

На правах рукописи



Николаева Ольга Михайловна

**ИНФОРМАЦИОННАЯ И АЛГОРИТМИЧЕСКАЯ ПОДДЕРЖКА
ХИМИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ
СРЕДСТВ**

**05.13.01 - Системный анализ, управление и обработка информации
(в химических технологиях, нефтехимии)**

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени кандидата
технических наук

Иваново – 2020

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «МИРЭА - Российский технологический университет»

Научный руководитель:

Корнюшко Валерий Федорович
заслуженный деятель науки РФ,
доктор технических наук, профессор

Официальные оппоненты:

Темкин Игорь Олегович
доктор технических наук, профессор,
ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский
технологический университет «МИСиС», кафедра
автоматизированных систем управления,
заведующий кафедрой
Невинцын Владимир Юрьевич
кандидат технических наук, доцент
ФГБОУ ВО «Ивановский государственный химико-
технологический университет», кафедра технической
кибернетики и автоматики, доцент

Ведущая организация:

ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический
университет имени Д.И. Менделеева»

Защита состоится «26» октября 2020 г. в 13 часов на заседании диссертационного совета Д 212.063.05 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ивановский государственный химико-технологический университет» по адресу: 153000, г. Иваново, Шереметевский пр., 7, ауд. Г-205.

Тел.: (4932) 32-54-33, Факс: (4932) 32-54-33, E-mail: dissovet@isuct.ru

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Ивановского государственного химико-технологического университета по адресу: 153000, г. Иваново, Шереметевский пр., 10 и на официальном сайте университета www.isuct.ru по ссылке:

https://www.isuct.ru/sites/default/files/department/ighu/dissertacionnye-sovety/files/nikolaeva_olga_mihaylovna-05032020/dissertaciya_nikolaeva_o.m.pdf

Автореферат разослан «__» _____ 2020 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

Д 212.063.05, д.ф.-м.н., профессор

Зуева Галина Альбертовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность. В настоящее время, с внедрением Федеральной целевой программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу»¹ и «Стратегии развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2030 года» актуальна задача разработки отечественных инновационных лекарственных препаратов. В связи с этим одним из приоритетных направлений в отечественной фармацевтической отрасли является расширение ассортимента высокоэффективных лекарственных препаратов как инновационных, так и воспроизведенных. [1]

Достижение этой цели основано на использовании программно-целевого метода с четким определением целей и задач, решаемых в проблемной области, и на выборе перечня мероприятий, направленных на сокращение технологического отставания и способствующих быстрому переходу на инновационный тип развития.

Разработка инновационного лекарственного препарата крайне длительный процесс, который может занимать более десяти лет. Эта особенность накладывает совершенно новые требования к проектированию производства лекарственных средств и становлению полнофункционального цикла. Процесс разработки лекарственного препарата требует больших затрат времени, материальных и кадровых ресурсов.

Для обеспечения полного перехода химико-фармацевтической отрасли на инновационную модель развития необходимо решить следующие задачи:

- переход на современные технологии при производстве лекарственных средств, развитие научного потенциала и кадрового обеспечения химико-фармацевтической отрасли для выпуска конкурентоспособной продукции с возможностью экспорта;
- выпуск отечественной фармацевтической промышленностью стратегически значимых лекарственных средств и жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, с целью замещения импортных лекарственных препаратов;
- цифровизация всех этапов разработки и производства новых лекарственных средств.

Для принятия решений по управлению и контролю фармацевтической разработки лекарственного препарата необходимо предоставление наиболее полных сведений о процессах, которые требуют объединения всей доступной информации об активных фармацевтических субстанциях, вспомогательных веществах, методах и контроле качества готовых лекарственных форм в интеллектуальную информационную систему. Для этого необходимо провести системный анализ связей и закономерностей, функционирования и развития объектов и процессов с учетом специфики отечественной фармацевтической отрасли на основе информационных технологий баз данных, теории управления и принятия решений.

Существенный вклад в развитие методологии системного анализа к оптимизации химико-технологических систем и смежных с ними внесли российские учёные: профессор С.И. Дворецкий, профессор В.А. Островский, профессор И.Н. Дорохов, профессор А.Ф. Егоров, член-корр. РАН Д.А. Новиков,

¹ Федеральная целевая программа «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу»

профессор А.Е. Краснов, профессор А.В. Костров, профессор А.Н. Лабутин, профессор И.О. Темкин, академик РАН В.П. Мешалкин, академик РАН В.В. Кафаров, а также зарубежные ученые: М.Д. Месарович, D. Masko, Y. Takaraha и ряд других исследователей.

Теоретические основы организации управления и хранилищ данных разрабатывали Н.Н. Моисеев, В.В. Келли, И.Б. Блауберг, Э.Г. Юдин, В.Н. Садовский, П. Друкер, Д. Нортон, Х. Дарвен, Э. Спирли, М.П. Когаловский, В.Ф. Корнюшко, Н.В. Меньшутина.

Однако, на сегодня задачи информационного и алгоритмического обеспечения процесса разработки лекарственных средств не нашли должного отражения в отечественной и зарубежной литературе.

В связи с этим, **актуальной научной задачей** является разработка информационного и алгоритмического обеспечения процессов химического синтеза активной фармацевтической субстанции и создание технологии получения готовой лекарственной формы на основе системного подхода, методов информационного и математического моделирования, что позволит повысить эффективность и качество найденных технологических и управленческих решений.

Объект исследования - химическая технология синтеза активной фармацевтической субстанции и получение готовой лекарственной формы.

Предмет исследования - информационное и алгоритмическое обеспечение процессов разработки инновационных лекарственных препаратов.

Целью диссертационной работы является повышение эффективности процессов разработки инновационных лекарственных препаратов за счет информационной и алгоритмической поддержки системного применения принципа QbD («качество, запланированное при разработке») готовых лекарственных твердых форм.

Задачи исследования. Для достижения цели исследования сформулированы и решены следующие задачи:

1. на основе системного анализа структурировать этапы разработки синтеза активных фармацевтических субстанций (АФС) и получения готовой лекарственной формы, разработать теоретико-множественные модели в графо-аналитической нотации и скобочной нотации Мелентьева для информационной поддержки поиска оптимального варианта (программы) проводимых исследований, разработать методику формирования целевого профиля препарата, обеспечивающего оптимальную эффективность в плане качества, минимума риска и максимума коммерческого успеха;
2. построить систему функциональных моделей в нотации IDEF0, что в совокупности с базой данных вспомогательных веществ, позволяет автоматизировать процесс выбора необходимых вспомогательных веществ для проведения фармацевтической разработки при заданной субстанции;
3. создать информационную поддержку управления разработкой синтеза лекарственных средств на микрореакторах непрерывного действия;
4. разработать структуру интеллектуальной информационной системы, включающей базы данных активных фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ, базу данных нормативной документации и показателей контроля качества нормативных и экспериментальных значений, найденных в результате химического, биологического или технологического контроля на стадии синтеза АФС и разработки состава ГЛФ;

5. разработать информационное и алгоритмическое обеспечение поддержки принятия решений исследователем при выборе вспомогательных веществ и при разработке готовой лекарственной формы;
6. разработать базу данных вспомогательных веществ, которая обеспечивает интеллектуальную поддержку исследователю при подборе вспомогательных веществ при разработке лекарственных препаратов.

Подходы к решению задач. При решении поставленных задач диссертационного исследования использовались методы математического и информационного моделирования, вычислительной математики и методология функционального моделирования SADT.

Научная новизна. На основании проведенных экспериментальных и теоретических исследований в работе получены следующие результаты:

1. на основе методологии системного анализа и методики PDCA (диаграмма Шухарта-Деминга), структурированы этапы проведения фармацевтической разработки с помощью системных теоретико-множественных моделей в графо-аналитической и скобочной нотациях;
2. разработана методика формирования глобального критерия целевого профиля препарата, обеспечивающая оптимальную эффективность в плане качества, минимального риска и максимума коммерческого успеха;
3. разработана структура интеллектуальной информационной системы (ИИС) для хранения и обработки информации и поддержки управленческих решений при проведении исследований, включающая БД (базу данных) активных фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ, БД результатов биологического, химического и технологического контроля экспериментальных исследований, и данных нормативной документации, подсистемы информационной и алгоритмической поддержки принимаемых управленческих решений и подсистемы обработки данных;
4. разработано информационное и алгоритмическое обеспечение поддержки принятия решений исследователем при выборе вспомогательных веществ и при разработке готовой лекарственной формы;
5. разработаны информационная и алгоритмическая поддержка при управлении синтезом и получением состава ГЛФ на основе многооткликовых регрессионных моделей и алгоритма оптимизации Хука-Дживса.

Достоверность научных положений выводов и результатов исследования подтверждается строгостью используемого математического аппарата, аттестованными фармакопейными методиками анализа контроля качества, совпадением результатов математического моделирования с результатами эксперимента.

Основная теоретическая значимость. Предлагается информационная и алгоритмическая поддержка разработки лекарственных препаратов на основе принципа QbD на стадиях синтеза активной фармацевтической субстанции и разработки готовой лекарственной формы. Применение результатов исследования позволит повысить эффективность проводимой разработки за счет большей вариативности принимаемых управленческих решений, автоматизации подбора вспомогательных веществ, выбора технологической платформы проводимых исследований и оптимальных параметров управления технологическими стадиями разработки лекарственного препарата.

Практическая значимость реализации работы:

1. Реализовано информационное и алгоритмическое обеспечение, основанное на обобщении проведенных исследований, для управления процессом синтеза АФС и разработки состава ГЛФ в лабораторных условиях, на примере лекарственного средства дифенгидрамин.
2. Реализованы методики и алгоритмы построения информационного обеспечения системы управления жизненным циклом лекарственного препарата, применяемые в учебном процессе кафедр Биотехнологии и промышленной фармации и Информационные системы в химической технологии МИРЭА – Российского технологического университета при проведении специальных курсов для магистрантов по направлению 33.04.01 Промышленная фармация.
3. Разработана структура прототипа интеллектуальной информационной системы для специализированной подготовки кадров в системе повышения квалификации инженерного состава фармацевтических предприятий и обучения магистрантов и аспирантов фармацевтических, биотехнологических и химико-технологических направлений.
4. Разработанное информационное и алгоритмическое обеспечение было применено при планировании и проведении экспериментальных исследований на микрореакторе непрерывного действия на кафедре Биотехнологии и промышленной фармации РТУ МИРЭА.

Апробация результатов работы. Основные результаты работы докладывались и обсуждались на следующих научно-технических конференциях: «XVI International Scientific Conference with elements of school of young scientists» Москва, 2016 г., «Логистика и экономика ресурсосбережения и энергосбережения в промышленности», Тула, 2017 г., «Russian-Swiss scientific seminar «Innovative development of the market for promising biomedical and pharmaceutical technologies», Москва, 2017 г., «Наука и практика в условиях санкционного миропорядка», Санкт-Петербург, 2018 г.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 10 работ, в том числе 5 научных статей в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий.

Структура и объем работы. Диссертационная работа состоит из списка сокращений, введения, четырех глав, заключения, глоссария основных терминов и понятий, списка использованных источников из 106 наименований и трех приложений. Текст диссертации изложен на 146 страницах машинописного текста, содержит 51 рисунок, 3 таблицы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснована актуальность темы исследования, сформулированы цель и задачи работы, обоснована научная новизна и практическая значимость результатов, сформулированы основные положения, выносимые на защиту, приведены структура диссертации и перечень вопросов, рассматриваемых в главах и приложениях.

В первой главе приведен обзор литературных источников по теме диссертационного исследования. Показана необходимость системного подхода к анализу фармацевтической отрасли, в особенности на стадии фармацевтической разработки. Проведен обзор основных баз данных в химико-технологических и фармацевтической отраслях. Проанализированы основные прикладные программы в области фармации и смежных с ней науках. Приведены классы лекарственных форм по агрегатному состоянию: твердые, жидкие, мягкие и газообразные. Рассмотрены основные компоненты лекарственных форм, которые делятся на

активные лекарственные субстанции (АФС) и вспомогательные вещества (ВВ), придающие лекарственной форме необходимые характеристики.

Параметры качества лекарственного препарата зависят от используемых в процессе фармацевтической разработки вспомогательных веществ, именно поэтому их оптимальному подбору технолог уделяет большое внимание.

Проведен анализ современных научных исследований в области создания интеллектуального помощника по управлению сложным итерационным процессом подбора вспомогательных веществ.

В соответствии с целью работы и на основании выводов, сделанных в результате анализа литературы, сформулированы основные задачи, и намечены этапы их решения.

Во второй главе рассмотрен системный подход к реализации принципа (Quality-by-Design (QbD) для информационной поддержки устойчивого поиска оптимального варианта (программы) проводимых исследований при разработке готовых лекарственных форм (ГЛФ).

Полный жизненный цикл разработки и производства лекарственных препаратов составляет более десяти лет. Участие в нем принимают порой десятки коллективов и тысячи людей, поэтому с системных позиций важно разработать единую информационную систему, отображающую весь жизненный цикл. В исследовании предложена схема информационной поддержки жизненного цикла, включающая разработку, производство и дистрибуцию лекарственного препарата. В основе лежит новый подход, опирающийся на широкое применение на стадии разработки лекарственных препаратов принципа QbD – «качество, запланированное при разработке», который позволяет применять системный подход к разработке новых современных технологий на основе построения единых информационных систем (ЕИС) [2]. Схема информационной поддержки жизненного цикла производства лекарственных препаратов от моделирования молекулы до опытно-промышленного производства, включающая этапы:

Постановка задачи → Компьютерное моделирование и синтез молекул → Скрининг молекул → Выбор лидерного вещества → Разработка состава готовой лекарственной формы → Доклинические исследования → Клинические исследования → Регистрация → Производство → Хранение и транспортировка → Дистрибуция → Бизнес аналитика и маркетинг → Экономико-социальная оценка необходимости выпуска лекарственного препарата.

На сегодня все этапы жизненного цикла сертифицированы, кроме этапа разработки. Поэтому для унификации этапа разработки предложен системный подход на основе принципа QbD, обеспечивающий информационную поддержку устойчивого поиска оптимального варианта (программы) проводимых исследований. Для этого в методическую основу фармацевтической разработки лекарственного препарата положено применение цикла Шухарта-Деминга.

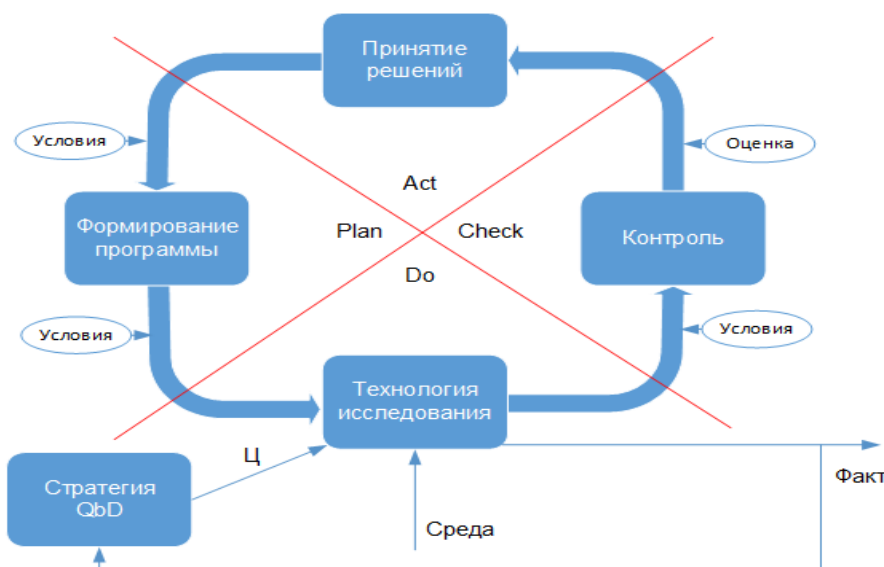


Рис. 1 – Применение цикла Деминга к системному проектированию информационного обеспечения фармацевтической разработки лекарственных препаратов

Цикл Шухарта-Деминга (Цикл PDCA) – предложен и обычно используется для непрерывного улучшения качества производства за счет организации проверок исполнения на всех стадиях производства, обнаружения причин брака и исправления выявленных дефектов. Очевидно, что эта методика соответствует идеологии и задачам QbD и может быть использована при планировании и проведении фармацевтической разработки [2].

Формализация информационной поддержки систем принятия решений основана на системном подходе, как на общей методологии моделирования сложных информационных систем.

В соответствии с этим подходом была выбрана модель в виде открытого кортежа «базовых» признаков и свойств системы, упорядоченных в соответствии с эмпирически обоснованным нарастанием системной (модельной) сложности. Для описания модели была применена скобочная номинация Мелентьева. Тогда один из сегментов диаграммы цикла Шухарта-Деминга – формирование программы исследований (Планирование исследований (Писсл)), имеет вид:

Писсл = {ИС {...}, Арх: {...}, ТЗраз: {...}, СК: {...}, СфУ: {...}, Иинф: {...}, НД: {...}, Вис {...}, СВлаб {...}, ИДМ {...}, ПС {...}, ТС {...}}.. (1)

Где: ИС – информационная система; Арх – архитектура информационной системы; ТЗраз – техническое задание на разработку; СК – система контроля; ИИСУ – интеллектуальная информационная система управления; Иинф – исходная информация; НД – нормативные документы и данные Фармакопеи РФ; Вис – внешние информационные связи; СВлаб – связь с лабораторными исследованиями; ИДМП – исходные данные для масштабирования; ПС – программные средства; ТС – технические средства.

Каждый из элементов модели (1) также описывается в виде кортежа, например:

$SU = \{BCC, BTPFR, BMSK, PP, PBV, EI\},$ (2)

SU – элемент обобщенной системной модели, описывающий информационную поддержку управления процессом фармацевтической разработки и отображенный в маршрутных листах исследователя. BCC – выбор схемы синтеза активного вещества, BTPFR – выбор технологической платформы фармацевтической разработки; BMSK – выбор методик и средств контроля ПП – управление процессом подготовки производства; PBV – управление процессом подготовки вторичных веществ; EI – экспериментальные исследования.

Далее рассмотрена математическая постановка задачи критериального подхода в общем виде. Каждый вариант решения X по управлению оценивается совокупностью критериев K , характеризующих качество найденного решения: $K = \{k_i\}$, где $i = 1 \dots n$, где n – количество критериев. Глобальную цель проведения исследований описывает интегральный критерий G , характеризующий для химико-фармацевтической разработки лекарственных средств качество получаемого лекарственного препарата, риск его применения и коммерческую эффективность.

В качестве критериев задан спектр условий, в которых предстоит выполнять исследования и, применительно к каждому из них, качество функционирования оценивается самостоятельным критерием. При решении проблемы разработки лекарственных средств группы экспертов на каждом этапе жизненного цикла вносят коррективы в первоначально заданный глобальный критерий, формируя локальные критерии.

И далее, на основании их оценок, чаще всего расчетным путем определяется глобальный критерий – многокритериальная экспертная оценка. Тогда глобальный критерий (G) может быть определен через множество множеств частных критериев K_j^m

$$G = \{S_i^m | i = \overline{1, M}\} \xrightarrow{f^P} K^M = \{K_j^m, D_j^m | j = \overline{1, N}\} \quad (3)$$

где S_i^m – элемент некоторой формальной модели, f^P – функция отображения; N – число введенных частных критериев; D_j^m – множество атрибутов частного критерия (наименование, описание и т.д.).

В задачах разработки лекарственных средств минимизируются глобальный и локальные критерии риска, а максимизируются критерии качества и стоимости готового препарата.

В третьей главе рассмотрены технологии разработки лекарственных препаратов в твердой форме, начиная с синтеза активной фармацевтической субстанции и подбора вспомогательных веществ. Синтез АФС можно проводить традиционным способом в емкостных аппаратах или в реакторах проточного типа. На данном этапе качество получаемого лекарственного препарата во многом зависит от выбора технологии и методики синтеза АФС. Диаграмма информационной модели в нотации IDEF0 синтеза АФС приведена на рис.2.

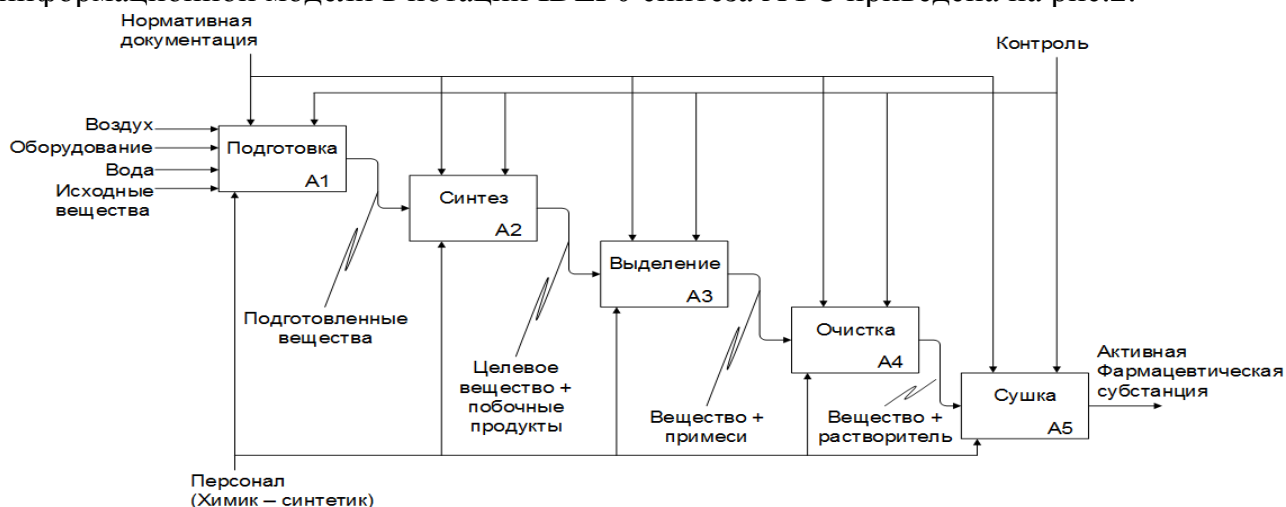


Рис.2. Информационная диаграмма (А-1) стадий синтеза

На следующем этапе проектирования информационной среды лабораторного исследования технологии получения готовой лекарственной формы рассмотрено

построение информационных моделей в нотации IDEF0 для отдельных стадий технологии производства твердой лекарственной формы.



Рис.3. Схема информационной модели разработки синтеза АФС и состава ГЛФ

На рисунке 3 приведена диаграмма уровня А-1, на которой изображена разработка технология получения твёрдой лекарственной формы и рассматривается, как единый процесс, так и отдельные технологические стадии, при этом документы и исполнители не регламентируются.

В процессе разработки твердых лекарственных форм все больше участвуют интеллектуальные системы управления, необходимые для сбора, хранения и обработки информации, а также для подготовки вариантов управленческих решений.

Разработанная интеллектуальная информационная система включает в себя ряд подсистем и баз данных, которые позволяют более эффективно организовать проводимые исследования. П/с контроля подготовки производства представляет собой формализованный набор инструкций по подготовке оборудования, воздуха, воды и персонала.

База данных лекарственных средств и вспомогательных веществ включает набор веществ, с которыми работает данная лаборатория или центр. Вспомогательные вещества необходимы для придания разрабатываемым лекарственным формам определенных свойств и подбираются исследователем. Наполнение базы вспомогательных веществ сильно отличается в различных лабораториях.

Подробно рассмотрено проектирование базы данных вспомогательных веществ, подбор которых производится при разработке твердых лекарственных форм.

В процессе подбора вспомогательных веществ исследователь использует ряд показателей, таких как класс, способ применения и лекарственная форма, информация о веществе и поставщиках, кроме того он должен сохранять результаты оценки показателей контроля после исследования, и добавлять новые вещества.

В процессе построения базы данных вспомогательных веществ была построена вербальная модель, а также, на основе фактических данных были выделены основные сущности и связи между ними и построена модель «сущность-связь». В качестве основных сущностей были выделены следующие: вспомогательное вещество; фармацевтическая субстанция; лекарственная форма; способ применения; класс вспомогательного вещества; поставщик; синоним; показатель контроля.

Связь сущностей отражена на рисунке 4.

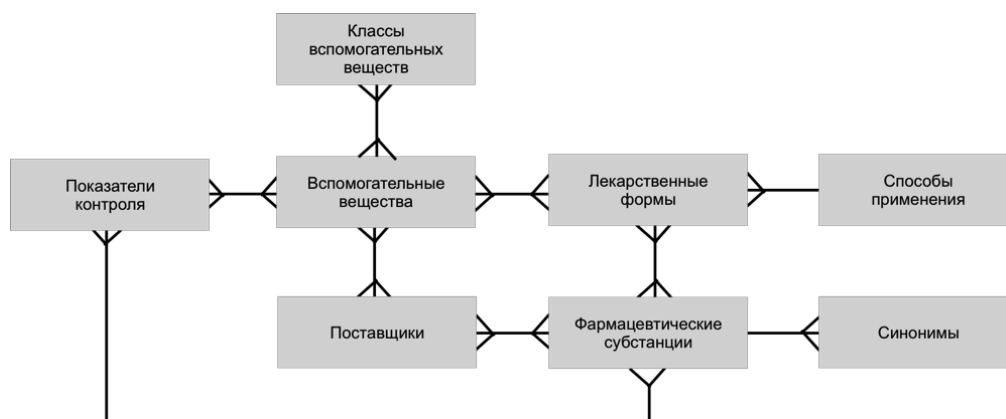


Рис. 4. Модель «Сущность-связь»

Поскольку модель «сущность-связь» является формализованным описанием структуры базы данных, то данная схема была использована разработчиком для проектирования модели данных конечной системы.

При разработке интерфейса к построенной БД были определены следующие требования:

1. возможность просмотра, редактирования, и поиска информации о вспомогательных веществах, фармацевтических субстанциях и поставщиках;
2. допустимость поиска вспомогательных веществ по заданным критериям;
3. применение интеграции с внешними системами для возможности актуализации и добавления новых данных из внешних источников;
4. возможность использования системы как локально, так и в мультикомпьютерном режиме;
5. необходимость системы авторизации и разграничения прав пользователей.

Далее рассмотрена схема имитационного алгоритма подбора вспомогательных веществ и параметров управления при разработке твердых лекарственных препаратов. Будем подбирать, параметры технологических процессов, задействованных в разработке, опираясь на методы оптимизации и регрессионные математические модели.

Важнейшее значение при построении модели имеет критерий оптимизации (Y). Как отмечалось ранее глобальным критерием оптимизации является критерий ТРР – некоторое количественное определение свойства продукта, которое считается критическим для определения чистоты, эффективности и безопасности продукта. Этот критерий определяется на основании информации, поступающей не только на этапе разработки, но и по данным доклинических и клинических исследований на протяжении нескольких лет. Для оперативного управления служат локальные критерии K_j^m , которые на различных стадиях фармацевтической разработки оценивают качество получаемой смеси. Так как напрямую это качество оценить нельзя, то используют косвенные критерии, количественно определяемые через данные контроля на каждой стадии. Это дает возможность построить регрессионные модели каждого технологического этапа разработки, применив в качестве независимых управляемых переменных x_{ij} , технологические параметры соответствующих процессов, а в качестве целевой функции Y экспериментально найденные значения показателей контроля на этих стадиях. Регрессионные модели для исследуемых процессов имеют следующие особенности:

Так как в ряде стадий используется не один, а несколько методов контроля, то в общем случае необходимо рассматривать многооткликовые модели регрессии:

$$Y_i^k = \sum b_i^k * x_i + \sum \sum b_{ij}^k * x_{ij} (i = 1, 2, \dots, n; j = 1, \dots, m; i \neq j; j \geq i, k = 1, 2, \dots) \quad (4)$$

где: k – это номер отклика в многооткликовых регрессионных моделях, коэффициенты b_i^k, b_{ij}^k – относятся к модели с откликом Y_i^k . В моделях (4) необходимо учитывать ограничения на целевые функции

$$Y_i^{kmin} \leq Y_i^1 \leq Y_i^{kmax} \quad (5)$$

Для поиска оптимальных технологических параметров x_{ij} применена минимизация эколого-экономического критерия I (переход к «зеленой технологии»):

$$I = \sum c_i * Q_i * Y_i (i = 1, 2, \dots, n;) \Rightarrow \min, \quad (6)$$

$$x_{ij} \geq 0$$

где: c_i, Q_i – соответственно штрафные функции за единицу отходов и объем соответствующих отходов; x_{ij} – ограничения на технологические параметры. Задача минимизации критерия (10) с учетом ограничений представляет собой известную задачу нелинейного программирования. Для решения ее в ходе проведения исследований использован on-line алгоритм поиска Хука-Дживса.

В четвертой главе рассмотрен процесс фармацевтической разработки на примере конкретной твердой лекарственной формы получения гидрохлорид β -дитетиламиноэтилового эфира бензгидрола или дифенгидрамина. Проблема разработки нового лекарственного препарата для гидрохлорид β -дитетиламиноэтилового эфира бензгидрола или дифенгидрамина возникла в связи с тем что, во-первых, необходимо повысить воспроизводимость и эффективность самой субстанции, для этого проводят высокоточный синтез в проточном реакторе и стремятся контролировать каждую стадию получаемого вещества. Во-вторых, необходимо оптимизировать состав готовой лекарственной формы, а именно, подбор вспомогательных веществ, соотношение их к АФС и отношении их между собой. Так же необходимо оптимизировать технологию получения готовой лекарственной формы, методы контроля за технологическими процессами и контроль готовой формы.

Следует отметить, что полный этап разработки состоит из двух подэтапов – синтеза и получения готовой формы. Эти подэтапы на практике выполняются различными коллективами исследователей и достаточно автономны. Приведена информационная модель разработки твердой лекарственной формы синтеза активной фармацевтической субстанции – «лидер» или лекарственный кандидат. Синтез АФС был выполнен в реакторах проточного типа, что значительно повышает эффективность и выход продукта по сравнению с синтезом в емкостных аппаратах. Было проведено сравнение синтеза дифенил в емкостном аппарате и в проточном реакторе, который, как показано, выигрывает по ряду параметров. Во-первых, основным преимуществом непрерывной схемы синтеза является возможность точно контролировать параметры процесса, что приводит к значительному улучшению воспроизводимости. Во-вторых, технологическое оформление проточной реакторной системы является более безопасным, отвечающим принципам «зеленой химии». Третьим важным преимуществом является простота контроля всего химико-технологического процесса, что позволяет минимизировать количество примесей в целевом продукте. Использование проточных реакторов позволяет оптимизировать не только синтез, но и стадии выделения и очистки продуктов.

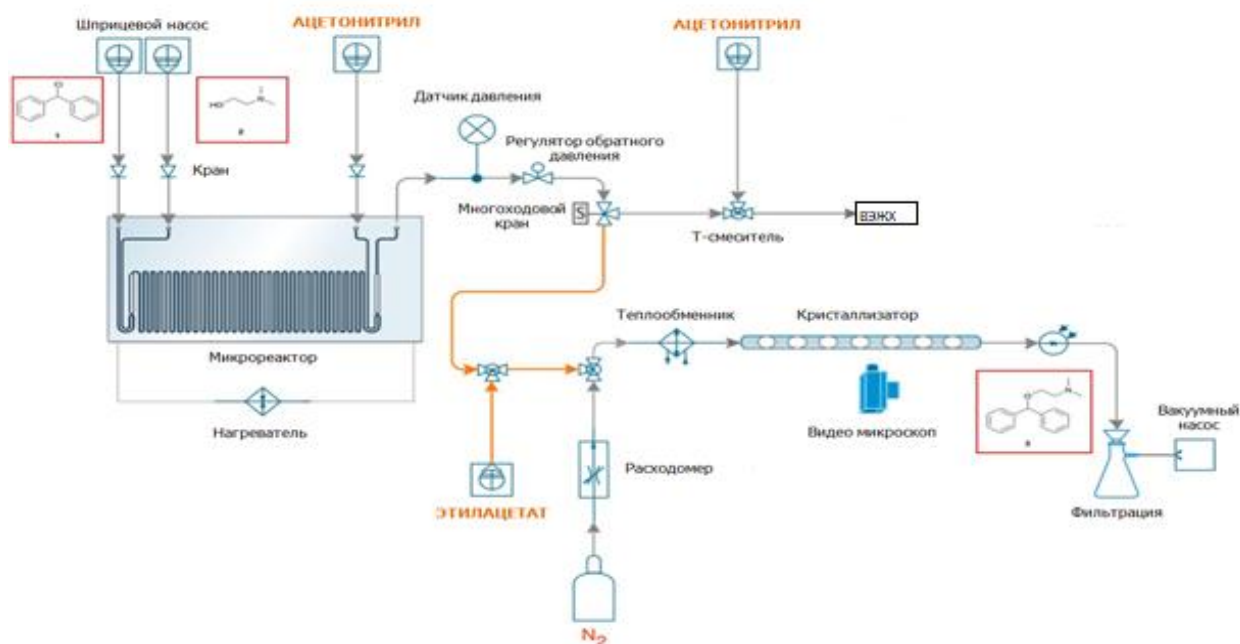


Рис. 5. Аппаратурная схема синтеза дифенгидрамина в реакторе проточного типа

Также данная методология проведения синтеза позволяет эффективно контролировать процесс на всех стадиях и повышает его воспроизводимость. Для контроля протекания реакции на всех этапах был использован комплекс современных физико-химических методов анализа.

Для построения системы управления синтезом дифенгидрамина проведено моделирование процесса.

Была сформулирована задача математического моделирования процесса непрерывного синтеза АФИ дифенгидрамина.

Рассмотрим подробнее алгоритм, реализуемый в подсистеме информационной поддержки управленческих решений при определении оптимальных параметров различных стадий в системе непрерывного синтеза дифенгидрамина.

Общее уравнение решения задачи оптимизации имеет следующий вид:

$$G = b_1 \cdot x_1 + b_2 \cdot x_2 + b_3 \cdot x_3 \longrightarrow \max \quad (7)$$

G – критерий оптимизации (показатель конверсии)

x_1, x_2, x_3 - управляемые параметры процесса непрерывного синтеза

Если представить контролируемые параметры в виде ограничений, то задача оптимизации примет вид:

$$G = b_1 \cdot x_1 + b_2 \cdot x_2 + b_3 \cdot x_3 \longrightarrow \max \quad (8)$$

$$Y_i^k = \psi_j(x_1, x_2, \dots, x_n) \leq \text{abs}(Y_{\text{доп}}^k), \quad (9)$$

где $\text{abs}(Y_{\text{доп}}^k)$ определяется нормативными требованиями на ограничения по этому параметру.

В работе выбран двухступенчатый подход к решению задачи оптимизации: сначала выполняется пошаговое движение к оптимуму, затем, для найденного плана управляющих переменных, проводится проверка допустимых значений состава. Такой подход позволяет экономить время и ресурсы за счет отказа от планов, при которых возможно нарушение ограничений по составу. Для решения задачи оптимизации был выбран один из методов покоординатного движения, а именно модифицированный метод Хука-Дживса.

Моделирование и проверка работоспособности алгоритмов прогнозирования конверсии и состава реакционной массы проводилось на микрофлюидной установке.

Проверка качества решения проводилась, как статистически (коэффициент детерминации R_e для уравнения (13) $R_e = 0.85$, а для уравнений (14) $R_e = 0.95$), так и по суммарному составу полученной реакционной массы.

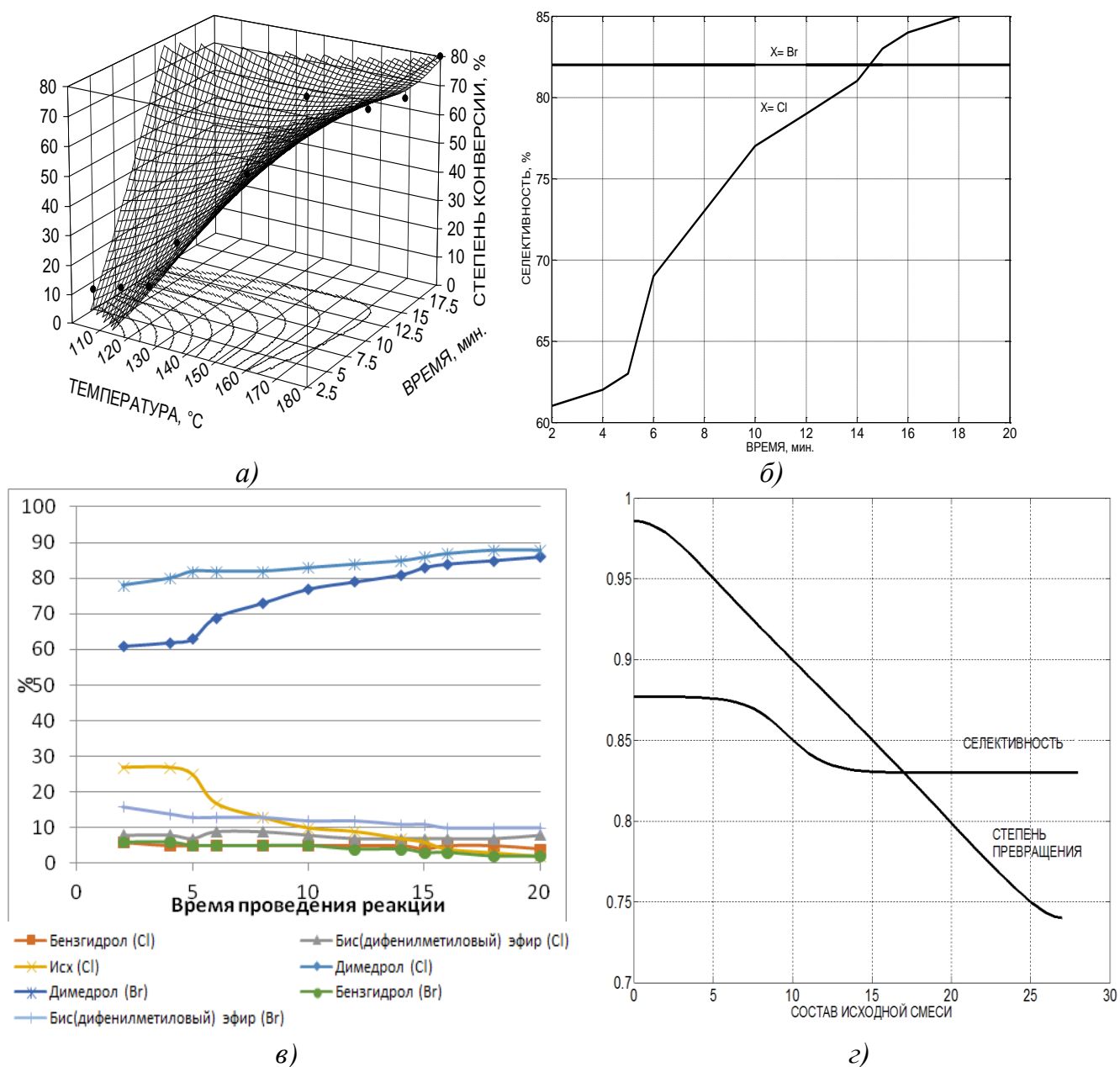


Рис.6. Графики, характеризующих процесс синтеза дифенгидрамина:

- а – зависимость конверсии от температуры реакции и времени обработки;
- б – селективность процесса от времени протекания синтеза для бромбензогидрола и хлорбензогидрола, соответственно;
- в – выход продукта от времени обработки;
- г – степень превращения и селективность процесса от состава исходной смеси.

На графике (б) показана зависимость степени превращения от времени реакции, где хлор и бром являются алкилирующими агентами. Видно, что при участии брома степень превращения равна 100%, следовательно, реагенты расходуются полностью и выход продукта больше, чем при хлорпроизводном.

Следует отметить, что степень превращения в случае реакции с бромдифенилметаном равна 1, а селективность выше, чем в реакции с хлордифенилметаном. Поэтому далее проводили исследования для бромдифенилметан при постоянной температуре $T = 180\text{ }^{\circ}\text{C}$, варьируя время проведения реакции (нахождение реакционной смеси в капилляре) от 5 до 20 минут (Рис.13 (в)). На Рис.13 (г) представлены зависимости степени превращения и селективности от состава исходной смеси.

Для разработки состава при получении АФИ дифенгидрамина на основе технического задания, подготовленного фармакологом и с помощью интеллектуальной системы управления разработки состава ЛФ были подобраны вспомогательные вещества, а также выбрана технология прессования твердой лекарственной формы. Отметим, что алгоритм, который использовался для автоматизированного подбора вспомогательных веществ является циклическим, т.е. позволяет исследователю многократно (до 8 раз) повторять процесс выбора, меняя вспомогательные вещества при неудовлетворительных результатах исследований.

Для оперативного сопровождения фармацевтической разработки исследователь использует базу данных поддержки управленческих решений на основе традиционных маршрутных листов, куда заносятся параметры, необходимые для определенной технологической стадии, например, дата подготовки оборудования и помещений, климатические параметры помещений, технологические параметры при изготовлении массы для таблетирования, а именно, количество ингредиентов, скорость перемешивания, температура сушки и т.д. Каждая операция строго регламентируется базой данных нормативной документации, а показатели контроля заносятся в базу данных результатов контроля всех стадий. На основании проведенных исследований принимается решение о выборе технологии прессования.

Все составы, разработанные в процессе исследования приведены в таблице 1.

Таблица 1

Название вещества	1 состав	2 состав	3 состав	4 состав	5 состав
Дифенгидрамин	50	50	50	50	50
Лактоза	44	48	75	40	-
Тальк	0,5	-	-	-	-
Крахмал картофельный	25	10	-	-	25
Стеарат кальция	0,5	1,0	0,7	2	-
МКЦ	30	10	0,6	13	50
Аэросил	-	21,0	0,7	15	2
Крахмал кукурузный	-	10	23	30	23
Масса ГЛФ	150 мг	150 мг	150 мг	150 мг	150 мг

Все составы были проверены в соответствии с фармакопейной статьей ОФС.1.4.1.0015.15 таблетки. В результате испытаний состав №3 оказался оптимальным.

Выполненный в диссертационной работе комплекс исследований ориентирован на информационное и алгоритмическое обеспечение автоматизированной системы управления разработкой состава готовой лекарственной формы с использованием системного подхода на основе принципа QbD.

В **Заключении** формулируются следующие **выводы**, проведенного исследования.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

1. Проведен системный анализ жизненного цикла (ЖЦ) разработки и производства лекарственных препаратов, на основе которого предложена обобщенная информационная модель в нотации IDEF0, которая в дальнейшем может послужить основой построения единой информационной среды ЖЦ.
2. Для информационной поддержки реализации методологии QbD на этапе разработки лекарственных препаратов на основе применения цикла Шухарта-Деминга разработаны иерархические теоретико-множественные модели в графо-аналитической и скобочной (Мелентьева) нотациях.
3. На основе критериального подхода сформулирован глобальный критерий оценки качества разрабатываемого лекарственного препарата ТРР, включающий как глобальные составляющие – эффективность применения, риск побочных эффектов и бизнес-эффект, а также аддитивную сумму локальных составляющих СРР, оценивающих эколого-технологический эффект на каждой стадии разработки.
4. Разработаны информационные модели в нотации IDEF0 для синтеза АФС и фармацевтической разработки состава ГЛФ, что позволило сформулировать информационную поддержку этапа разработки ГЛФ в целом, начиная от синтеза субстанции и разработки состава лекарственного вещества.
5. Предложена архитектура интеллектуальной информационной системы управления разработкой ГЛФ, включающая БД вспомогательных веществ и БД нормативного и экспериментального контроля всех стадий разработки, подсистему информационной поддержки управленческих решений и подсистему контроля подготовки производства и др.
6. Разработано информационное и программное обеспечение базы данных вспомогательных веществ для этапа фармацевтической разработки твердой лекарственной формы;
7. Разработаны информационные модели и алгоритмическое обеспечение для синтеза дифенгидрамина в реакторах проточного типа, что значительно повышает эффективность и выход продукта, по сравнению синтезом в емкостных аппаратах. Показано, что использование проточных реакторов позволяет оптимизировать не только синтез, но и стадии выделения и очистки продуктов.
8. Разработаны имитационные итерационные алгоритмы выбора вспомогательных веществ и соответствующих схем прессования при разработке ГЛФ дифенгидрамина на кафедре Биотехнологии и промышленной фармации ИТХТ им. М.В. Ломоносова, МИРЭА-Российского технологического университета.
9. Разработаны многооткликовые регрессионные модели для математического описания технологических стадий разработки дифенгидрамина, позволяющие найти оптимальные параметры процессов на основе эколого-технологических критериев

ОСНОВНЫЕ ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

а) статьи, входящие в перечень рецензируемых научных изданий:

1. Николаева О.М., Корнюшко В.Ф., Панов А.В., Богунова И.В., Флид А.А. Системный подход к информационной поддержке фармацевтической разработки готовых лекарственных средств, Тонкие химические технологии // Fine Chemical Technologies. - 2018.-Т. 13, №2. -С. 91-99.
2. Николаева О.М., Корнюшко В.Ф., Панов А.В., Богунова И.В., Флид А.А., Применение системного подхода для построения информационного пространства вокруг фармацевтической разработки технологии производства готовых

лекарственных средств // Прикладная информатика. -2018. -Т. 13. № 3(75). -С.83-100.

3. Николаева О.М., Корнюшко В.Ф., Богунова И.В., Флид А.А., Гребенщиков. Информационная поддержка этапа разработки состава твердых лекарственных форм // Программные продукты и системы. 2018. Том 31. №4. С. 814-822.

4. Корнюшко В.Ф., Богунова И.В., Флид А.А., Николаева О.М., Гребенщиков А.А. Информационно-алгоритмическая поддержка разработки твердых лекарственных форм, Тонкие химические технологии // Fine Chemical Technologies. -2018. -Т. 13. №5. -С. 73-81

5. Корнюшко В. Ф., Николаева О.М., Богунова И.В., Кузнецов А.С., Панов А.В. Программно-аналитическая поддержка интеллектуальной системы управления синтезом активных фармацевтических субстанций, Программные продукты и системы // Software & Systems. - 2020. - Т.33. № 1.- С. 561-566.

б) материалы научных конференций и тезисы докладов:

1. Tyukova V.S., Panov A.V., Kedik S.A, Nikolaeva O.M., Dataware selection solubilizer for the development of liquid dosage forms by the example of cyclodextrin, High-Tech in chemical engineering-2016: Abstracts of XVI International Scientific Conference with elements of school of young scientists (October 10-15, 2016, Moscow). – М.: Moscow Technological University, 2016. P. 134

2. Флид А.А., Гребенщиков А.А., Николаева О.М., Информационная поддержка разработки готовых лекарственных форм, Сборник научных трудов по материалам XI Международной научно-практической конференции Логистика и экономика ресурсоэнергосбережения в промышленности (МНПК «ЛЭРЭП-11-2017») (15 ноября – 16 ноября 2017 года), Тула. 2017. С.129-130

3. Nikolaeva O.M., Panov A.V., Flid A.A., Bogunova I.V., Kornushko V.F., Information support for the development of ready medicinal forms, Russian-Swiss scientific seminar «Innovative development of the market for promising biomedical and pharmaceutical technologies», М.: Moscow Technological university, 28 November, 2017. P. 32-33.

4. Николаева О.М., Корнюшко В.Ф., Флид А.А., Богунова И.В., Митянов В.С., Информационная поддержка инновационной разработки лекарственных форм на основе методологии QbD, IX Международная конференция Российского химического общества имени Д.И. Менделеева: тезисы докладов. – М.: РХО им. Д.И. Менделеева: РХТУ им. Д.И. Менделеева, 2018 – 176 с. С. 50-51.

5. Корнюшко В.Ф., Панов А.В., Богунова И.В., Николаева О.М., Флид А.А., Информационное обеспечение разработки состава лекарственного препарата в твердой форме, Сборник научных статей по итогам международной научно-практической конференции «Наука и практика в условиях санкционного миропорядка», 30-31 мая г. Санкт-Петербург. – СПб.: Изд-во «КультИнформПресс», 2018. -139 с. С. 29-34.

В заключение автор считает своим долгом выразить глубокую благодарность научному руководителю – заслуженному деятелю науки РФ, профессору, д.т.н. Корнюшко Валерию Федоровичу за внимание и ценные научно-методические консультации.