УДК 66.013 : 544.582.2

РАЗРАБОТКА СИСТЕМЫ МЕНЕДЖМЕНТА КАЧЕСТВА ПРОЦЕССА ПРОИЗВОДСТВА РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ОНТОЛОГИЧЕСКОГО ПОДХОДА

© 2026 С.Н. Ларин, Е.Д. Червов, Е.А. Белобородов

Ульяновский государственный университет, г. Ульяновск, Россия

Статья поступила в редакцию 12.05.2026

В статье рассмотрена проблема построения системы менеджмента качества (СМК) процесса производства изотопа медицинского назначения лютеций-177 на примере аппаратно-программного комплекса хроматографического разделения. Актуальность работы обусловлена бурным ростом рынка ядерной медицины и необходимостью создания регулярного крупномасштабного производства 177Lu для терапевтических целей. Описана архитектура существующей автоматизированной системы управления технологическим процессом разделения, интегрированной в СМК. Предложено применение онтологического подхода к представлению знаний о технологическом процессе для интеллектуализации системы поддержки принятия решений оператором. Разработана концептуальная модель онтологии предметной области «Хроматографическое разделение целевых изотопов», включающая классы оборудования, реагентов, этапов процесса и контрольных параметров. Показано, что применение онтологического подхода позволит сократить время подготовки производства, повысить воспроизводимость технологических циклов и обеспечить соответствие требованиям надлежащей производственной практики, предложена полиномиальная регрессионная модель зависимости радиохимической чистоты продукта от температуры сорбента в хроматографической колонке, интегрированная в онтологическую модель процесса в качестве формализованной аксиомы.

Ключевые слова: изотоп медицинского назначения, лютеций-177, хроматографическое разделение, система менеджмента качества, онтология, радиофармация, ядерная медицина.

DOI: 10.37313/1990-5378-2026-28-5-220-229
EDN: TQPSSH

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на то, что лютеций-177 начал использоваться в ядерной медицине существенно позднее таких распространенных изотопов, как технеций-99m, йод-131 и стронций-89, этот радионуклид привлек к себе повышенное внимание в области ядерной медицины. Рост спроса обусловлен особыми физико-химическими характеристиками ^{177}Lu, которые оптимально отвечают актуальным требованиям современной радионуклидной терапии. Именно это соответствие текущим тенденциям развития отрасли объясняет стремительное увеличение интереса к данному изотопу в последние годы [5]. Технологический цикл изготовления радиофармацевтических препаратов на основе лютеция-177 представляет собой интегрированную систему, включающую четыре взаимосвязанных производственных контура. Начальная стадия предусматривает наработку радионуклида в исследовательском реакторе посредством нейтронного облучения. Далее следует радиохимическая обработка активированных мишеней с целью выделения целевого изотопа. Третья стадия заключается в получении активной фармацевтической субстанции требуемой чистоты. Завершающий этап предполагает радиомечение – введение радионуклида в молекулу-носитель для формирования готовой лекарственной формы. Реализация данного сценария возможна лишь при условии бесперебойного функционирования технологической цепочки «реактор – химическая модификация – синтез радиофармпрепарата», где надёжность всей производственной линии определяется безотказностью работы каждого узла и строгим соблюдением требований системы менеджмента качества [5, 7]. В современной практике применяются два принципиальных подхода к получению данного радионуклида. Прямой метод основан на активации обогащенного изотопа ^{176}Lu тепловыми нейтронами. Альтернативный вариант предполагает использование мишеней на основе ^{176}Yb с последующим бета-распадом образующегося ^{177}Yb в целевой ^{177}Lu. Второй подход характеризуется существенным преимуществом - достижением удельной активности, приближающейся к теоретическому максимуму, что обусловлено отсутствием стабильного носителя в конечном продукте [1].

Основной технологической стадией непрямого метода является радиохимическое разделение, именно в этой стадии необходимо извлечь микроколичество целевого лютеция из макроколичества

Ларин Сергей Николаевич, кандидат технических наук. E-mail: larinmars@rambler.ru
Червов Евгений Денисович, аспирант. E-mail: zhenya_chervov@mail.ru
Белобородов Евгений Алексеевич, научный сотрудник лаборатории разработки пептидных лекарственных препаратов и вакцин, Научно-исследовательский технологический институт им. С.П. Капицы.
E-mail: beloborodov.evgeniy.a@gmail.com

иттербия. Создание крупномасштабного производства на основе этой технологии требует высокой степени автоматизации процессов разделения изотопов, интеллектуализации системы управления и поддержки принятия решений оператором [2].

Объектом исследования является процесс производства радиофармпрепаратов на основе хроматографического разделения изотопов. Процесс предназначен для выделения изотопа лютеция из раствора лютеция и иттербия в азотной кислоте методом экстракционной хроматографии. Оборудование спроектировано для эксплуатации в радиационно-защитной камере. Применение онтологического подхода к представлению знаний о технологическом процессе позволяет формализовать информацию об оборудовании, реагентах, этапах процесса и контрольных параметрах в виде структурированной модели, пригодной для машинной обработки, что обеспечивает интеллектуализацию системы управления, поддержку принятия решений оператором и воспроизводимость технологических циклов, критически важную для промышленного выпуска изотопа [6].

Предмет исследования – методы и модели управления качеством технологического процесса производства изотопа медицинского назначения лютеций-177 на основе онтологического представления знаний.

Целью работы является разработка и обоснование системы менеджмента качества процесса хроматографического разделения изотопов на основе онтологического подхода, обеспечивающей стандартизацию контроля критических параметров, снижение производственных рисков, прослеживаемость операций и соответствие требованиям GMP.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Для достижения поставленной цели в работе использовался комплексный подход, включающий анализ архитектуры существующей автоматизированной системы управления, выявление ограничений текущей системы в части поддержки принятия решений оператором, а также разработку концептуальной модели онтологии предметной области «Хроматографическое разделение изотопов».

Исследование проводилось в несколько этапов:

1. Описана архитектура автоматизированной системы управления технологическим процессом разделения изотопов лютеций-177 и иттербий-177;

2. Проанализированы ограничения текущей системы в части поддержки принятия решений оператором;

3. Разработана концептуальную модель онтологии предметной области «Хроматографическое разделение изотопов»;

4. Обоснована возможность применения онтологического подхода как основы СМК для интеллектуализации системы управления и обеспечения соответствия требованиям надлежащей производственной практики (GMP), в частности принципу воспроизводимости.

Комплекс состоит из внекамерного модуля, внутрикамерного модуля, модуля разделения с хроматографическими колонками, блока управления, включающего шкаф управления и панель управления. Структурная схема АПК разделения изотопов представлена на рис 1.

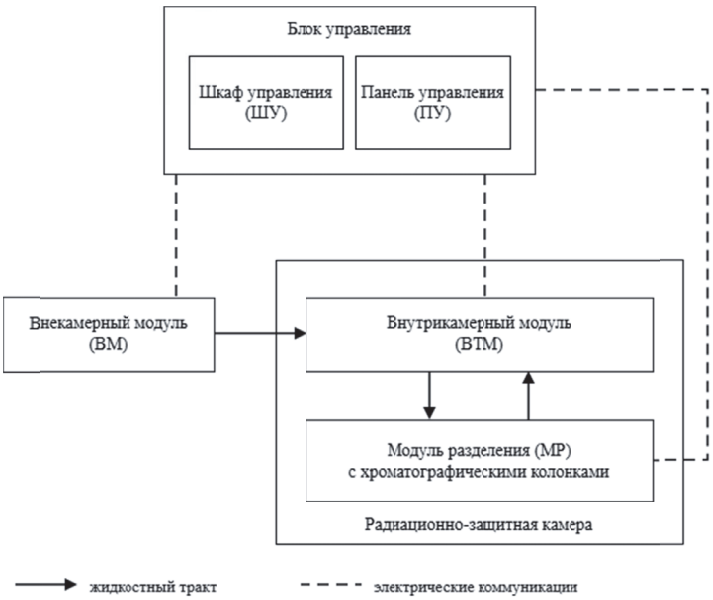

Рис. 1. Структурная схема АПК разделения изотопов

Блок-схема (Рис. 1) показывает три основных модуля:

Внекамерный модуль (ВМ) - внекамерный блок с емкостями реактивов (HNO3, HCl, ETOH 75%, вода), перистальтическим насосом, датчиками давления и пузырьков, селектором. На данном модуле размещены основные компоненты системы управления, включающие программируемый логический контроллер, микропроцессорные модули ввода-вывода и драйверы исполнительных механизмов.

Внутрикамерный модуль (ВТМ) – внутрикамерный блок с модулем прокалывателя, испарителем, шприцевыми насосами, селектором, клапанами, датчиками протечек и активности.

Модуль разделения (МР) – свинцовый защитный корпус с хроматографическими колонками, датчиками протечки, системой нагрева колонки.

Соединительные линии между модулями показывают жидкостный тракт и электрические коммуникации. Стрелками указано направление потоков.

Система контроля и управления включает датчики пузырьков, датчики активности для регистрации гамма-излучения, датчик давления, датчики температуры испарителя и колонки, датчики протечки.

ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС РАЗДЕЛЕНИЯ

Технологический процесс разделения изотопов Lu-177 и Yb-177 осуществляется методом экстракционной хроматографии с использованием смол DGA (N,N,N’,N’-тетра-ноктилдигликольамид) и LN2(LaNthanides2). Процесс включает двенадцать последовательных этапов, каждый из которых контролируется системой автоматизации. Описание этапов представлено в таблице 1.

Несмотря на наличие автоматизированной системы управления, существующая установка имеет ряд ограничений в части поддержки принятия решений оператором. Оператор вручную выбирает процедуру и этап процедуры в соответствии с регламентом техпроцесса, задает параметры различных этапов, контролирует показания датчиков и принимает решения при возникновении отклонений. При этом знания о технологическом процессе хранятся в виде текстовых инструкций и не формализованы для машинной обработки. Отсутствие структурированного представления знаний о предметной области затрудняет поиск прецедентных технологических процессов, контроль комплектности технологической документации и интеллектуальную поддержку оператора при возникновении нештатных ситуаций.

Для решения указанных проблем предлагается применение онтологического подхода к представлению знаний о технологическом процессе хроматографического разделения изотопов. Онтология представляет собой спецификацию концептуализации -

формализованный набор элементов и утверждений об этих элементах, на основе которых можно описывать знания и делать вывод. Применение онтологического подхода обеспечивает прозрачность описания предметной области, связность элементов технологического процесса, эффективность машинной обработки правил и аксиом, а также стандартизацию терминологии для всех участников производства [6]. Пример оформления иерархии классов представлен на рис. 2.

Заполнение онтологии экземплярами (ontology population) выполнялось в редакторе Protege через панель Property assertions. Для каждого индивида задавались объектные свойства для связей между компонентами АПК и свойства данных для числовых значений параметров. Для обеспечения семантической корректности связей между компонентами использовались объектные свойства с четко определенными доменом и диапазоном (Domain/ Range). В соответствии с принципом связности онтологий, свойство связывает класс оборудо-

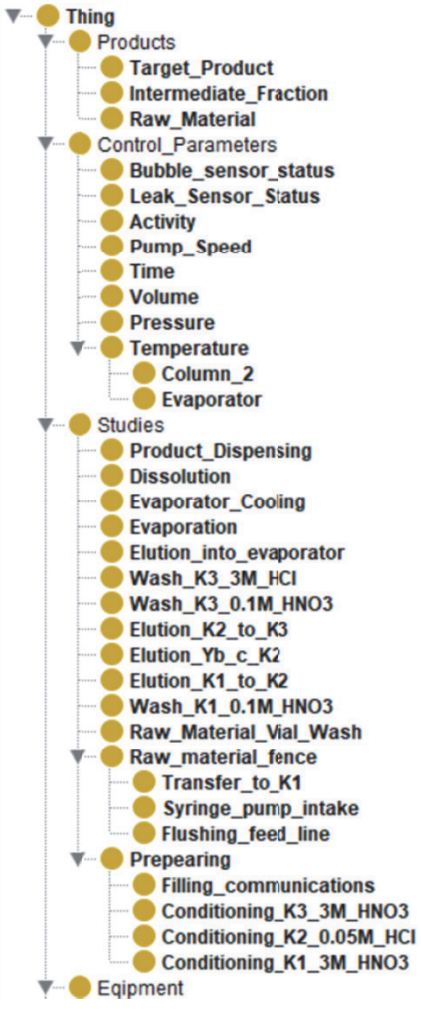

Рис. 2. Пример оформления иерархии классов

Таблица 1. Этапы технологического процесса разделения

№	Этап	Показатели качества процесса и связанные параметры контроля
1	Кондиционирование колонок	Готовность оборудования: давление, пузырьки, концентрация реагентов
2	Забор сырья	Прослеживаемость сырья: отношение масс изотопов, концентрация реагентов, активность продукта
3	Промывка сырьевого флакона	Полнота переноса: давление, пузырьки
4	Промывка колонки	Стабильность очистки: давление, герметичность
5	Элюирование Lu/Yb	Стабильность процесса: давление, активность продукта
6	Элюирование Yb	Селективность разделения: температура, активность продукта
7	Элюирование Lu	Радиохимическая чистота: температура К2, Р(Т)
8	Промывка колонки	Предотвращение контаминации: давление, герметичность
9	Элюирование Lu в испаритель	Сохранность продукта: давление
10	Упаривание	Стабильность режима: температура испарителя, активность
11	Растворение	Воспроизводимость состава: реагент, активность
12	Выдача продукта	Соответствие качеству: чистота ⩾85%, активность

вания с классом датчика, что позволяет машине вывода автоматически восстанавливать структуру АПК при запросах к онтологической витрине.

ФОРМАЛЬНОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОНТОЛОГИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ

Для строгого описания разработанной онтологии введём формальное определение. Онтология предметной области представляется в виде кортежа:

$$O = \langle C, P_O, P_D, I, A \rangle , \quad (1)$$

где C – конечное множество классов (концептов), P_O – множество объектных свойств, P_D – множество свойств данных, I – множество индивидов (экземпляров классов), A – множество аксиом.

Множество классов верхнего уровня определяется как:

$$C = \{Equipment, Studies, Control_Parameters, Reagent, Sensor, Controller\} , \quad (2)$$

при этом Equipment допускает иерархическое разбиение на подклассы:

$$Equipment \supseteq Column \sqcup Pump \sqcup Evaporator \sqcup Selector \sqcup Valve \sqcup Sensor \sqcup Controller , \quad (3)$$

где ⊔ обозначает объединение (disjoint union) попарно непересекающихся подклассов.

Каждое объектное свойство $p \in P_O$ задаётся тройкой:

$$p = \langle dom(p), range(p), Char(p) \rangle , \quad (4)$$

где *dom(p)* $\subseteq C$ – домен свойства, *range(p)* $\subseteq C$ – диапазон, *Char(p)* $\subseteq$ *{Functional, InverseFunctional, Transitive, Symmetric, Asymmetric, Reflexive, Irreflexive}* – множество заявленных характеристик. Так, для свойства *hasParameter*:

$$hasParameter = \langle Equipment, Control_Parameters, \{Asymmetric, Irreflexive\} \rangle . \quad (5)$$

Порядок выполнения этапов технологического процесса задаётся отношением линейного порядка. Пусть S = {s_1, s_2, …, s_{12}} – множество этапов, индексированных по номеру в регламенте. Отношение предшествования $\prec \subseteq S \times S$ определяется свойством precedes и удовлетворяет условиям:

Для каждого этапа s_i задаётся функция распределения оборудования:

$$\forall s_i, s_j \in S: s_i \prec s_j \Longrightarrow \neg(s_j \prec s_i), \quad (6)$$

$$\forall s_i \in S: \neg(s_i \prec s_i), \quad (7)$$

$$uses: S \rightarrow 2^{Equipment}, uses(s_i) = \{e \in Equipment \mid usesEquipment(s_i, e)\} , \quad (8)$$

и функция распределения реагентов:

$$eagents: S \rightarrow 2^{Reagent}, reagents(s_i) = \{r \in Reagent\ usesReagent(s_i, r)\} . \quad (9)$$

Контрольный параметр каждой единицы оборудования описывается кортежем:

$$cp = \langle v_{nom}, v_{min}, v_{max} \rangle, \qquad v_{min} \leq v_{nom} \leq v_{max} , \quad (10)$$

где v_{nom} – номинальное значение параметра, v_{min} и v_{max} – нижняя и верхняя границы допустимого диапазона в соответствии с технологическим регламентом. Нарушение условия $v_{min} \leqslant v_{act} \leqslant v_{max}$ при фактическом значении параметра v_{act} интерпретируется машиной вывода как нештатная ситуация, требующая вмешательства оператора.

Описанная формализация обеспечивает полноту и непротиворечивость онтологической модели в рамках дескрипционной логики SROIQ(D), на которой основан профиль OWL 2 DL, используемый в работе.

На рис. 3 представлены свойства экземпляра Column_K1: объектные утверждения hasParameter - FlowRate_K1 и hasSensor - LeakSensor_K1 фиксируют связь колонки с её контрольным параметром и датчиком, свойства данных hasPortNumber = 1 и hasVersion = «DGA» идентифицируют физические характеристики компонента.

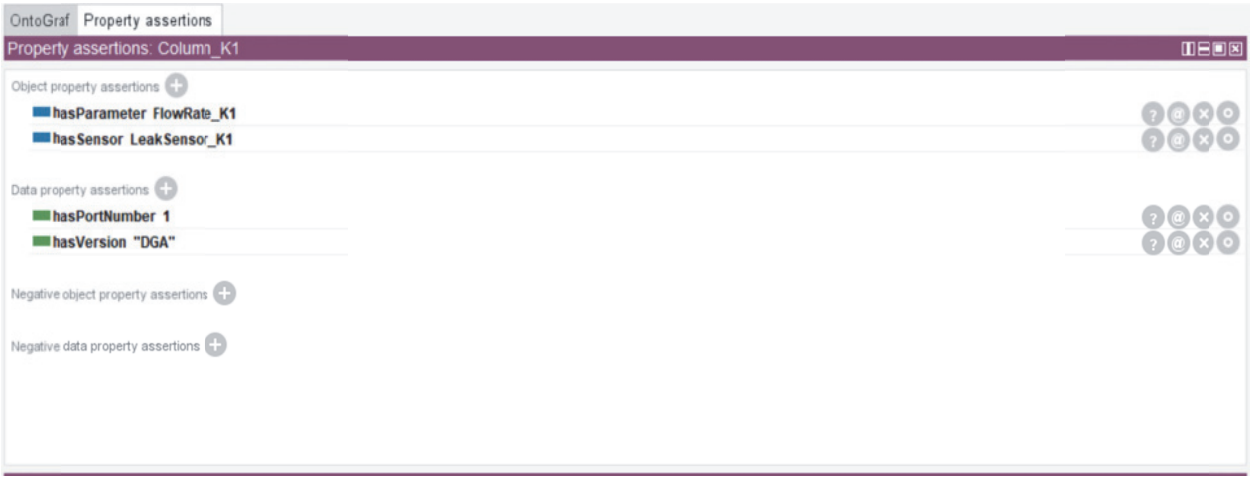

Рис. 3. Панель Property assertions индивида Column_K1 в редакторе Protege: объектные свойства hasParameter - FlowRate_K1 и hasSensor - LeakSensor_K1 демонстрируют семантические связи хроматографической колонки с контрольным параметром скорости потока и датчиком протечки, свойства данных hasPortNumber и hasVersion фиксируют физические характеристики компонента

Для Column_K2 задан параметр температуры нагрева: объектное свойство hasParameter - TempSensor_Column2 определяет связь с температурным датчиком, свойства данных hasMaxValue = 60,0, hasMinValue = 40,0, hasTemperatureValue = 50,0 задают номинальное значение и допустимый диапазон регулирования в соответствии с формулой (7), а hasVersion = «LN2» идентифицирует тип смолы колонки. Заполненные утверждения индивида Column_K2 представлены на рис. 4.

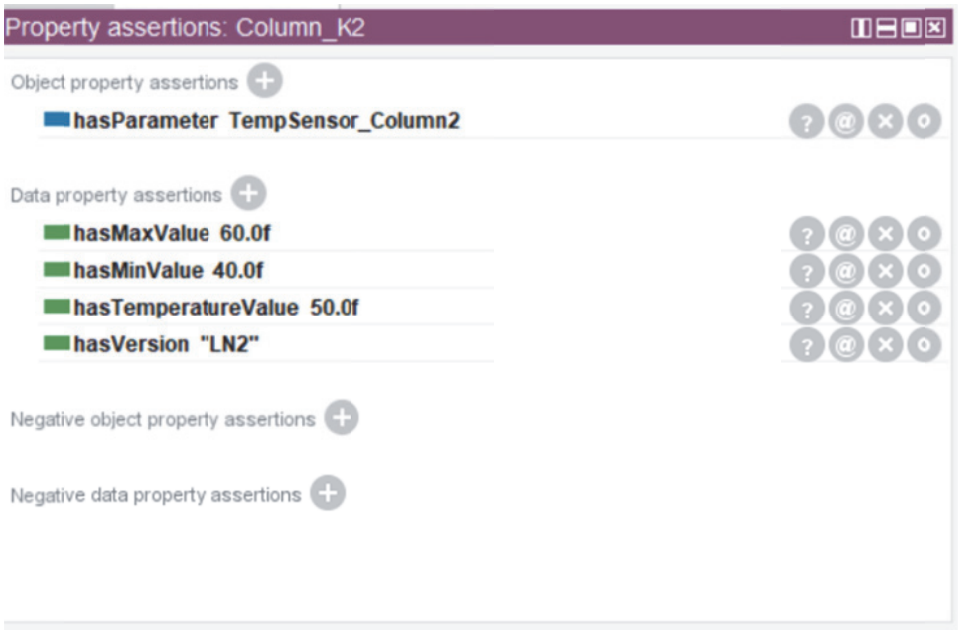

Рис. 4. Заполнение экземпляров онтологии в панели Property assertions редактора Protege: объектные свойства индивида Column_K2 (usesEquipment, hasParameter - Temp_K2) и соответствующие свойства данных (hasNominalValue = 50.0, hasMinValue = 40.0, hasMaxValue = 60.0), демонстрирующие семантическую связь между оборудованием и его контрольными параметрами.

Семантическая корректность и полнота онтологической модели верифицированы с использованием рассуждателя HermiT 1.4 в составе Protege 5. На рис. 5 приведён пример выполнения DL-запроса «Studies and usesEquipment value Column_K3», результатом которого является индивид Step8_WashK3 - этап промывки колонки К3, использующий Column_K3 в соответствии с технологическим регламентом. Полученный результат подтверждает корректность заполнения онтологии и работоспособность семантических связей модели.

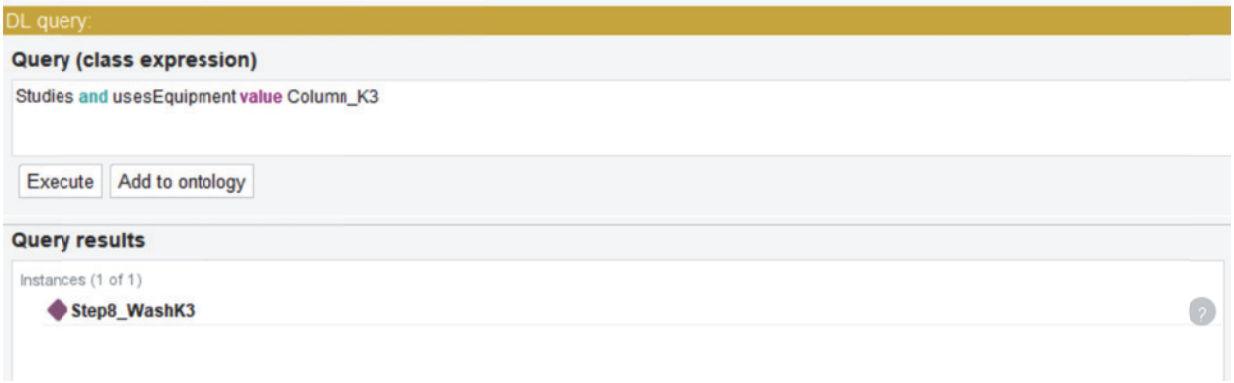

Рис. 5. DL-запрос «Studies and usesEquipment value Column_K3» в редакторе Protege после запуска рассуждателя HermiT: в разделе Instances возвращён индивид Step8_WashK3 - этап промывки колонки К3, использующий Column_K3 согласно технологическому регламенту. Результат подтверждает корректность семантических связей онтологической модели АПК.

Применение онтологического подхода к автоматизации производства радиофармпрепаратов на основе хроматографического разделения изотопов лютеция-177 и иттербия позволяет интеллектуализировать систему управления технологическим процессом, сократить время подготовки производства, повысить воспроизводимость технологических циклов и обеспечить соответствие требованиям надлежащей производственной практики.

Разработанная концептуальная модель онтологии предметной области включает классы оборудования, реагентов, этапов процесса и контрольных параметров, объектные свойства для описания связей между классами, аксиомы для формализации правил технологического процесса, правила вывода для поддержки принятия решений оператором. Анализ параметров технологического процесса базировался на изучении технической документации предприятия. Для обеспечения кор-

ректности выделения сущностей и связей использовался онтологический подход к представлению знаний в системах технологической подготовки.

Внедрение онтологической модели потребует разработки онтологической витрины данных, интеграции с машиной семантического вывода, использования хранилищ триплетов и редакторов онтологий. Дальнейшие исследования будут направлены на расширение онтологической модели для поддержки полного жизненного цикла производства радиофармпрепаратов, включая интеграцию с системами PLM и ERP предприятия.

РЕГРЕССИОННАЯ МОДЕЛЬ ЗАВИСИМОСТИ ЧИСТОТЫ ПРОДУКТА ОТ ТЕМПЕРАТУРЫ ХРОМАТОГРАФИЧЕСКОЙ КОЛОНКИ

Температурный режим хроматографической колонки является критически значимым параметром, непосредственно влияющим на степень разделения Lu-177 и Yb-177. В рамках настоящей работы для формализации данной зависимости и интеграции её в онтологическую модель в качестве аксиомы предложена полиномиальная регрессия второго порядка - квадратичная модель вида P(T). Выбор именно этой модели обусловлен несколькими факторами. Во-первых, зависимость чистоты продукта от температуры в ионообменной хроматографии на смоле LN2 носит нелинейный характер с наличием оптимума: при температурах ниже номинала коэффициент распределения Lu возрастает слишком медленно, при температурах выше номинала - начинается деградация смолы, что снижает чистоту элюата. Во-вторых, в рабочем диапазоне 40–60 °C квадратичная аппроксимация технологически мотивирована и не вызывает эффекта переобучения в отличие от полиномов высших степеней. В-третьих, модель легко интерпретируется оператором и допускает аналитическое вычисление оптимума.

Таблица 2. Первичные данные измерений

№ измерения	T, °C	P расч., %	P факт., %
1	48,0	84,8	84,7
2	48,2	85,7	86,1
3	48,4	86,5	85,5
4	48,6	87,2	87,8
5	48,8	87,8	86,9
6	49,0	88,4	88,2
7	49,2	88,8	87,4
8	49,4	89,0	89,1
9	49,6	89,2	88,3
10	49,8	89,2	89,7
11	50,0	89,1	90,0
12	50,2	88,9	88,5
13	50,4	88,5	89,2
14	50,6	87,9	87,1
15	50,8	87,3	88,0
16	51,0	86,5	86,3
17	51,2	85,6	87,4
18	51,4	84,6	85,9
19	51,6	83,5	84,8
20	51,8	82,2	83,7

Регрессионная модель имеет вид (11):

$$P(T) = \beta^0 + \beta^1 \cdot T + \beta^2 \cdot T^2 + \varepsilon\ , \qquad (11)$$

где *P(T)* – прогнозируемая радиохимическая чистота продукта (*% Lu* от суммарной активности элюата), *T* – текущая температура колонки *K2*, *°C*; β_0, β_1, β_2 - коэффициенты регрессии, определённые методом наименьших квадратов по данным калибровочных прогонов; ε – остаточная ошибка [3]. Калибровочные данные для оценки коэффициентов получены в ходе серии из 20 технологических циклов при варьировании температуры *T* в диапазоне 48–52 °C с шагом 0,2 *°C*. По результатам МНК-аппроксимации получены следующие оценки: $\beta_0 = -3152{,}57$; $\beta_1 = 130{,}11$; $\beta_2 = -1{,}306$. Коэффициент

детерминации модели $R^2 = 0{,}847$, что подтверждает удовлетворительную объяснительную силу квадратичной аппроксимации.

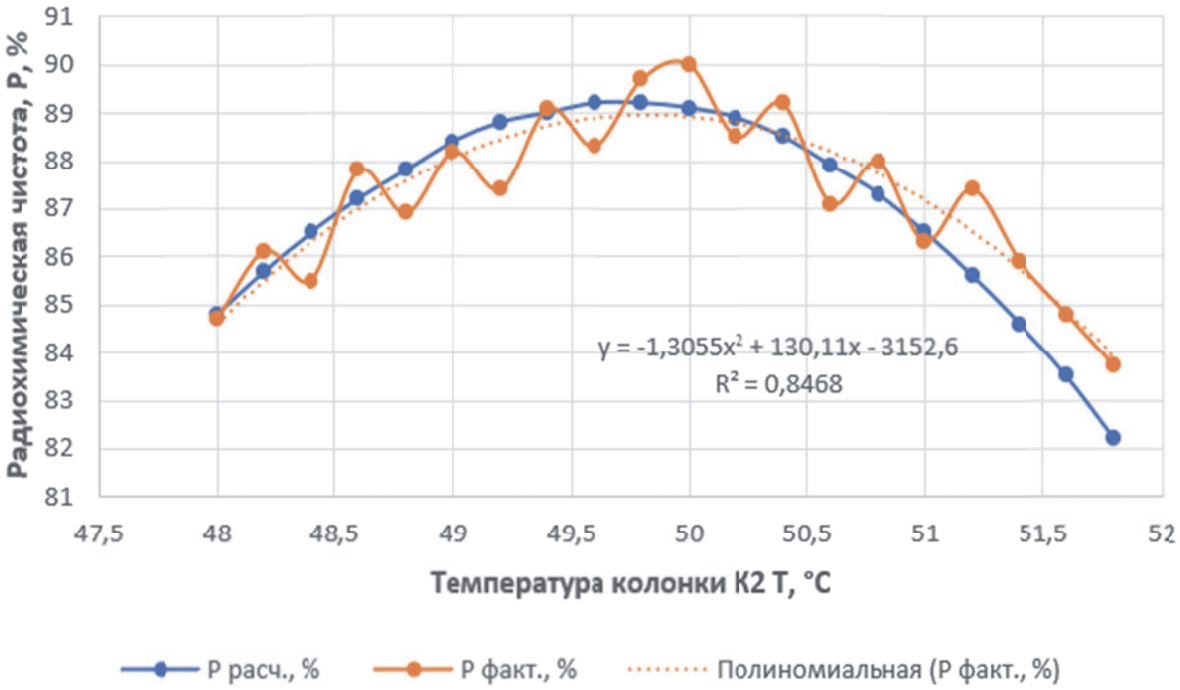

Рис. 6. Зависимость радиохимической чистоты продукта от температуры колонки К2: сравнение экспериментальных данных и аппроксимации по уравнению

Важно отметить, что наряду с температурой на эффективность разделения влияют и другие параметры (скорость потока, концентрация реагентов, соотношение изотопов перед разделением), которые в рамках данной работы фиксировались на номинальных значениях и рассматривались как константы.

R^2 рассчитывался как:

$$R^2 = 1 - \frac{\sum_{i=1}^{n}(P_i - \hat{P}_i)^2}{\sum_{i=1}^{n}(P_i - \bar{P})^2}\ , \tag{12}$$

где P_i – фактические значения чистоты продукта, $\hat{P}_i$ – прогнозные значения по модели, $\bar{P}$ – среднее значение чистоты по выборке, n=20 – число наблюдений.

Проверка значимости коэффициентов регрессии выполнена с использованием t-критерия Стьюдента:

$$t_н = \frac{b}{m_b}, m_b = \sqrt{\frac{\sum(y - \hat{y})^2}{(n-2)\sum(x - \bar{x})^2}}\ , \tag{13}$$

Полученные значения t_0 = -9,31, t_1 =9,59, t_2 = -9,60, коэффициент регрессии статистически значим, что подтверждает нелинейное влияние температуры на чистоту продукта [4].

Из уравнения (11) аналитически вычисляется оптимальная температура колонки *К2*, соответствующая максимуму функции *P(T)*:

$$T = -\frac{\beta_1}{(2\beta_2)} = \frac{130{,}11}{\left(2 \cdot (-1{,}306)\right)} = 50{,}0°C\ . \tag{14}$$

Полученное значение T = 50,0 °С хорошо согласуется с номинальным значением hasTemperatureValue = 50,0 °С, зафиксированным в онтологическом экземпляре Column_K2, что подтверждает адекватность регрессионной модели и корректность выбора уставки.

Разработанная модель интегрируется в систему автоматического управления колонкой 2 следующим образом. Каждые 15 минут контроллер считывает текущую температуру Т с датчика низа колонки и вычисляет прогнозируемую чистоту по уравнению (11). Результат передаётся в онтологическую модель процесса, реализованную в формате OWL; SPARQL-запрос сравнивает $P_{расч}$ с пороговыми значениями и классифицирует режим одним из трёх состояний:

норма (P ⩾ 87,0%): штатный режим, без вмешательства; (87% – это внутренний порог системы управления, введённый для обеспечения запаса по качеству).

предупреждение (85,0% ⩽ P <87,0%): оповещение оператора;

критично (P <85,0%, T∈ [48, 52] °C.): немедленное оповещение, автоматическая корректировка уставки регулятора температуры на $-\Delta T$, фиксация инцидента.

Данная граница формализована в онтологической модели как аксиома вида:

$$Critical = (P < 85{,}0\,\%) \vee (T < 48{,}0\,°C) \vee (T > 52{,}0\,°C)\,, \qquad (15)$$

где $v_{пот}$ = 85 % – нижняя граница допустимой радионуклидной чистоты согласно ТЗ; v_{min} = 48,0 °C и v_{max} = 52,0 °C – границы рабочего температурного диапазона, вычисленные регрессионной моделью и утверждённые в качестве оперативных установок системы управления.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение онтологического подхода к управлению качеством производства изотопа медицинского назначения лютеций-177 на основе хроматографического разделения изотопов лютеций-177 и иттербий-177 позволяет интеллектуализировать систему управления технологическим процессом, сократить время подготовки производства, повысить воспроизводимость технологических циклов и обеспечить соответствие требованиям надлежащей производственной практики. Внедрение онтологического контроля позволяет документально подтверждать, что процесс разделения протекал в рамках валидированных параметров. Внедрение разработанной СМК сокращает время подготовки и обеспечивает соответствие требованиям Приложения 12 GMP по использованию ионизирующего излучения в производстве лекарственных препаратов, включая валидацию процесса, дозиметрический контроль, документирование всех параметров радиационного воздействия. Важным преимуществом предложенного решения является минимизация человеческого фактора на критических этапах разделения, что позволяет существенно уменьшить вероятность ошибки, сделанной человеком при выборе параметров или последовательности операций благодаря формализованным правилам вывода и системе поддержки принятия решений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Dash A., Pillai M. R. A., Knapp F. F.,* Jr. Production of 177Lu for Targeted Radionuclide Therapy: Available Options // Nuclear Medicine and Molecular Imaging. — 2015. — Vol. 49, No. 2. – P. 85-107. – DOI: 10.1007/s13139-014-0315-z.
2. *Pillai M. R. A., Dash A., Knapp F. F.,* Jr. Indirect Production of No Carrier Added (NCA) ^{177}Lu from Irradiation of Enriched 176Yb: Options for Ytterbium/Lutetium Separation // Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry. – 2015. – Vol. 305, No. 2. – P. 429-439. – DOI: 10.2174/1874471008666150312161942.
3. *Белякова, В. А.* Онтологический инжиниринг в управлении ресурсом оборудования наукоемкого производства / В. А. Белякова, О. В. Логиновский, А. А. Шинкарев // Вестник ЮУрГУ. Серия «Компьютерные технологии, управление, радиоэлектроника». – 2025. – Т. 25, № 3. – С. 26–41. – DOI: 10.14529/ctcr250303.
4. *Кацко, И. А.* Статистические методы обработки данных: практикум / И. А. Кацко, А. М. Ляховецкий, К. Н. Горпинченко и др. [под ред. И. А. Кацко]. – Краснодар: КубГАУ, 2017. – 89 с.
5. *Кузнецов, Р. А.* Производство лютеция-177: технологические аспекты / Р. А. Кузнецов, К. С. Бобровская, В. В. Светухин, А. Н. Фомин, А. В. Жуков // Радиохимия. – 2019. – Т. 61, № 4. – С. 273–285. – DOI 10.1134/S0033831119040014.
6. *Ларин С. Н.* Онтологический подход к представлению знаний в системах технологической подготовки наукоемких производств: монография / С. Н. Ларин. – Ульяновск: УлГУ, 2021. – 260 с. – ISBN 978-5-88866-839-9.
7. *Новиков, С.Г.* Разработка технологии производства трихлорида лютеция-177: инженерные аспекты / С.Г. Новиков, А.В. Беринцев, А.С. Алексеев, В.В. Светухин, А.В. Жуков, А.Н. Фомин, Р.А. Кузнецов, В.Г. Городецкий, П.В. Карболин, М.А. Предеина, С.А. Ившин, К.И. Ильин, Д.В. Марков // Современные наукоемкие технологии. – 2018. – № 9. – С. 81–87.

DEVELOPMENT OF A QUALITY MANAGEMENT SYSTEM FOR THE RADIOPHARMACEUTICAL PRODUCTION PROCESS BASED ON AN ONTOLOGICAL APPROACH

© 2026 S.N. Larin, E.D. Chervov, E.A. Beloborodov

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

This article addresses the problem of developing a Quality Management System (QMS) for the radiopharmaceutical production process, using a hardware and software complex for chromatographic separation of lutetium-177 and ytterbium isotopes as a case study. The relevance of this work is driven by the rapid growth of the nuclear medicine market and the need for regular, large-scale production of 177Lu for therapeutic purposes. The architecture of the existing automated process control system for separation, integrated into the QMS, is described, including cold and hot modules, a system of sensors, and actuators. The application of an ontological approach to representing knowledge about the technological process is proposed to intellectualize the operator›s decision support system. A conceptual ontology model for the «Chromatographic Isotope Separation» domain has been developed, comprising classes of equipment, reagents, process steps, and control parameters. It is demonstrated that the ontological approach will reduce production preparation time, improve the reproducibility of technological cycles, and ensure compliance with Good Manufacturing Practice (GMP) requirements. A polynomial regression model describing the dependence of the product›s radiochemical purity on the K2 column temperature is proposed and integrated into the ontological process model as a formalized axiom.

Keywords: lutetium-177, ytterbium, chromatographic separation, quality management system, ontology, radiopharmaceuticals, nuclear medicine.

DOI: 10.37313/1990-5378-2026-28-5-220-229
EDN: TQPSSH

REFERENCES

1. *Dash A., Pillai M. R. A., Knapp F. F.,* Jr. Production of 177Lu for Targeted Radionuclide Therapy: Available Options // Nuclear Medicine and Molecular Imaging. — 2015. — Vol. 49, No. 2. – P. 85-107. – DOI: 10.1007/s13139-014-0315-z.
2. *Pillai M. R. A., Dash A., Knapp F. F.,* Jr. Indirect Production of No Carrier Added (NCA) ^{177}Lu from Irradiation of Enriched 176Yb: Options for Ytterbium/Lutetium Separation // Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry. – 2015. – Vol. 305, No. 2. – P. 429-439. – DOI: 10.2174/1874471008666150312161942.
3. *Belyakova, V. A.* Ontologicheskij inzhiniring v upravlenii resursom oborudovaniya naukoemkogo proizvodstva / V. A. Belyakova, O. V. Loginovskij, A. A. Shinkarev // Vestnik YuUrGU. Seriya «Komp'yuternye tekhnologii, upravlenie, radioelektronika». – 2025. – T. 25, № 3. – S. 26–41. – DOI: 10.14529/ctcr250303.
4. *Kacko, I. A.* Statisticheskie metody obrabotki dannyh: praktikum / I. A. Kacko, A. M. Lyahoveckij, K. N. Gorpinchenko i dr. [pod red. I. A. Kacko]. – Krasnodar: KubGAU, 2017. – 89 s.
5. *Kuznecov, R. A.* Proizvodstvo lyuteciya-177: tekhnologicheskie aspekty / R. A. Kuznecov, K. S. Bobrovskaya, V. V. Svetuhin, A. N. Fomin, A. V. Zhukov // Radiohimiya. – 2019. – T. 61, № 4. – S. 273–285. – DOI 10.1134/S0033831119040014.
6. *Larin S. N.* Ontologicheskij podhod k predstavleniyu znanij v sistemah tekhnologicheskoj podgotovki naukoemkih proizvodstv: monografiya / S. N. Larin. – Ul›yanovsk: UlGU, 2021. – 260 s. – ISBN 978-5-88866-839-9.
7. *Novikov, S.G.* Razrabotka tekhnologii proizvodstva trihlorida lyuteciya-177: inzhenernye aspekty / S.G. Novikov, A.V. Berincev, A.S. Alekseev, V.V. Svetuhin, A.V. Zhukov, A.N. Fomin, R.A. Kuznecov, V.G. Gorodeckij, P.V. Karbolin, M.A. Predeina, S.A. Ivshin, K.I. Il›in, D.V. Markov // Sovremennye naukoemkie tekhnologii. – 2018. – № 9. – S. 81–87.

Sergey Larin, Candidate of Technical Sciences. E-mail: larinmars@rambler.ru
Evgeny Chervov, Postgraduate Student. E-mail: zhenya_chervov@mail.ru
Evgeny Beloborodov, Researcher at the Laboratory for the Development of Peptide Drugs and Vaccines, S.P. Kapitsa Research Technological Institute. E-mail: beloborodov.evgeniy.a@gmail.com