

*На правах рукописи*



**Бильданов Радий Газембякович**

**СРЕДСТВА ИМИТАЦИОННОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ  
ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ПРОИЗВОДСТВА  
РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ**

05.13.18 – Математическое моделирование, численные методы  
и комплексы программ

**Автореферат диссертации  
на соискание ученой степени кандидата технических наук**

Ульяновск – 2022

Работа выполнена в конструкторском бюро Научно-исследовательского технологического института им С. П. Капицы федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ульяновский государственный университет» Министерства науки и высшего образования РФ.

**Научный руководитель:** **Ларин Сергей Николаевич,**  
кандидат технических наук, доцент

**Официальные оппоненты:** **Титовцев Антон Сергеевич,**  
доктор технических наук, доцент, ФГБОУ ВО  
«Казанский национальный исследовательский  
технологический университет», профессор  
кафедры «Интеллектуальных систем  
и управления информационными ресурсами»;

**Леухин Анатолий Николаевич,**  
доктор физико-математических наук,  
профессор, ФГБОУ ВО «Марийский  
государственный университет», проректор  
по научной работе и инновационной  
деятельности

**Ведущая организация:** федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего  
образования «Ульяновский государственный  
технический университет»

Защита состоится 28 сентября 2022 года в 12:00 на заседании диссертационного совета Д 212.278.02 при ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» по адресу: г. Ульяновск, ул. Набережная реки Свияги, д. 106, к. 1, ауд. 703.

С диссертацией и авторефератом диссертации можно ознакомиться в научной библиотеке Ульяновского государственного университета и на сайте вуза <https://www.ulsu.ru>, с авторефератом также можно ознакомиться на сайте Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования РФ <https://vak.minobrnauki.ru>.

Отзывы на автореферат в двух экземплярах, заверенные печатью организации, просим направлять по адресу: 432017, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, д. 42, УлГУ, отдел подготовки кадров высшей квалификации.

Автореферат разослан \_\_\_\_\_

Ученый секретарь  
диссертационного совета

Волков Максим Анатольевич

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность.** В последние годы активно развиваются и внедряются в практику технологии ядерной медицины, использующей медицинские изотопы для диагностики и терапии онкозаболеваний. Эти технологии предполагают применение радиофармацевтических лекарственных препаратов (далее – РФЛП), содержащих открытые радионуклидные источники и молекулярные векторы, которые адресно доставляют радионуклиды до онкологических клеток<sup>1</sup>.

Специфику производства РФЛП определяет ряд их особых характеристик, в частности малый объем серии РФЛП, многосменное и рутинное производство, выпуск к конкретному сроку и индивидуально для пациента, короткий жизненный цикл РФЛП (срок годности / хранения), их использование для пациента до завершения контроля качества, высокие требования к качеству препаратов (стерильность, химическая, радиохимическая и радионуклидная чистота и др.). Перечисленные особенности необходимо учитывать в центрах ядерной медицины, занимающихся производством РФЛП<sup>2</sup>.

В связи с этим в целях достижения гарантированного качества препаратов и обеспечения безопасности персонала к производству и технологиям получения РФЛП, а также к персоналу производства и лаборатории качества предъявляются особые требования<sup>3,4,5</sup>.

Как известно, показатели качества функционирования любого технологического процесса (далее – ТП) напрямую зависят от его соответствия требованиям используемой технологии и технологической среды производства, в которой существуют случайные факторы, влияющие на его контролируемые параметры и характеристики. В этой связи в целях минимизации временных и материальных производственных затрат, как правило, моделируются и разрабатываются организационно-производственные подходы, позволяющие прогнозировать и локализовать сбойные технологические операции, а

---

1 Zimmermann, R. Nuclear Medicine: Radioactivity for Diagnosis and Therapy La Médecine nucléaire. La radioactivité au service du diagnostic et de la thérapie / R. Zimmermann. – Лез-Юлис : EDP Sciences, 2007. – 173 p. – ISBN 978-2-86883-962-6.

2 ГОСТ Р 52249–2009. Национальный стандарт Российской Федерации. Правила производства и контроля качества лекарственных средств. – Электронный фонд правовых и нормативно-технических документов. АО «Кодекс», 2021.

3 Kodina G.E., Malysheva A.O. The main issues of quality assurance of radiopharmaceuticals. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products . 2019;9(4):216-230.

4 Антропов ОЮ, Божко НС, Коростин СВ. Обеспечение достоверности измерений радиохимической чистоты радиофармацевтических препаратов методом сканирования тонкослойных хроматограмм. Измерительная техника. 2013;(10):60-65.

5 Elsinga P, Todde S, Penuelas I, Meyer G, Farstad B, Faivre-Chauvet A, et al. Guidance on current good radiopharmacy practice (cGRPP) for the small-scale preparation of radiopharmaceuticals. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2010;37(5):1049-1062.

также осуществлять возвраты на предыдущие технологические операции, некорректное выполнение которых служит первопричиной сбоя<sup>6</sup>.

Технологический процесс производства РФЛП является сложным и носит человеко-машинный характер, предполагает присутствие в нем случайностей и неопределенностей при возникновении сбоев и отказов, что может привести к некорректности выполнения операций и тем самым оказать негативное влияние на качество РФЛП<sup>7</sup>.

Учитывая быстрорастущую потребность в России в качественных РФЛП, потребности и запросы центров ядерной медицины, а также недостаток работ, посвященных разрабатываемой теме, становится очевидной актуальность настоящей диссертационной работы, необходимость дальнейшего научно обоснованного сопровождения ТП производства РФЛП и создания средств, обеспечивающих их качество.

**Объект исследования:** модели и информационные средства имитационного моделирования сложных производственно-технологических систем.

**Предмет исследования:** математические модели, численные методы и программные средства, применяемые для описания технологического процесса производства радиофармацевтических лекарственных препаратов в онтологических средствах моделирования.

**Целью** диссертационной работы является разработка и исследование новых математических моделей технологического процесса производства радиофармацевтических лекарственных препаратов, и разработка новых методов моделирования различных производственных его режимов для обеспечения заданных параметров производимых партий РФЛП.

Для достижения поставленной цели решаются следующие **задачи:**

1. Разработка подхода к моделированию ТП производства РФЛП, позволяющего проводить исследования текущих состояний ТП для выявления сбойных ситуаций, локализации мест нарушения хода ТП и принятия решений в режимах контроля исполнения операций в реальных условиях, а также на стадиях подготовки производства.

2. Разработка структурно-функциональных моделей, позволяющих описывать состав, структуру и функциональность ТП с целью изучения его технологических свойств, получения его описания для проведения моделирования в различных производственных режимах его функционирования.

3. Разработка вероятностно-статистической модели ТП, позволяющей описывать поведенческие свойства ТП в реальных условиях и исследовать его в предельных режимах функционирования, а также оценивать возможные риски и

---

6 Кодина ГЕ, Красикова РН. Методы получения радиофармацевтических препаратов и радионуклидных генераторов для ядерной медицины. М.: МЭИ; 2014.

7 Maioli C, Lucignani G, Strinchini A, Tagliabue L, Del Sole A. Quality control on radiochemical purity in Technetium-99m radiopharmaceuticals labelling: three years of experience on 2280 procedures. Acta Biomed. 2017;88(1):49-56.

устанавливать причины возникновения сбоя, на основе которых можно определить факторы, отрицательно влияющие на качество производимых РФЛП.

4. Разработка онтологических средств поддержки имитационного моделирования, включающих в себя данные о режимах штатного и нештатного функционирования ТП, описание возможных ситуаций сбоя и отказов оборудования, причин возникновения, особенностей среды производственного процесса, основных технологических требований к качеству РФЛП, препаратов из которых они изготавливаются, профессионально-исполнительских особенностей персонала.

5. Разработка имитатора для моделирования режимов работы ТП, анализа и обработки контролируемых параметров с целью выявления наиболее уязвимых состояний ТП, оценки качества процедур восстановления ТП в случае сбоя, а также отработки системы интерактивного взаимодействия ТП на этапах предварительной подготовки и определения возможностей использования программ контроля ТП в реальных условиях.

6. Разработка программных процедур за счет матричной обработки множества контрольных показателей ТП с целью уменьшения времени производства РФЛП при сохранении заданного качества.

7. Моделирование ТП производства РФЛП в производственных условиях с целью определения множества операций, имеющих наибольшие вероятности риска сбоя, на основе использования марковских цепей.

**Научная новизна** заключается в разработке подхода к исследованию ТП производства РФЛП с использованием вероятностно-статистического моделирования режимов анализа появления сбойных ситуаций, причин и локализации мест сбоя и создания средств быстрых восстановительных работ, в частности в разработке:

– структурно-функциональных моделей описания состава, структуры, функциональности ТП, позволяющих построить поведенческую модель ТП на основе вероятностно-стохастического подхода и проводить исследования штатных и нештатных режимов функционирования ТП, выявлять сбойные ситуации и локализовать их местоположения;

– онтологических средств для проведения имитационного моделирования и поддержки обеспечения качества изготовления партий РФЛП при минимальных временных и материальных потерях при производстве РФЛП, которые описывают предметную область, а также содержат все стадии, операции и показатели с их допустимыми диапазонами;

– матричного способа комплексной оценки входных значений показателей по операциям ТП в ходе производства РФЛП, что высвобождает дополнительное время на принятие решений по восстановлению ТП при сбое;

– программного комплекса для проведения имитационных испытаний по вычислению рисков сбоя выполнения отдельных операций ТП производства

РФЛП, распределения вероятностей по ним и подбора режима работы ТП, при котором минимизируются временные и ресурсные потери.

**Теоретическая значимость** состоит в разработке подхода к исследованию технологических процессов производства РФЛП как сложных производственных процессов, отличающихся большой разнородностью выполняемых операций, человеко-машинным способом их проведения, использованием высокотехнологичного оборудования и ограниченностью сроков их исполнения, позволяющих изучать и создавать режимы функционирования ТП, при которых возможна предварительная и оперативная диагностика и идентификация сбойных ситуаций и локализация точек ТП, в которых ТП имеет рискованные и сбойные операции.

**Практическая значимость результатов работы** заключается в получении новых теоретических и прикладных научных результатов, которые могут быть применимы в качестве знаний об особенностях технологических процессов производства РФЛП, а также для внедрения системы управления и менеджмента качества в центрах ядерной медицины.

Полученные в ходе моделирования результаты могут быть использованы на практике как исходные данные для:

- оценки структурно-функциональных свойств и поведения ТП в реальных условиях производства;
- проведения имитационного моделирования, что предоставит возможность сохранить показатели качества режимов штатных и нештатных ситуаций, а также оптимизировать временные и материальные потери при сохранении качества производимых РФЛП в пределах используемой технологии;
- варьирования процессом моделирования на предварительном этапе подготовки производства с целью выявления уязвимых мест ТП и принятия оперативных мер в ходе выполнения реального ТП;
- использования разработанных онтологических средств обеспечения подготовки и проведения моделирования производственных событий и возможностей принятия обоснованных решений в ходе реструктурирования последовательности состояний ТП в случае возникновения сбойных ситуаций;
- анализа и мониторинга в режиме онлайн хода выполнения ТП.

**Положения, выносимые на защиту:**

1. Математические модели ТП производства РФЛП, которые описывают структурно-функциональные характеристики, поведенческие свойства и влияние негативных факторов, риски производства РФЛП.

2. Вероятностно-статистическая модель описания функционирования ТП производства РФЛП, позволяющая анализировать протекание ТП через множество его состояний, выражаемых с помощью оценок риска перехода в сбойные операции, места их нахождения и операции, с которых может начинаться протекание нештатных ситуаций.

3. Модель ТП производства РФЛП с использованием распределения Пуассона, нормального распределения и линейной регрессии; на основе статистических данных по выполнению ТП найдены приближенные коэффициенты указанных распределений и построено агрегирующее распределение, описывающее вероятность сбоя операций ТП, максимально приближенную к реальным значениям.

4. Численные методы формирования проверочных матриц на основе онтологического подхода; онтология ТП производства РФЛП, описывающая предметную область и содержащая все стадии ТП производства РФЛП, технологические операции и их показатели с допустимыми диапазонами.

5. Программный комплекс – имитатор ТП производства РФЛП, который позволяет управлять подбором параметров качества и корректным исполнением ТП, в т.ч. обеспечивает ввод и проверку на корректность показателей технологических операций, выполняет вероятностное и имитационное моделирование ТП, а также реализует хранение всех вводимых данных в базе данных прецедентов.

**Достоверность** результатов разработки нового подхода к исследованию технологических процессов производства РФЛП обеспечивается корректностью применения математического аппарата и строгостью постановок задач. Достоверность также подтверждается проведенными компьютерными экспериментами и результатами тестирования разработанного программного комплекса.

**Методы исследования.** В ходе исследования применялись системный анализ, теория вероятностей и математическая статистика, функциональный анализ и теория функций, регрессионный анализ. В процессе разработки математических моделей и алгоритмов использовались методы группировки и анализа статистических данных, вычислительные методы интерполяции и аппроксимации, проектирования информационных систем.

**Личный вклад автора.** Основные положения, теоретические выводы и рекомендации, практическая часть получены соискателем самостоятельно. В работах, выполненных в соавторстве, автору принадлежит постановка задач, методы их решения и результаты экспериментальных исследований.

**Апробация работы.** Основные положения и результаты работы доложены на III Международной конференции «Резервы повышения эффективности деятельности в бережливых организациях» (Ижевск, 2017), V Всероссийской конференции с международным участием «Техническое регулирование в едином экономическом пространстве» (Екатеринбург, 2018), II Международной конференции ученых «Роль технического регулирования и стандартизации в эпоху цифровой экономики» (Екатеринбург, 2020), Международной конференции «Перспективные информационные технологии» (Самара, 2021), Международной конференции (технические и физико-математические науки) «Инновационное развитие: технический и технологический аспекты» (Ижевск,

2021), Всероссийской конференции «Наукоемкие исследования как основа инновационного развития общества» (Екатеринбург, 2021), Международной конференции по устойчивым материалам и технологиям (SMIT – 2021) (Кемерово, 2021), Международной конференции «Автоматизация» (RusAutoCon – 2021) (Сочи, 2021).

**Публикации.** По тематике диссертации опубликовано 14 научных работ, в том числе 5 – входящих в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, 2 – в изданиях, входящих в базы цитирования Web of Science и Scopus, 6 – в иных изданиях, получено 1 (одно) свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ (№ 2022615656).

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, 4 глав, заключения, списка литературы и приложения; изложена на 192 страницах, содержит 56 рисунков, 4 таблицы, список цитируемой литературы из 169 наименований.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

**Во введении** обоснована актуальность выбранной темы диссертационного исследования, сформулирована цель работы, отражены научная новизна и прикладная значимость полученных результатов, приведены положения, выносимые автором на защиту.

**В первой главе** проведен обзор и анализ методов и средств обеспечения качества и сокращения потерь при производстве РФЛП. В представленном обзоре приведены данные по основным ТП, отвечающим за результативность производства РФЛП. Обоснован выбор подхода, позволяющего прогнозировать и определять технологические операции сбоя, осуществлять возвратные переходы на предыдущие технологические операции, на которых возникали причины сбоя с точки зрения минимизации временных и ресурсных затрат, а на стадии предварительной подготовки производства РФЛП уделять особое внимание сохранению режимов выполнения подверженных сбою операций.

Отмечено наличие ряда актуальных проблем и задач в рамках производства РФЛП, рассмотрено их решение методами сравнительного анализа.

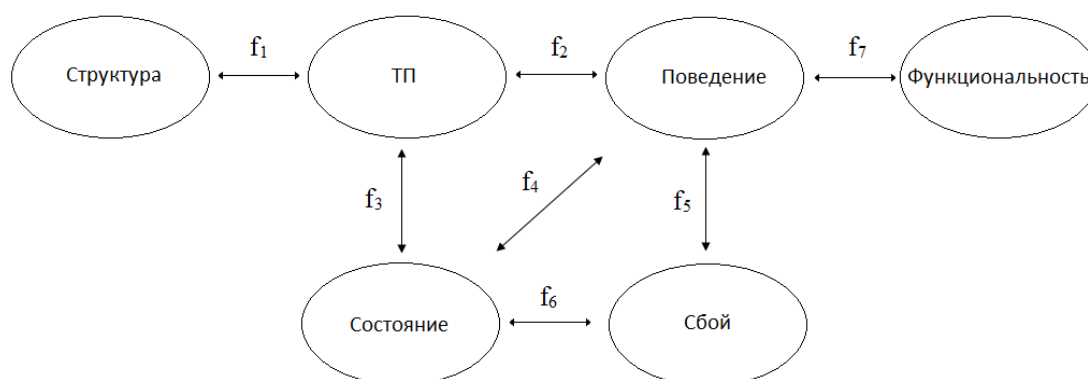
**Во второй главе** описана разработка моделей ТП производства РФЛП. Для этого определена характеристика объекта исследования – технологического процесса производства РФЛП.

Представлена концептуальная модель ТП, которая выражена через основную понятийную базу, включающую такие понятия, как ТП, с помощью которого реализуется производство РФЛП; структура ТП, определяющая состав и порядок выполнения операций; состояния, характеризующие ход реализации ТП; поведенческие свойства, через которые определяется соответствие контролируемых параметров ТП выполняемым требованиям; сбои, приводящие



к нештатным ситуациям, в частности к остановке ТП и восстановлению его нормального хода.

Соотношения между этими понятиями представлены связным графом на рисунке 1. Характерной особенностью концептуальной модели ТП являются парные биективные отношения между компонентами модели.



**Рисунок 1 – Концептуальная модель ТП**

В паре «ТП  $\longleftrightarrow$  f<sub>1</sub>  $\longleftrightarrow$  Структура» структура ТП (стадии и технологические операции) производства РФЛП определяется как цепочка последовательно выполняемых технологических операций ТП. В свою очередь ТП задает перечень и состав самих операций и видов переходов между ними.

Пара «ТП  $\longleftrightarrow$  f<sub>2</sub>  $\longleftrightarrow$  Поведение» имеет двухстороннюю зависимость: ТП определяет результаты выполнения всех операций, а поведение (успешное и неуспешное выполнение ТП) позволяет оценивать ТП со стороны его надежности, корректности и соответствия заложенной в него технологии.

В паре «ТП  $\longleftrightarrow$  f<sub>3</sub>  $\longleftrightarrow$  Состояние» ТП задается множеством состояний по всем выполняемым операциям, а состояние на всех шагах определяет режим функционирования ТП (штатный или нештатный).

Компонентами пары «Поведение  $\longleftrightarrow$  f<sub>4</sub>  $\longleftrightarrow$  Состояние» являются глубоко связанные понятия: поведение определяется через множество состояний ТП на протяжении заданного отрезка времени; состояние обуславливает поведение ТП, т.е. работу без сбоев и отказов или работу с ними.

Пара «Поведение  $\longleftrightarrow$  f<sub>5</sub>  $\longleftrightarrow$  Сбой»: характерной особенностью проведения ТП является наличие сбоев и отказов. Сбой приводит к восстановлению ТП, отказ – к полной остановке.

Пара «Состояние  $\longleftrightarrow$  f<sub>6</sub>  $\longleftrightarrow$  Сбой» и пара «Поведение  $\longleftrightarrow$  f<sub>7</sub>  $\longleftrightarrow$  Функциональность» – это очевидные взаимные связи.

Автором разработана структурно-функциональная модель ТП производства РФЛП, учитывающая состав операций, их связь и переходы между ними, возможные риски возникновения сбоев и причины, порождающие сбои и ухудшающие качество РФЛП. Созданная модель ТП производства РФЛП позволяет исследовать возможности уменьшения временных потерь при сбое ТП и указать на необходимые доработки в случае некорректно исполняемого ТП, а

также временных потерь, затрачиваемых на оценку параметров показателей, с помощью которых анализируется состояние ТП.

Фрагмент общей модели ТП (рисунок 2) описывает поведение модели в рамках вершинного перехода, что в свою очередь дает возможность рассматривать цепочку вершин (операции ТП) в виде звеньев, представленных элементарным автоматом, для которого определены сигналы на входах  $X = \{X_1, X_2, X_3\}$ ,  $x \in \{0, 1\}$  и сигналы на выходах  $Y = \{Y_1, Y_2, Y_3\}$ ,  $y \in \{0, 1\}$ .

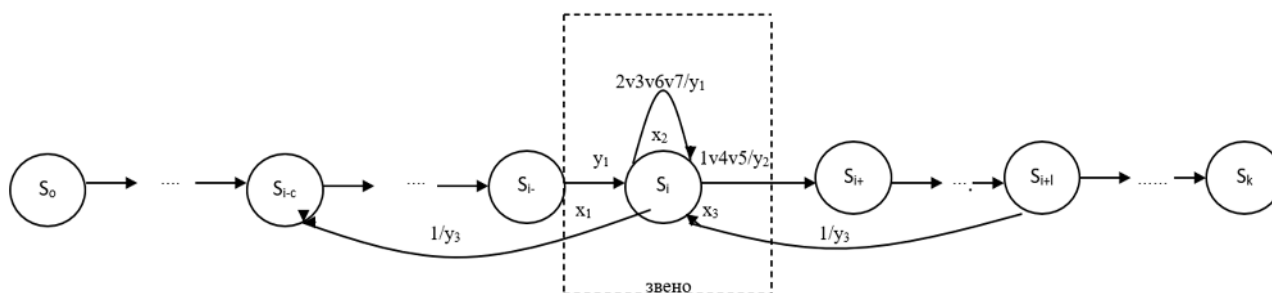


Рисунок 2 – Автоматная модель ТП

Такой прием (рисунок 2) позволяет перейти к универсальному описанию ТП, использовать аппарат математической логики (алгебры событий) для охвата ситуации и, следовательно, перейти к вероятностному варианту представления поведения ТП в реальных или близких к реальным условиям.

S(u)	x (u)							
	000	001	010	011	100	101	110	111
$S_{i-1}$					$S_{i+1}/y_2$	$S_{i+1}/y_2$		
$S_i$		$S_{i+1}/y_2$	$S_i/y_1$	$S_i/y_1$	$S_i/y_2$	$S_{i+1}/y_2$	$S_i/y_1$	$S_i/y_1$
$S_{i+1}$		$S_i/y_3$						

Рисунок 3 – Общая таблица переходов / выходов

Рассмотренные описания переходов позволяют перейти к представлению ТП полной структурной таблицей переходов / выходов (рисунок 3), которая интерпретирует возможности осуществления операций в рамках ТП.

**В третьей главе** представлена разработка вероятностно-статистической модели ТП производства РФЛП.

На каждой операции ТП различают два несовместимых события производственно-технологического характера: событие  $Q$  – операция выполнена корректно (успешно); событие  $\bar{Q}$  – произошёл сбой, т.е. ТП остановлен и его требуется восстанавливать. Таким образом, состояние ТП определяется через множество состояний составных операций. В случае, если все операции выполнены корректно, то состояние ТП относится к штатному. Если хотя бы одна операция выполнена некорректно, то считается, что состояние ТП в целом является сбойным.

Общий показатель качества выполнения операции  $P_{бр}$  определяется как произведение  $P_{бр} = P_1 P_2 P_3$ , где  $P_1$  – вероятность безошибочной работы персонала,  $P_2$  – вероятность безотказной работы оборудования и средств реализации операции,  $P_3$  – вероятность использования качественных компонентов для производства РФЛП.

Вероятность  $P_j$  безошибочного выполнения операций  $j$ -го вида применительно к фазе устойчивой работы определяется на основе статистических данных:  $P_j = (N_j - C_{отj}) / N_j \lambda_j = C_{отj} / (N_j T_j)$ , где  $N_j$  – общее число выполняемых операций  $j$ -го вида;  $C_{отj}$  – число ошибок, допущенных при выполнении операций  $j$ -го вида;  $\lambda_j$  – интенсивность этих ошибок;  $T_j$  – среднее время выполнения операции  $j$ -го вида.

Вероятность отказов используемого в ТП оборудования и средств во время выполнения операций определяется на основе статистических данных, полученных в процессе реального производства РФЛП при многократном проведении ТП.

Для оценки поведенческих свойств ТП в динамическом режиме построена его вероятностно-статистическая модель, в основу которой положена цепочка детерминированных состояний и переходов в автоматной структурно-функциональной модели, путем замены на переходах сигналов на их вероятности. В результате получен вероятностный граф, в котором функции переходов носят вероятностный характер и задают вероятности появления состояния в момент времени  $(t + 1)$  и вероятности появления выходного сигнала (рисунок 4). В таком вероятностном автомате действует механизм случайности – состояния автомата и выходные сигналы появляются случайным образом.

Показано, что для описания поведения ТП наиболее подходит вероятностный автомат Мура:

$$P[a(t + 1) \cdot y(t) / a(t), x(t)] = P[a(t + 1) / a(t), x(t)] \cdot P[y(t) / a(t)].$$

Такая модель позволяет контролировать параметры ТП на каждом шаге и управлять его ходом в случае сбоя (отказа) посредством изменения линейной структуры модели путем использования петель обратной связи или возвратов к начальным вершинам за счет введения обратных переходов – новых связей между вершинами графа.

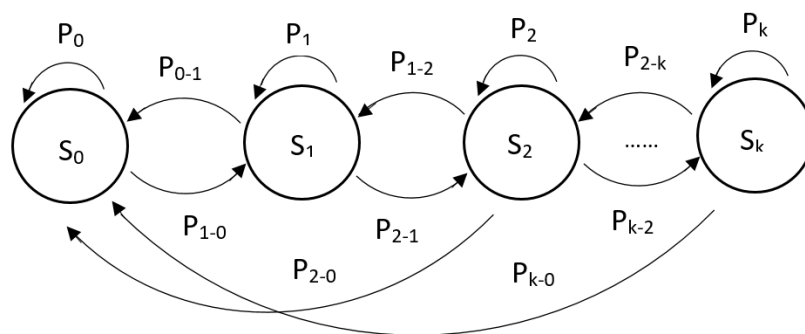


Рисунок 4 – Вероятностная модель ТП

Сам процесс изменения структуры детерминированного автомата осуществляется введением новых обратных связей (переходов) от некоторых вершин к начальным.

При построении модели ТП учитывалось, что независимые переменные заданы совместным распределением вероятностей, поэтому использовались следующие законы распределения вероятностей: биномиальный закон распределения, нормальный закон распределения, закон Пуассона. Для описания модели ТП применялось уравнение регрессии. Точный вид уравнения получен в результате исследования и анализа данных наблюдений за ходом исполнения реального ТП производства РФЛП в центре ядерной медицины, а также распределением апостериорных вероятностей по всей цепочке выполняемых операций.

Построенная модель ТП дает возможность проводить имитационное моделирование с целью определения режимов функционирования ТП, позволяющих обеспечить требуемое качество производимого РФЛП в полном соответствии с технологией его изготовления, осуществлять на предварительном этапе прогноз сбоев и восстановления ТП, снижать временные и ресурсные затраты на производство РФЛП, а также использовать ее в реальном времени для оперативного контроля и вмешательства в ТП для принятия обоснованных решений.

В третьей главе проведен расчет доверительного интервала выборки статистических данных ТП, т.е. того минимального набора статистических данных, который обеспечивает достаточную для практики точность полученных результатов.

Для построения распределения случайной величины значений вероятностей сбоев технологических операций использовался массив эмпирических данных, который был создан на основе статистического анализа запусков ТП. Так как объем выборки влияет на точность оценки, то в случае точечной оценки сбоя необходимо вычислять стандартную ошибку, которая в большинстве случаев неприемлема.

Величина доверительной вероятности оценивалась характером производимых измерений: если уровень доверия  $p$  велик (0,95 или 0,99), то доверительный интервал содержит истинное значение.

Получены результаты компьютерного анализа доверительного интервала для объема выборки основного параметра – операции ТП производства РФЛП. Для проведения исследований по обоснованию доверительного интервала выборки использована процедура, включающая следующие шаги:

- 1) задание доверительной вероятности  $u$  (надежности);
- 2) оценка по выборке параметра  $a$ ;
- 3) нахождение ошибки  $E$  из соотношения для  $a$ ;
- 4) расчет доверительного интервала ( $a - E$ ;  $a + E$ ).

Из статистических данных определено среднее значение вероятности сбоя на всех 44 технологических операциях ТП производства РФЛП<sup>8</sup>, равное 0,0628, и среднее квадратичное отклонение, равное 0,0441.

С помощью разработанного программного приложения произведен расчет основных показателей, формирующих доверительный интервал.

Показано, что интервал (0,0335; 0,0546) покрывает параметр сбоя (номер операции) с надежностью 0,95.

Стандартная ошибка выборки

$$S_c = \frac{\sigma}{\sqrt{n}} = \frac{0,044}{\sqrt{39}} = 0,0071.$$

С вероятностью 0,95 можно утверждать, что среднее значение при выборке большого объема не выйдет за пределы найденного интервала.

Случайная ошибка дисперсии верхней границы

$$t_B = 0,0030.$$

Проведен анализ поведенческих свойств ТП на основе модели марковских цепей. Использование марковских цепей предполагает наличие матрицы переходных вероятностей, в которой каждая колонка позволяет определить вероятность наступления события исходя из того, какое событие было предыдущим.

На рисунке 5 приведен фрагмент графа вероятностно-статистической модели ТП.

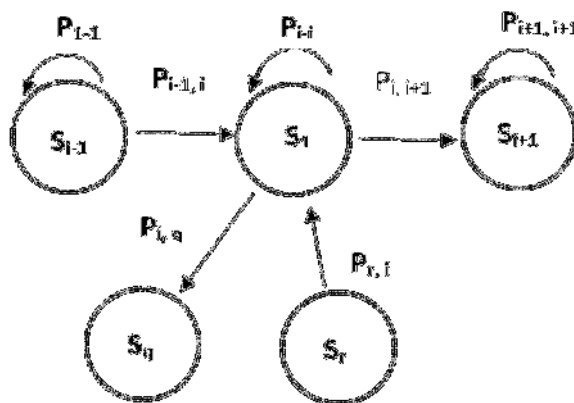


Рисунок 5 – Цепь Маркова рассматриваемого ТП

Рассмотрим структуру переходов с использованием вероятностей:

	$S_{i-1}$	$S_i$	$S_{i+1}$	$S_j$	$S_q$
$S_{i-1}$	$P_{i-1,i-1}$	$P_{i-1,i}$	-	-	-
$S_i$	-	$P_{i,i}$	$P_{i,i+1}$	-	$P_{i,q}$

<sup>8</sup> Технологический процесс производства РФЛП состоит из 44 технологических операций, 39 из которых являются критическими с точки зрения влияния на конечный результат (получение РФЛП необходимого качества) и характеризуются показателями, имеющими числовое или булево значение.

$S_{i+1}$	-	-	-	-	-
$S_r$	-	$P_{r,i}$	-	-	-

В марковской цепи можно представить:

вероятность перехода  $S_{i-1} \rightarrow S_i$  как  $P(S_i) = P(S_{i,i}) \cdot P_{i-1,i} \cdot P_{r,i}$ ,

вероятность перехода  $S_i \rightarrow S_{i+1}$  как  $P(S_{i+1}) = P(S_{i,i}) \cdot P(S_{i+1,i+1}) \cdot P_{ii}$ ,

вероятность перехода  $S_r \rightarrow S_i$  как  $P_{об(i)}$ , где  $P_{об(i)}$  – вероятность сбоя в  $i$ -ой вершине.

Матрица переходов ТП представляет собой диагональную матрицу с диагональю правее главной. Запишем последовательные переходы, например, в цепи модели  $S_0 \rightarrow S_1 \rightarrow S_3$  с вероятностями  $P(S_0)$ ,  $P(S_1)$ ,  $P(S_3)$  в нотациях марковской цепи для модели, в которой действует вектор входных сигналов  $X = (X_n)_{n \in \mathbb{N}} = (X_0, X_1, X_2)$ , причем  $X_n \in E$ ,  $\forall n \in \mathbb{N}$ , тогда марковское свойство подразумевает, что в ТП есть нотация вида

$$P = P_{x_0 \rightarrow x_1} \cdots P_{x_{n-2} \rightarrow x_{n-1}} \cdots P_{x_{n-1} \rightarrow x_n}.$$

Рассматривая возможности переходов от операции (вершин графа модели ТП) и исходя из семантики содержания хода ТП, включающего множество переходов между операциями, следует учитывать моменты времени, когда осуществляются переходы, и условия, при которых происходят эти переходы. Так как они осуществляются в определенные моменты и на выполнение самих операций требуется временной промежуток, то необходимо в вероятностях перехода (условных вероятностях) учитывать занятость вершины исполнением соответствующей ей операции. Следует также принимать во внимание присутствие на входе вершины запросов на выполнение ее операции повторно. К таким переходам следует отнести: 1) переход на начало собственной операции ( $S_i \rightarrow S_i$ ); 2) переход на выполнение этой же операции по запросу предыдущей операции ( $S_{i-1} \rightarrow S_i$ ); 3) переход по запросу от сбойной вершины ( $S_r \rightarrow S_i$ ).

Следовательно, условные вероятности должны быть учтены в матрице переходов с помощью достаточно простых записей.

Таблица условных переходов будет выглядеть следующим образом:

Направление	Условие
$S_i \rightarrow S_i$	$S_i = 0$
$S_{i-1} \rightarrow S_i$	$S_i = 0$
$S_r \rightarrow S_i$	$S_i = 0$

Условные вероятности переходов в каждом звене можно записать как:

$P(S_{i-1} \rightarrow S_i) = P(S_i / \bar{S}_i S_{i-1})$ , т.е. вершина  $S_i$  свободна, операция в ней завершена в предыдущий момент времени, а вершина  $S_{i-1}$  освободилась от операции ( $i-1$ );

$P(S_i \rightarrow S_i) = P(\bar{S}_i / S_i)$ , т.е. вершина  $S_i$  свободна для выполнения операции запроса от вершины  $S_{i-1}$ ;

$P(S_i \rightarrow S_{i+1}) = P(S_{i+1}/\bar{S}_i S_{i+1})$ , т.е. операция в вершине  $S_i$  закончилась успешно, а вершина  $S_{i+1}$  свободна;

$P(S_r \rightarrow S_i) = P(\bar{S}_i/S_r)$ , т.е. в вершине  $S_r$  произошел сбой, а вершина  $S_i$  свободна;

$P(S_i \rightarrow S_q) = P(S_q/S_q S_i)$ , т.е. вершина  $S_q$  свободна, а в вершине  $S_i$  операция завершена успешно.

Сформированные другими вершинами запросы в случае занятости перехода должны находиться в состоянии ожидания, и при имитационном моделировании это событие должно имитироваться задержкой на время, отводимое на выполнение текущей операции.

**В четвертой главе** разработана система моделирования, контроля и управления ТП.

Для этого предложены алгоритмы автоматизации формирования и выполнена разработка онтологии предметной области производства РФЛП, включающая все технологические стадии и операции ТП, а также проверяемые показатели для каждой операции с их допустимыми диапазонами.

Определены этапы процесса построения онтологии предметной области ТП производства РФЛП:

- подготовительный этап (формирование базы документов, образующих предметную область и необходимых для дальнейшего анализа и составления глоссария терминов);

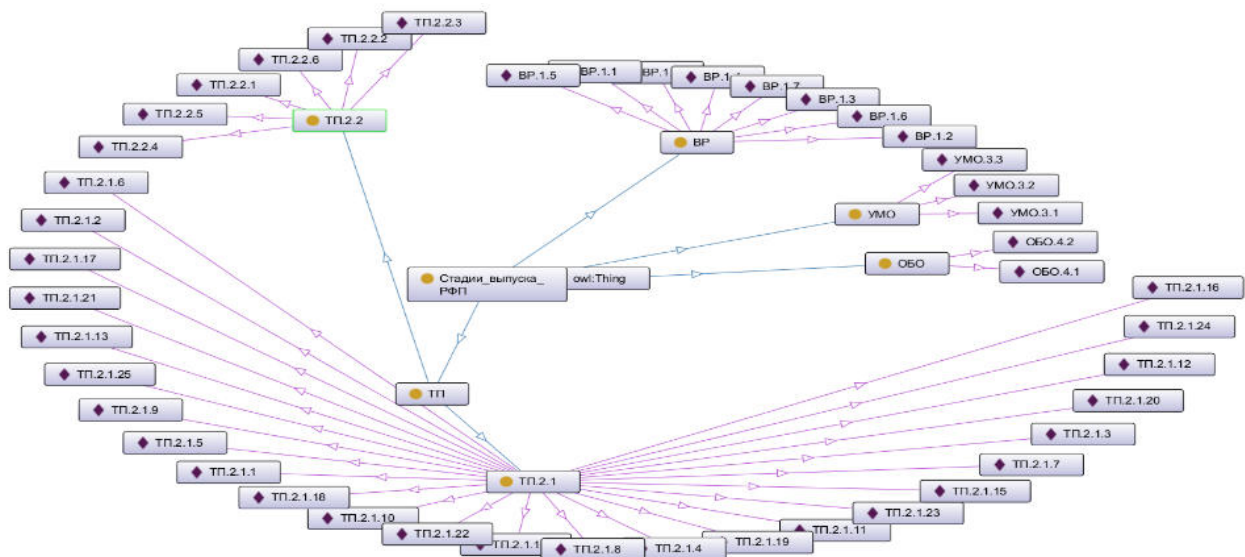
- этап синтаксического и семантического анализа технологической документации, проводимого с целью формирования глоссария терминов предметной области производства РФЛП (автоматическая обработка производственно-технологических документов при помощи фильтрации текста для исключения служебных слов и частей речи, формирования матрицы сопоставления слова и частоты его использования в тексте, обработки текста по частям речи (POS tagging), построения дерева слов в соответствии с их функцией в предложении (подлежащее, сказуемое, определение и т.д.), поиска наиболее часто употребляемых слов и формирования определений для них);

- этап фильтрации глоссария терминов предметной области (поиск и исключение терминов из полученного на предыдущем этапе глоссария требуют работы экспертов);

- этап создания онтологии предметной области (формирование онтологии предметной области, включающей полученные на предыдущих этапах термины и взаимосвязи между ними).

При построении онтологии использованы библиотеки и пакеты для обработки текста nltk, rake\_nltk.

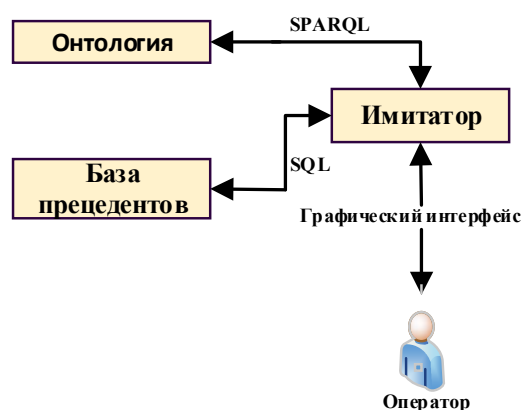
Таким образом, создана онтология ТП производства РФЛП для проведения моделирования, которая описывает стадии производства, контролируемые параметры и их проверочные значения (рисунок 6).



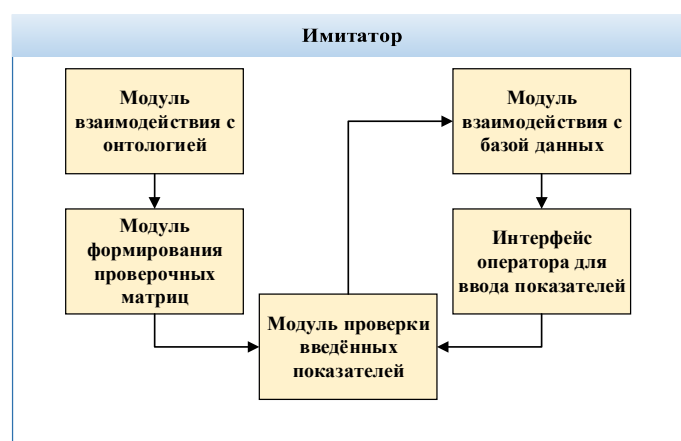
**Рисунок 6 – Дерево онтологии процесса производства РФЛП**

Разработан программный продукт для проверки выполнения этапов производства РФЛП, компонентами которого являются оператор и администратор производства, онтология, база прецедентов и имитатор (рисунок 7).

Создан имитатор для проведения имитационного моделирования ТП (рисунок 8), который выполняет следующие функции: ввод оператором и проверка на корректность текущих показателей выполнения операций ТП; подключение к базам онтологии и обмен данными (на языке SPARQL); подключение к базе данных прецедентов и обмен данными с ней (на языке SQL); формирование проверочных матриц на основе классов, объектов и их атрибутов, представленных в онтологии; проверка введенных оператором показателей и запись результатов в базу прецедентов.



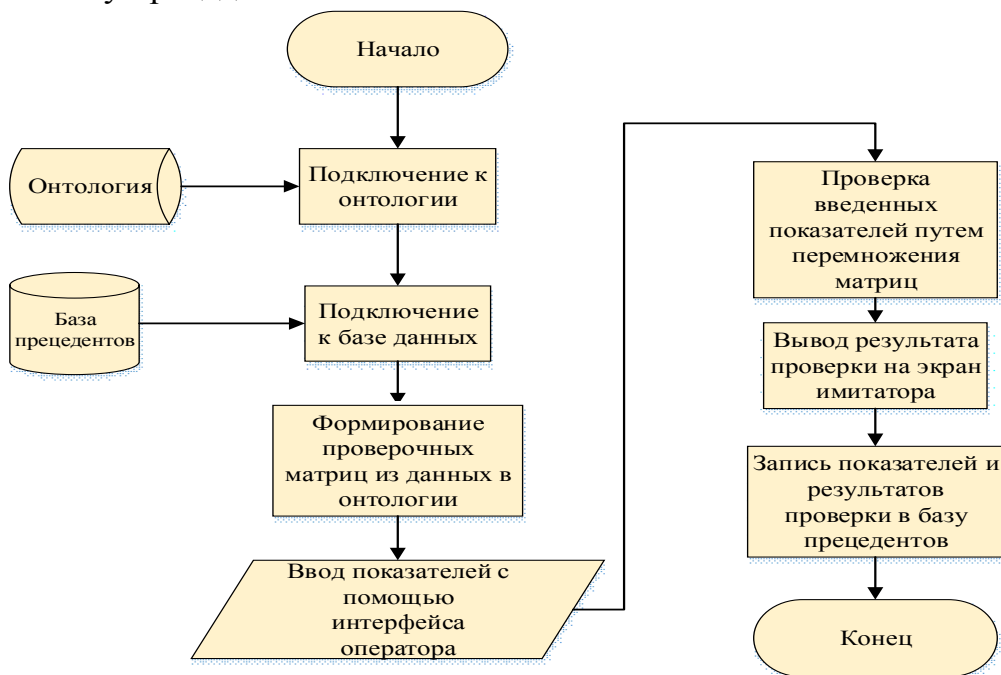
**Рисунок 7 – Схема работы средства проверки выполнения этапов производства РФЛП**



**Рисунок 8 – Модульная схема имитатора**



На рисунке 9 представлен алгоритм работы имитатора, включающий в себя следующие шаги: подключение к онтологии и базе данных прецедентов; формирование проверочных матриц на основе данных из онтологии; ввод показателей с помощью интерфейса; проверка выполнения этапов производства путем перемножения вектора-строки введенных показателей на соответствующую проверочную матрицу; вывод результата проверки на экран и запись в базу прецедентов.

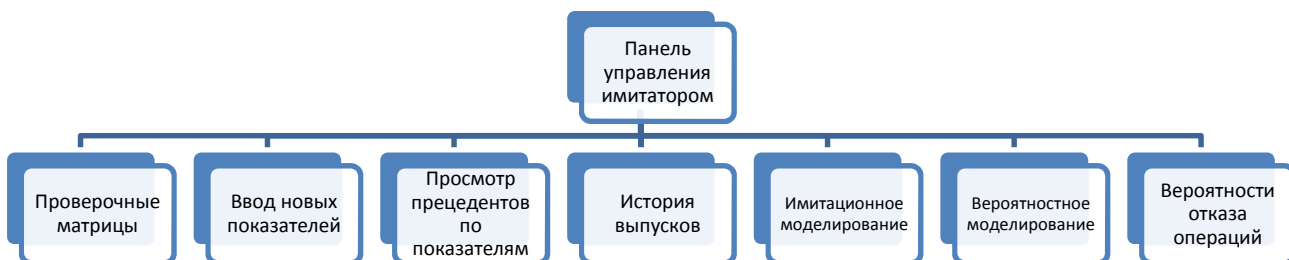


**Рисунок 9 – Алгоритм работы имитатора**

Сформирована база прецедентов, содержащая пять таблиц: операторы и контроллеры производства, полный список операций производства РФЛП с привязкой по стадиям, истории выпусков РФЛП, вводимые ранее показатели по операциям производства РФЛП, выпуски РФЛП с описанием результата проверки и датой проверки.

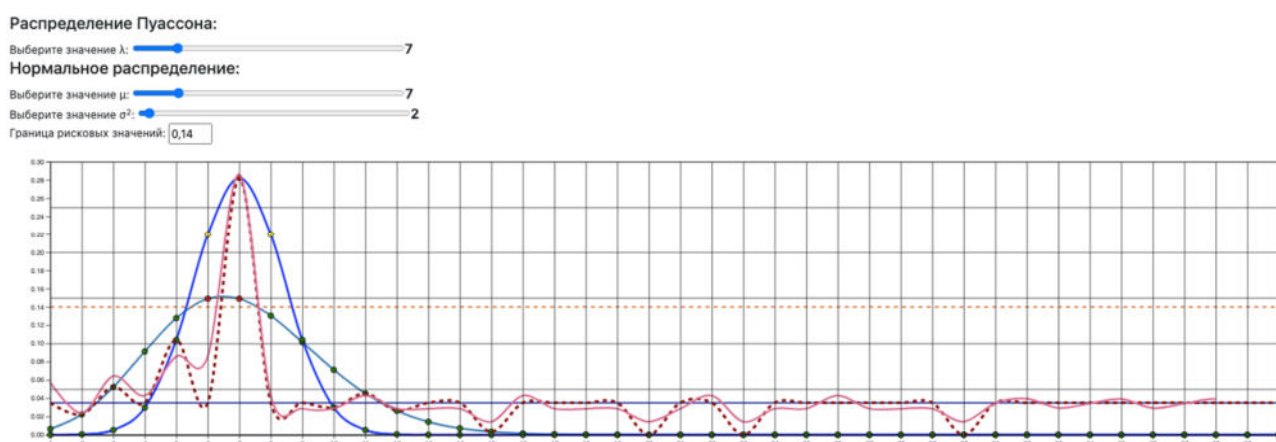
Для проверки выполнения каждой стадии ТП созданы матрицы проверки выполнения стадий производства РФЛП, обеспечивающие автоматизацию работы системы контроля вводимых данных при выполнении ТП.

Имитатор представляет собой web-приложение, структура которого представлена на рисунке 10.



**Рисунок 10 – Структурная схема web-приложения**

На рисунке 11 представлено моделирование ТП с использованием распределения Пуассона (голубой цвет), нормального распределения (синий цвет), линейной регрессии (фиолетовый цвет).



**Рисунок 11 – Моделирование ТП производства РФЛП**

Для распределения Пуассона коэффициентом является  $\lambda$  (математическое ожидание случайной величины):  $p(x) = \frac{\lambda^k}{k!} \cdot e^{-\lambda}$ , где  $x$  – номер операции.

Рассмотрены вероятностные оценки рисков при проведении ТП производства РФЛП, включая источники и факторы технического риска.

В четвертой главе подробно описан разработанный программный комплекс «Имитатор технологического процесса производства радиофармацевтических лекарственных препаратов», предназначенный для решения основных задач диссертационной работы. Программный комплекс зарегистрирован в ФИПС (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2022615656).

**В заключении** подведены итоги диссертационного исследования, изложены его основные выводы и обобщающие результаты.

## **ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

При выполнении диссертационной работы получены следующие результаты:

1. Разработаны математические модели ТП производства РФЛП, описывающие структурно-функциональные и параметрические характеристики, поведенческие свойства и влияние негативных факторов, риски.

2. Разработаны численные методы формирования проверочных матриц на основе онтологического подхода, описывающего предметную область и содержащего все стадии ТП производства РФЛП, технологические операции и их показатели с допустимыми диапазонами.

3. Разработана база прецедентов, содержащая данные, позволяющие прогнозировать возможность корректного производства РФЛП на основе частично введенных показателей и предыдущих проверок.

4. Для оперативного принятия решений при сбое операций разработана визуальная модель контроля за ходом ТП, которая с необходимой достоверностью отображает его состояния как на стадии ТП, так и в реальных условиях.

5. Для автоматизации и повышения скорости проверки корректности вводимых значений показателей ТП производства РФЛП разработан матричный метод обработки и сформированы структуры матриц результатов выполнения операций.

6. Разработан программный комплекс «Имитатор технологического процесса производства радиофармацевтических лекарственных препаратов», позволяющий операторам и контролерам производства управлять подбором параметров качества и ходом ТП: обеспечивает ввод и проверку на корректность показателей технологических операций, выполняет вероятностное и имитационное моделирование ТП, а также реализует хранение всех вводимых данных в базе данных прецедентов.

7. Получены результаты моделирования ТП производства РФЛП с использованием распределения Пуассона, нормального распределения и линейной регрессии; на основе статистических данных многократного выполнения ТП найдены приближенные коэффициенты указанных распределений и построено агрегирующее распределение, описывающее вероятность сбоя операций ТП, максимально приближенную к реальным значениям.

8. Разработана вероятностно-статистическая модель описания функционирования ТП производства РФЛП, позволяющая анализировать протекание ТП через множество его состояний, выражаемых с помощью оценок риска перехода в сбойные операции, места их локализации и операции, с которых может начинаться протекание нештатных ситуаций. Модель представлена регрессионной зависимостью, которая используется для рассмотрения вариантов существования разнообразных событий, приводящих к сбою и отказам технических средств, и способствует выборке режимов ТП, при которых обеспечивается качество РФЛП.

Таким образом, поставленная в диссертационной работе цель достигнута, задачи решены в полном объеме.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

*В изданиях, входящих в базы данных Scopus:*

1. Larin, S. Ontological tools for modeling the quality of radiopharmaceuticals production / Sergey Larin, Radiy Bildanov, Alexey Smagin // RusAutoCon 2021. – 2022. – LNEE 857. – P. 214-223.

2. Bildanov, R. G. Parametric model of the production process of radiopharmaceuticals / R. G. Bildanov // Springer Science+Business Media, LLC. Atomic Energy. – 2021. – Vol. 131, No. 2 (Russian Original: 2021. – Vol. 131, No. 2. – P. 93-96).

*В изданиях, рекомендованных ВАК России:*

3. Параметры накопления  $^{177}\text{Lu}$  в условиях различных ядерных реакторов / М. Ю. Тихончев, В. В. Светухин, С. Г. Новиков, Р. Г. Бильданов, К. И. Ильин // Атомная энергия. – 2018. – Т. 125, № 6. – С. 331-337.

4. Бильданов, Р. Г. Параметрическая модель технологического процесса производства радиофармацевтических лекарственных препаратов / Р. Г. Бильданов // Атомная энергия. – 2021. – Т. 131. – Вып. 2. – С. 93-96.

5. Бильданов, Р. Г. Оценка экономических потерь при неблагоприятных сценариях выполнения технологического процесса производства радиофармацевтических лекарственных препаратов / Радий Г. Бильданов, Рафик Г. Бильданов, С. Н. Ларин // Известия Самарского научного центра РАН. – 2021. – Т. 23, № 6. – С. 72-77.

6. Разработка системы моделирования, контроля и управления технологическим процессом производства радиофармацевтических лекарственных препаратов. Ч. 1. Вероятностная модель технологического процесса / А. А. Смагин, А. А. Булаев, Р. Г. Бильданов, О. Л. Курилова // Автоматизация процессов управления. – 2022. – № 1 (67). – С. 21-32.

7. Разработка имитатора для проведения моделирования, контроля и управления технологическим процессом производства радиофармацевтических лекарственных препаратов./ А. А. Смагин, А. А. Булаев, Р. Г. Бильданов, О. Л. Курилова // Автоматизация процессов управления. – 2022. – № 2 (68). – С. 15-28.

*В других изданиях:*

8. Система менеджмента качества АО «Институт реакторных материалов». Опыт разработки и внедрения / Е. С. Родченкова, Н. Г. Мехонцева, Р. Г. Бильданов, С. В. Никифоров, А. А. Пучихина // Техническое регулирование в едином экономическом пространстве : сборник статей V Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. 22 мая 2018 г., Екатеринбург. – Екатеринбург : РГППУ, 2018. – С. 82-91.

9. Бильданов, Р. Г. Применение системного подхода к внедрению и развитию систем менеджмента в организации / Р. Г. Бильданов, Л. В. Байбакова // Роль технического регулирования и стандартизации в эпоху цифровой экономики : сборник статей II Международной научно-практической конференции молодых ученых. – 2020. – С. 38-43. URL: [https://elar.urfu.ru/bitstream/10995/85918/1/978-5-91256-491-8\\_2020\\_006.pdf](https://elar.urfu.ru/bitstream/10995/85918/1/978-5-91256-491-8_2020_006.pdf).

10. Горлов, В. Н. Проблемы управления качеством продукции. СМК как объект науки / В. Н. Горлов, Р. Г. Бильданов, Л. В. Байбакова // Вестник качества. – 2020. – № 5. – С. 3-12. – URL: <http://www.inis.ru/upload/vk/2020/vk-05-2020.pdf>.

11. Проектирование средства проверки выполнения этапов производства радиофармпрепаратов / А. А. Смагин, С. Н. Ларин, Р. Г. Бильданов, А. А. Булаев // Перспективные информационные технологии (ПИТ-2021) : труды Международной научно-технической конференции. – 2021. – С. 113-117. – URL: [http://ssau.ru/pagefiles/sbornik\\_pit\\_2022.pdf](http://ssau.ru/pagefiles/sbornik_pit_2022.pdf).

12. Бильданов, Р. Г. Построение системы проверки выполнения этапов производства радиофармпрепаратов / Радий Г. Бильданов, Рафик Г. Бильданов, С. Н. Ларин // Сборник статей по итогам Всероссийской научно-практической конференции (Екатеринбург, 06 июня 2021 г.). – Стерлитамак : АМИ, 2021. – С. 13-17.

13. Бильданов, Р. Г. Методология проверки выполнения этапов производства радиофармпрепаратов / Радий Г. Бильданов, Рафик Г. Бильданов, С. Н. Ларин // Сборник статей по итогам Международной научно-практической конференции (Ижевск, 09 июня 2021 г.). – Стерлитамак : АМИ, 2021. – С. 9-15.

14. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ. Программное обеспечение для имитационного моделирования технологического процесса производства радиофармацевтических лекарственных препаратов: № 2022615656 / автор: Р. Г. Бильданов; правообладатель: А. Н. Фомин.

Научное издание

Бильданов Радий Газембякович

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата технических наук

«Средства имитационного моделирования технологических процессов  
производства радиофармацевтических лекарственных препаратов»

05.13.18 – Математическое моделирование, численные методы  
и комплексы программ