

УДК 519.85:621.039.85

**ОЦЕНКА ЭКОНОМИЧЕСКИХ ПОТЕРЬ ПРИ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ СЦЕНАРИЯХ
ВЫПОЛНЕНИЯ ТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ПРОИЗВОДСТВА
РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ**© 2021 Радий Г. Бильданов^{1,2}, Рафик Г. Бильданов^{1,2}, С.Н. Ларин¹¹ Научно-исследовательский технологический институт имени С.П. Капицы, г. Ульяновск² Акционерное общество «Государственный научный центр Российской Федерации Троицкий институт инновационных и термоядерных исследований», г. Москва, г. Троицк

Статья поступила в редакцию 22.11.2021

В статье рассматривается производство радиофармацевтических лекарственных препаратов, которое регламентируется значительным количеством норм и правил, что обусловлено высокими требованиями к качеству препаратов, безопасности их производства и использования в медицинских организациях. Это определяет специфику и сложность процесса и диктует особые требования к системе управления производством и менеджменту качества препаратов. Целью работы является моделирование процесса производства радиофармацевтических лекарственных препаратов и создание системы обеспечения их качества в заданном технологическом процессе. В работе использованы методы имитационного и вероятностного моделирования технологического процесса, методы программирования. Результатом работы является создание информационной системы проверки выполнения этапов и операций производства радиофармпрепаратов, использование которой позволит повысить качество их производства, его своевременность и безопасность, снизить риски экономических потерь.

Ключевые слова: контроль качества, производство радиофармпрепаратов, система проверки, жизненный цикл, технологический процесс.

DOI: 10.37313/1990-5378-2021-23-6-72-77

ВВЕДЕНИЕ

Доля использования в мире и в России технологий ядерной медицины неуклонно растет. Это связано с развитием и внедрением в клиническую практику новых методов визуализации и ранней диагностики, в т.ч. позитронно-эмиссионной томографии, разработкой и использованием новых высокоспецифичных радиофармацевтических лекарственных препаратов на основе реакторных и циклотронных радионуклидов, появлением аппаратуры нового поколения, позволяющей проводить оценку функционально-морфологического состояния органов, и внедрением новых методов локального облучения новообразований.

Использование указанных методов и технологий позволяет внести конкретный вклад в повышение продолжительности жизни онкобольных и улучшения ее качества, а также значительно снизить финансовые затраты за счет по-

вышения эффективности и сокращения сроков стационарного и амбулаторного лечения [1, 2].

Радиофармацевтические лекарственные препараты (далее – РФЛП или радиофармпрепараты), используемые для радионуклидной визуализации и радионуклидной терапии, относятся к особой группе медицинских препаратов и имеют особые характеристики, такие как: короткий жизненный цикл [срок годности/хранения (в связи с малым периодом полураспада радионуклида) и использование до завершения всех операций по контролю качества], высокие требования к качеству [химическая, радиохимическая и радионуклидная чистота; стерильность], и другие [3]. Также определяющим требованием к обращению РФЛП на всех стадиях их жизненного цикла является соблюдение норм и правил радиационной безопасности [4].

Все вышесказанное накладывает особые требования на технологии получения РФЛП, их безопасное для персонала производство и паспортизацию с обеспечением гарантированного качества РФЛП, а также к персоналу производства и лабораторий контроля качества, что, в конечном итоге, отражается в системе управления процессом производства и менеджмента качества РФЛП, а также в финансово-экономической деятельности процесса производства РФЛП [5].

Бильданов Радий Газембякович, заместитель генерального директора института по качеству и инфраструктурной деятельности. E-mail: radiybild@yandex.ru

Бильданов Рафик Газембякович, главный инженер отделения. E-mail: Rbildanov@list.ru

Ларин Сергей Николаевич, кандидат технических наук, доцент УлГУ. E-mail: larinmars@rambler.ru

Для организаций, оказывающим онкобольным услуги визуализации и диагностики, а также терапии с использованием РФЛП, например, центров ядерной медицины, является актуальным решение задач создания экономически эффективной системы обеспечения качества РФЛП в заданном технологическом процессе.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЙ

Производство РФЛП – сложный технологический процесс, требующий особого внимания и тщательного контроля их качества. Однако в процессе производства могут возникать непредвиденные ситуации, оказывающие неблагоприятное воздействие на экономическую эффективность производства РФЛП.

С целью оценки экономических последствий при неблагоприятных сценариях производства

РФЛП и операционной деятельности, рассчитаем финансовые потери, которые потенциально может понести центр ядерной медицины.

Оценку экономических последствий сделаем из расчета разовой запланированной посещаемости центра ядерной медицины пациентов в количестве: 1, 15 и 30 человек (табл. 1, 2, 3).

Стоимость услуги радионуклидной терапии для 1-го пациента определим в объеме 1,5 млн. руб. [стоимость радионуклидной терапии с помощью РФЛП Lutathera (Novartis) может достигать 25 тыс. евро за 1 курс терапии]. Себестоимость услуги радионуклидной терапии может составлять:

- 60 % от стоимости самой услуги для синтеза РФЛП только для 1-го пациента;
- 50 % при производстве РФЛП для группы пациентов в 15 человек;
- 40 % при производстве РФЛП для группы пациентов в 30 человек.

Таблица 1. Оценка экономических последствий при неблагоприятных сценариях производства РФЛП и операционной деятельности на 1 пациента, приехавшего в центр ядерной медицины, для получения услуги радионуклидной терапии

Затраты		Сумма, руб.
1	Себестоимость 1 курса радионуклидной терапии (затраты на сырье, реагенты, трудозатраты, содержание пациента и прочие расходы)	900 000
2	Затраты на маркетинговые мероприятия по восстановлению имиджа центра ядерной медицины (150 % себестоимости услуги радионуклидной терапии для 1-го пациента)	1 350 000
2.1	в том числе затраты на восстановление положительной репутации центра ядерной медицины (50 % себестоимости услуги радионуклидной терапии для 1-го пациента)	450 000
2.2	в том числе затраты на поддержание лояльности клиента-пациента (100 % себестоимости услуги радионуклидной терапии для 1-го пациента)	900 000
3	Затраты на судебные разбирательства, возникающие в результате срыва курса (100 % себестоимости услуги радионуклидной терапии для 1-го пациента)	900 000
ИТОГО:		3 150 000

Таблица 2. Оценка экономических последствий при неблагоприятных сценариях производства РФЛП и операционной деятельности для 15 пациентов, приехавших в центр ядерной медицины, для получения услуги радионуклидной терапии

Затраты		Сумма, руб.
1	Себестоимость 1 курса радионуклидной терапии (затраты на сырье, реагенты, трудозатраты, содержание пациента и прочие расходы)	11 250 000
2	Затраты на маркетинговые мероприятия по восстановлению имиджа центра ядерной медицины (150 % себестоимости услуги радионуклидной терапии для 1-го пациента)	16 875 000
2.1	в том числе затраты на восстановление положительной репутации центра ядерной медицины (50 % себестоимости услуги радионуклидной терапии)	5 625 000
2.2	в том числе затраты на поддержание лояльности пациентов (100 % себестоимости услуги радионуклидной терапии)	11 250 000
3	Затраты на судебные разбирательства, возникающие в результате срыва курса (100 % себестоимости услуги радионуклидной терапии)	11 250 000
ИТОГО:		39 375 000

Таблица 3 – Оценка экономических последствий при неблагоприятных сценариях производства РФЛП и операционной деятельности для 30 пациентов, приехавших в центр ядерной медицины, для получения услуги радионуклидной терапии

Затраты		Сумма, руб.
1	Себестоимость 1 курса радионуклидной терапии (затраты на сырье, реагенты, трудозатраты, содержание пациента и прочие расходы)	18 000 000
2	Затраты на маркетинговые мероприятия по восстановлению имиджа центра ядерной медицины (150 % себестоимости услуги радионуклидной терапии для 1-го пациента)	27 000 000
2.1	в том числе затраты на восстановление положительной репутации центра ядерной медицины (50 % себестоимости услуги радионуклидной терапии)	9 000 000
2.2	в том числе затраты на поддержание лояльности пациентов (100 % себестоимости услуги радионуклидной терапии)	18 000 000
3	Затраты на судебные разбирательства, возникающие в результате срыва курса (100 % себестоимости услуги радионуклидной терапии)	18 000 000
ИТОГО:		63 000 000

Таким образом, нарушение технологического процесса производства РФЛП может привести к негативным экономическим последствиям для центра ядерной медицины, а именно потерям на производство РФЛП для пациента, приехавшего в центр для получения услуги радионуклидной терапии, а также выделении дополнительных финансовых средств и ресурсов на изготовление новой партии РФЛП (на следующий или другой день) для курса радионуклидной терапии пациента, проведение маркетинговых мероприятий по восстановлению имиджа компании, которые могут включать в себя, как деятельность рекламного характера по поддержанию положительной репутации, так и способы поддержания лояльности пациента.

В случае судебных разбирательств со стороны пациента и его родственников за не оказанную своевременно услугу радионуклидной терапии, предполагается, что величина минимальных затрат составит 100% от себестоимости услуги радионуклидной терапии для 1-го пациента.

Анализируя данные, представленные в табл. 1, 2 и 3, однозначен вывод о том, что по мере роста количества пациентов, приехавших в центр ядерной медицины для получения услуги радионуклидной терапии за счет применения РФЛП, при нарушении технологического процесса получения РФЛП значительно возрастают потенциальные финансовые и экономические потери, несмотря на снижение себестоимости затрат на производство партии РФЛП для данной группы пациентов.

Следовательно, для минимизации таких потерь и сведения их к нулю, необходимо выстроить четкую систему менеджмента качества и обеспечить высокую эффективность производственного процесса, что достигается путем моделирования процесса производства РФЛП и

создания IT-системы для контроля всех операций на всех этапах производства РФЛП.

С этой целью автором для решения вышеуказанной задачи предлагается подход на основе онтологии, методов имитационного, параметрического и вероятностного моделирования технологического процесса РФЛП (ТП РФЛП), а также создание на основе такого моделирования информационной системы проверки выполнения этапов и операций производства РФЛП [6–11].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Автором разработана онтология ТП РФЛП, содержащая данные, описывающие этапы производства РФЛП, контролируемые параметры и их проверочные значения. Определено необходимое программное средство проверки выполнения этапов производства РФЛП, включающее в себя следующие компоненты: оператора (радиохимика, лаборанта), онтологию, базу прецедентов, имитатор.

Созданный имитатор выполняет следующие функции и состоит из модулей, осуществляющих эти функции: ввод оператором и проверка на корректность новых показателей; подключение к онтологии и обмен данными с ней по языку SPARQL; подключение к базе данных прецедентов и обмен данными с ней по языку SQL; формирование проверочных матриц на основе классов, объектов и их атрибутов, представленных в онтологии; проверка введенных оператором показателей и запись результатов в базу данных прецедентов.

Алгоритм работы имитатора включает в себя следующие шаги: подключение к онтологии и базе данных прецедентов; формирование проверочных матриц на основе данных из онто-

логии; ввод показателей с помощью интерфейса оператора (ввод показателей осуществляется путем установления «галочки» у тех операций производства, которые несут булевый характер (выполнено/не выполнено) и ввода численных значений у других показателей. В случае, если какое-то значение не было введено, то интерфейс «подсвечивает» красным цветом этот показатель и предлагает ввести его значение); проверка выполнения этапов производства путем перемножения вектора-строки введенных показателей на соответствующую проверочную матрицу; вывод результата проверки на экран и запись в базу данных прецедентов.

Автором сформирована база данных прецедентов, которая содержит пять таблиц: Операторы (пользователи), 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, датой проверки и введенными при этой проверке показателями.

База данных прецедентов позволяет предсказывать возможность корректного производства РФП на основе частично введенных показателей и предыдущих проверок. Программная реализация базы данных прецедентов выполнена в СУБД PostgreSQL.

Для проверки выполнения каждой стадии технологического процесса были сформированы матрицы проверки выполнения стадий изготовления РФП, обеспечивающие автоматизацию работы системы контроля вводимых данных при выполнении ТП.

Имитатор обеспечивает реализацию следующих функций: функции администратора (построение таблицы прецедентов для каждого показателя; просмотр историй выпусков РФЛП по датам; проведение моделирования ТП; просмотр таблицы вероятностей и графика отказа по операциям); функции оператора (создание новых выпусков РФЛП; ввод показателей для выпусков; проверка на корректность вводимых показателей).

Имитатор представляет собой Web-приложение, структура которого представлена на рисунке 1.

Имитатор содержит 7 компонентов, каждый из которых реализует одну из следующих функ-

ций: формирование проверочных матриц; ввод новых показателей; построение таблицы прецедентов для каждого показателя; формирование истории выпусков РФЛП по датам со статусом выполнения; имитационное моделирование технологического процесса; вероятностное моделирование технологического процесса; построение таблицы вероятностей и графика отказа операций. В имитаторе предусмотрено два типа пользователей: администратор (имеет доступ к просмотру и редактированию всех показателей и всех этапов разработки технологического процесса, может выполнять моделирование ТП и просматривать статистические данные по всем проведенным операциям) и оператор (ввод показателей для нового технологического процесса, а также просмотр статистических данных).

Для оператора доступен компонент ввода показателей ТП. Ввод показателей осуществляется пооперационно. Для каждой операции формируются поля для ввода значений (числовые поля ввода, либо чекбоксы для установки значения «выполнен»).

В случае некорректного ввода какого-либо значения имитатор сообщает об ошибке. После ввода корректных значений и нажатия кнопки «Следующий шаг» имитатор выполняет проверку введенных данных на соответствие проверочным матрицам. В случае выхода за допустимые диапазоны того или иного показателя, происходит возврат на операцию согласно деревьям переходов.

В имитаторе реализовано вероятностное моделирование ТП по статистическим данным, собранным с ежедневного производства РФЛП. Данное моделирование отображает последовательное выполнение каждой операции, просчитывает вероятность сбоя операции. Например, если вероятность сбоя превышает 75%, то данная операция считается рискованной и имитатор сигнализирует об этом пользователю. Также при значении вероятности сбоя равным 100%, имитатор сигнализирует об этом пользователю и ТП останавливается.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Научная новизна созданного продукта заключается в разработке нового подхода с использованием аддитивного идентификатора



Рис. 1. Структурная схема имитатора

появления сбойных режимов и локализации мест сбоя в ТП РФЛП и включает в себя: структурно-функциональные модели описания состава, структуры, функциональности ТП, позволяющие 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; онтологические средства поддержки обеспечения качества и минимальных потерь при производстве РФЛП; новую структуру имитатора на основе предложенных моделей ТП и онтологических средств;

Результатом работы автора является информационная система контроля выполнения этапов и операций производства конкретного РФЛП, использование которой позволяет повысить качество производства РФЛП, его своевременность и безопасность [12].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. SEER [Electronic resource]. Cancer stat facts: prostate cancer April 2021. — Web site of National Cancer Institute (Cancer Statistics / Reports on Cancer / Cancer Stat Facts / Prostate Cancer — Cancer Stat Facts). — U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute, USA.gov. — Access mode: in free access. — URL: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html> (date of the application: 26.07.2021).
2. Kassis, A. Therapeutic Radionuclides: Biophysical and Radiobiologic Principles // Journal of Seminars in Nuclear Medicine, 2008, № 38(5), p. 358–366.
3. ГОСТ Р 52249-2009. Национальный стандарт Российской Федерации. Правила производства и контроля качества лекарственных средств [Электронный ресурс]. Good manufacturing practice for medicinal products (GMP). — Электронный фонд правовых и нормативно-технических документов. АО «Кодекс», 2021. — URL: в открытом доступе. — URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200071754> (дата обращения: 10.11.2021).
4. Производство радиофармацевтических препаратов [Электронный ресурс]. — Публикация на официальном сайте МАГАТЭ. — Режим доступа: в открытом доступе. — URL: <https://www.iaea.org/ru/temy/proizvodstvo-radiofarmaceuticheskikh-preparatov/> (дата обращения: 26.10.2021).
5. Кодина, Г.Е. Основные проблемы обеспечения качества радиофармацевтических лекарственных препаратов / Г.Е. Кодина, А.О. Малышева // Вестник Самарского государственного университета. — 2019. — Т. 9. № 4. — С. 216–230.
6. Jones, D. Methodologies for ontology development / D. Jones, T. Bench-Capon, P. Visser // Proceeding of the 15th IFIP World Computer Congress. — P. 20–35. — 1998.
7. Vittikh, V. Ontological approach for the construction information-logical models in the processes of management of social systems / V. Vittikh, P. Sitnikov, S. Smirnov // Journal of Herald of Computer And Information Technologies. — 2009. — Vol. 5. — P. 4–53.
8. Burdo, G. Intelligent procedures of technological processes design in integrated cad-cam systems / G. Burdo, N. Semenov, A. Isaev // Journal of Software and Systems. — 2014. — Vol. 1. — № 105. — P. 60–64.
9. Andrich, O. Research evaluating quality ontological model methods / O. Andrich, L. Makyshkina // Modern scientific researches and innovations. — 2014. — Vol. 3. — № 35. — P. 11.
10. Смирнов, С.В. Опыт создания средств семантического моделирования и проектирования на массовой программной платформе / С.В. Смирнов // Материалы V Международной научно-технической конференции «Открытые семантические технологии проектирования интеллектуальных систем (Open Semantic Technologies for Intelligent Systems (OSTIS-2015))», Минск, 19–21 февраля 2015 г. / под ред. В.В. Голенкова. — Минск: БГУИР, 2015. — С. 413–416.
11. Смирнов, С.В. Пакеты программ как формальные онтологии: построение и использование / С.В. Смирнов // Материалы III Международной научно-технической конференции «Открытые семантические технологии проектирования интеллектуальных систем (Open Semantic Technologies for Intelligent Systems (OSTIS-2013))», Минск, 21–23 февраля 2013 г. / по ред. В.В. Голенкова. — Минск: БГУИР, 2013. — С. 191–194.
12. Смагин, А.А. Проектирование средства проверки выполнения этапов производства радиофармацевтических препаратов / А.А. Смагин, С.Н. Ларин, Р.Г. Бильданов, А.А. Булаев // Труды международной научно-технической конференции «Перспективные информационные технологии (ПИТ 2021)» / под ред. С.А. Прохорова [Электронное издание], Самара, 24–27 мая 2021 г. Электронные текстовые и графические данные (25 Мб). — Самара: Издательство Самарского научного центра РАН, 2021. 1 эл. опт. диск (CD-ROM). — С. 113–117.

**ASSESSMENT OF ECONOMIC LOSSES AT ADVERSE SCENARIOS
FOR PERFORMANCE OF THE TECHNOLOGICAL PROCESS
OF PRODUCTION OF RADIOPHARMACEUTICAL DRUGS**

© 2021 Radiy G. Bildanov^{1,2}, Rafik G. Bildanov^{1,2}, S.N. Larin¹

¹ Scientific Research Technological Institute named after S.P. Kapitsa, Ulyanovsk, Russia

² Joint Stock Company «State Research Center of the Russian Federation
Troitsk Institute for Innovative and Fusion Research», Moscow, Troitsk, Russia

The article discusses the production of radiopharmaceutical drugs, which is regulated by a significant number of rules and regulations, which is due to high requirements for the quality of drugs, the safety of their production and use in medical organizations. This determines the specifics and complexity of the process and dictates special requirements for the production management system and drug quality management. The aim of the work is to model the production process of radiopharmaceutical drugs and create a system for ensuring their quality in a given technological process. The work uses the methods of simulation and probabilistic modeling of the technological process, programming methods. The result of the work is the creation of an information system for verifying the implementation of stages and operations in the production of radiopharmaceuticals, the use of which will improve the quality of their production, its timeliness and safety, and reduce the risks of economic losses.

Key words: quality control, production of radiopharmaceuticals, inspection system, life cycle, technological process.

DOI: 10.37313/1990-5378-2021-23-6-72-77

*Radiy Bildanov, Deputy Director General of the Institute for
Quality and Infrastructure Activities.*

E-mail: radiybild@yandex.ru

Rafik Bildanov, Chief Engineer of the Department.

E-mail: Rbildanov@list.ru

*Sergey Larin, Candidate of Technical Sciences, Associate
Professor of UISU. E-mail: larinmars@rambler.ru*