yoshikawa N, Corapi S, Akkoc GD, Strieth-Kalthoff F, Seifrid M, Aspuru-Guzik A. *Chem Rev*, 2024, 124: 9633–9732
- 105 Bayley O, Savino E, Slattery A, Noël T. *Matter*, 2024, 7: 2382–2398
- 106 Philip A, Shahiwala A, Rashid M, Faiyazuddin M. *A Handbook of Artificial Intelligence in Drug Delivery*. San Diego: Academic Press, 2023. 623
- 107 Prajapati RN, Bhushan B, Singh K, Chopra H, Kumar S, Agrawal M, Pathak D, Chanchal DK, Laxmikant DK. *Curr Pharm Biotechnol*, 2024, 25: 2060–2077
- 108 Das KP, J C. *Front Med Technol*, 2023, 4: 1067144
- 109 Zingales SK, Ferguson JH. AI in microfabrication technology. In: Philip A, Shahiwala A, Rashid M, Faiyazuddin M. *A Handbook of Artificial Intelligence in Drug Delivery*. San Diego: Academic Press, 2023. 213–239
- 110 Artificial Intelligence and Machine Learning in Software as a Medical Device. FDA, 2025. <https://www.fda.gov/medical-devices/software-medical-device-samd/artificial-intelligence-and-machine-learning-software-medical-device>

Artificial intelligence-driven drug delivery: innovations and challenges

Yiyang Wu¹, Nannan Wang¹, Ping Xiong¹, Ruifeng Wang¹, Jiayin Deng¹, Defang Ouyang^{1,2*}

¹State Key Laboratory of Quality Research in Chinese Medicine, Institute of Chinese Medical Sciences (ICMS), University of Macau, Macao 999078, China

²Faculty of Health Sciences, University of Macau, Macao 999078, China

*Corresponding author (email: defangouyang@um.edu.mo)

Abstract: Artificial intelligence (AI) has emerged as one of the powerful tools to address the limitations of traditional experimental methods, offering unprecedented opportunities to accelerate drug delivery research and development. This review first explores the application progress of AI technology in drug research, summarizing its technological evolution from its early stage to the present. Secondly, we present a framework for developing AI models in the field of drug delivery, aiming to provide practical guidance for researchers utilizing AI technology. Finally, the article discusses the potential applications of advanced algorithms in future stages and the emerging opportunities brought by multidisciplinary collaboration, while emphasizing the current challenges, including data quality requirements, model transparency, and regulatory considerations.

Keywords: drug delivery, formulation prediction, artificial intelligence, machine learning

doi: [10.1360/SSC-2025-0040](https://doi.org/10.1360/SSC-2025-0040)