



А.А. Смагин, А.А. Булаев, Р.Г. Бильданов, В.П. Смолеха

МОДЕЛЬ ТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ИЗГОТОВЛЕНИЯ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

(Ульяновский государственный университет)

Технологии ядерной медицины, использующие медицинские изотопы для диагностики и терапии, в последние годы активно развиваются и внедряются в практику, и предполагают применение радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП), содержащих открытые радионуклидные источники, и молекулярные векторы, которые адресно доставляют радионуклиды до опухолевых тканей.

Особенности РФЛП обуславливают специфику и сложность их производства, которую приходится осваивать предприятиям, занимающимся производством РФЛП. Ставится задача обеспечения качества производимой продукции.

Предлагается проводить решение этой задачи путем создания вероятностной модели технологического процесса (ТП) изготовления РФЛП, позволяющей осуществлять анализ его поведения и описывать с необходимой точностью процессы, происходящие в нем. ТП рассматривается в виде черного ящика с наблюдаемыми и скрытыми переменными, предполагается, что между ними имеется зависимость, однако ее вид не детерминирован, то есть отсутствует взаимосвязь между ними, и имеется неопределенность, которая анализируется за счет введения совместного распределения вероятностей на все переменные, наблюдаемые и скрытые.

Использование вероятностного подхода позволяет построить модели и проводить моделирование таким образом, что эти неопределенности можно рассматривать путем введения совместного распределения вероятностей на все наблюдаемые и скрытые переменные. Это позволяет моделировать реальный ТП с точки зрения исследования критических ситуаций, в которых он может находиться в результате сбоя или отказа исполняемых операций из-за воздействия скрытых и отрицательно влияющих факторов.

В основу получения начального совместного распределения вероятностей целесообразно положить множество апостериорных вероятностей, полученных в результате статистического анализа многочисленных проведений ТП в реальных условиях.

Модель ТП в виде марковского процесса представляется ориентированным графом, в котором вершины отображают состояния операций и связаны между собой переходами из i -го состояния в j -е состояние), количество вершин совпадает с числом операций, а сами переходы определены структурой ТП и производственными условиями его осуществления. В графе введены возвратные обратные переходы, по которым процесс может вернуться на одно из предыдущих состояний в случае, когда происходит сбой выполнения операции, отказ используемого оборудования или некорректные действия операторов,



выполняющих операции вручную. Переходы осуществляются по результатам выполнения текущей операции, и условие перехода представляет собой значение вероятности, которое получается либо при моделировании на стадии предварительной подготовки производства, либо при принятии решения в ходе реального исполнения ТП.

Выраженные в разных единицах измерения значения показателей качества РФЛП невозможно свести в общий комплексный показатель без трансформации их к общей шкале измерения. Наиболее применимой является безразмерная шкала. Для получения комплексной оценки качества применяются разные средневзвешенные зависимости аддитивного и мультипликативного типа.

Модель комплексного показателя должна отображать структуру свойств ТП, которые учитываются для характеристики качества составляющих его компонентов. Так, в общем виде для одноуровневой иерархической структуры системы показателей качества аддитивная математическая модель комплексного показателя имеет вид:

$$K_o = \sum_{i=1}^n m_i \times K_i, \quad (1)$$

где n – количество единичных показателей качества; m_i – коэффициент весомости i -го показателя; K_i – оценка i -го показателя качества.

Для ТП производства РФЛП основным показателем качества является корректность выполнения каждой операции, который определяется аддитивной зависимостью отдельных показателей по каждому шагу ТП.

Единичные оценки выполнения операций, составляющие комплексную оценку качества ТП, характеризуют разные стороны качества изготавливаемого РФЛП.

В этом случае низкая оценка одиночного показателя свидетельствует о некотором сохранении качества ТП, а высокая – о возможности появления риска сбоя на следующих по порядку операциях. Часто бывает трудно обосновать целесообразность применения при оценке качества тех или иных средних взвешенных показателей. В квалиметрии используется наиболее распространенный способ объединения совокупности показателей – аддитивный.

Сбой или отказ при выполнении технологической операции является главным событием, которое приводит к дополнительным затратам на восстановление ТП и связано с возможным невыполнением требований по принципу «точь-в-точь» как по времени ожидания пациентом приема изготавливаемого лекарственного препарата в назначенный срок, так и расходом их компонентов, которые являются дорогостоящими и для которых требуется сторонняя импортная поставка.

Предлагается проводить оценку по значениям отклонений вероятностей корректности выполнения каждой отдельной операции, а также по влиянию воздействия результатов предыдущих операций на текущие и учету внешних и внутренних влияющих факторов. Исходное состояние ТП описывается как начальное распределение вероятностей соответствующему штатному режиму ТП.



Отсюда необходимо иметь такой признак выявления возможных исходов выполнения операций, чтобы контроль за состоянием выполнения ТП отвечал бы следующим основным требованиям:

- информативности события, под которым понимается возможность прогностики сбоев на предварительном этапе подготовки производства;
- указанию вероятности сбоев и их номера операций в разных режимах моделирования ТП;
- указанию на перечень всех рискованных причинных операций;
- применимости к любым операциям независимо от их сложности и содержания;
- чувствительности к влияниям отрицательных факторов на ход выполнения ТП.

В начале хода ТП вероятности сбоя по каждой операции известны, исходя из предварительного анализа статистики множества его исполнения, и соответствуют их начальному распределению по всем шагам ТП. В составе операций ТП имеются операции, которые относятся к рискованным в ТП, результаты их выполнения приводят к тому, что они могут ухудшать корректность выполнения последующих операций. В результате их появления вероятности сбоя в связанной цепочке начинают пошагово изменяться, причем в сторону увеличения их значений, и это приводит к тому, что в одной из них вероятность достигает наибольшего значения от заданного, превышает допустимый установленный предел и возникает сбой.

Такая ситуация при моделировании интерпретируется как введение дополнительной добавки - некоторой величины вероятности в один из шагов (операции), то есть изменение ее первоначального значения.

Распространение передачи дополнительной добавки по цепочке операций (по заранее установленным значениям вероятности), величина которой пропорциональна величине отрицательно влияющих факторов, позволяет установить местоположение операции и саму операцию, при исполнении которой вероятность сбоя достигает максимума.

Отсюда в качестве индикатора предсказания и поиска сбойной операции может служить величина вероятностной добавки к вероятностям начального распределения вероятностей по множеству операций ТП.

Обозначим ее как G и назовем ее аддитивным вероятностным коэффициентом (АВК). Тогда его значение для i -ой операции будет иметь вид:

$$G_i = 1 - P_{ucxi}, \quad (2)$$

где единица означает событие сбоя в i -ой операции, и его вероятность есть сумма значения вероятности P_{ucxi} при начальном ее распределении и необходимое значение добавки для образования этого сбоя, то есть дополнение до 1.

Максимальное значение АВК равно единице в случае, когда событие сбоя невозможно или совсем маловероятно. Минимальное значение равно нулю, когда имеется высокая исходная вероятность сбоя, то есть событие может происходить очень часто (ненадежность этой операции очень высока).

Среднее значение АВК вычисляется, как математическое ожидание:



$$G_{\text{ср}} = \sum_i^n g_i * p_i, \quad (3)$$

где g_i – АВК для i -ой операции, n -число операций. Отсюда можно получить комплексный аддитивный показатель качества ТП как:

$$Q = \sum_i^n G_{\text{ср}}. \quad (4)$$

По его значениям, найденным по результатам моделирования штатных и нештатных режимов функционирования ТП, можно путем сравнительного анализа установить косвенные оценки корректности выполняемого ТП, а по их отклонениям судить о качестве РФЛП в реальных условиях.

Важными преимуществами такого расчета индикатора являются простота и быстрота расчета при наличии значений усредненных вероятностей сбоя каждой операции, полученных на основе статистики исполнения ТП.

Поэтому изменение любого показателя качества выполнения операций при большом числе единичных показателей не оказывает существенного влияния на его комплексную оценку. Это может привести к тому, что при выходе значения какого-либо единичного показателя за предельно допустимое значение комплексная оценка качества останется высокой за счет остальных показателей. При моделировании, изменяя добавку вероятности, можно отслеживать поведение ТП в разных режимах, анализируя его свойства. Для построения зависимости этих величин необходимо чтобы зависимые и независимые переменные были заданы совместным распределением вероятностей. В качестве исходной зависимости было использовано математическое ожидание случайной величины y зависимой переменной при условии, что величина независимой переменной приняла определенное значение. Тогда такая функция будет искомой зависимостью между зависимой и независимой переменной, и уравнение $y = f(x)$ является уравнением регрессии y на x .

На практике точный вид уравнение приобретает в результате исследования и анализа данных, полученных при наблюдениях за ходом исполнения ТП изготовления РФЛП.

Для этого предлагается для множества операций ТП строить на графике зависимостей вероятностей возникновения сбоев соответствующие точки y , затем по имеющимся отсчетам вероятностей проводить аппроксимацию или интерполяцию, что будет являться аналогом условного математического ожидания по входу x . Здесь важное значение принимают количество операций и значений их вероятностей, по которым производится приближение, а также достоверность получаемых статистических данных.

Для построения модели необходима достоверная или близкая к достоверной информация о поведенческих свойствах ТП во время реальных испытаний. Такой информацией являются статистические данные о результатах функционирования ТП в реальных условиях на протяжении достаточно длительного времени - количества запусков и проведения статистического анализа (больше 50). Такие данные представляются графиком апостериорных вероятностей выполнения по каждой операции ТП, на основе которого можно определить собы-



тия сбоя, их местоположение в цепочке, частоту и другую необходимую статистику.

Таким образом, возникает задача восстановления регрессии и ее решения, для которой определяется набор переменных (параметров ТП), рассматриваемых как исходные данные (вектор наблюдаемых переменных), а по вектору признаков значений вероятностей имеется возможность получения точечной оценки попадания значения регрессии в доверительный интервал или в априорное распределение вероятностей на множестве скрытых переменных.

Подбор математической модели аналитической зависимости вероятностей сбоя от позиции операции сбоя регрессионного типа осуществляется с помощью многочлена:

$$P(x) = a_0 + a_1x + a_2x^2 \dots + a_nx^n, \quad (5)$$

в котором левая часть означает распределение вероятностей возникновения сбоев по всем операциям ТП, а коэффициенты многочлена выбирают таким образом, чтобы его график как можно ближе прилегал к опытным статистическим данным. Для адекватности используется мера отклонения графика от имеющихся значений как сумма квадратов отклонений в точках с соответствующим шагом операций на оси X. Определение коэффициентов уравнения регрессии является по сути дела идентификацией ТП, функционирование которого описывает полученное уравнение. Подбор полинома по точкам разбиения ОХ – шагом, соответствующим операциям ТП и значениям в точках разбиения и апостериорных вероятностей возникновения в них сбоев, осуществлялось с помощью стандартных процедур, в которых проводились расчеты параметров уравнения регрессии, такие как среднее квадратическое отклонение, коэффициенты детерминации, средняя ошибка аппроксимации (в процентах).

В качестве вариации аппроксимаций оценивались квадратичные, кубические представления искомой табличной зависимости, полином пятой, шестой степени. Проведенные исследования показали, что наиболее близкой аппроксимацией является полином 6-й степени вида:

$$P(x) = -0,0000000032x^6 + 0,00000048x^5 - 0,000028x^4 + 0,0008x^3 - 0,0113x^2 + 0,066x, \quad (6)$$

для которого коэффициент корреляции равен -0,53, коэффициент детерминации составляет 0,28, средняя ошибка аппроксимации равна 13,3% и P(x) является описанием начального распределения вероятностей сбоя по всем операциям ТП.

Эти значения полностью удовлетворяют условиям интерполяции, присутствию сбойного события в области существования полинома, условиям аппроксимации и при попадании в вычисленный доверительный интервал, и выражение может быть принято за описание вероятностно-стохастической модели функционирования ТП изготовления РФЛП.

Построенная регрессия позволит проводить имитационное моделирование ТП с целью определения режимов его функционирования, позволяющих обеспечить качество производимого РФЛП в полном соответствии с технологией его изготовления, на предварительном этапе прогнозирования сбоев и восстанов-



ления ТП, снизить время и компонентные затраты, а также использовать ее в реальном времени для оперативного контроля и вмешательства в его процесс для принятия обоснованных решений.

Литература

1. Смагин А.А., Ларин С.Н., Бильданов Р.Г., Булаев А.А. Проектирование средства проверки выполнения этапов производства радиофармпрепаратов // В сборнике: Перспективные информационные технологии (ПИТ 2021). Труды Международной научно-технической конференции. под ред. С.А. Прохорова. Самара, 2021. С. 113-117.
2. Смагин А.А., Ларин С.Н., Липатова С.В., Булаев А.А. Концепция архитектуры онтологической платформы поддержки технологического процесса подготовки производства // В сборнике: Перспективные информационные технологии (ПИТ 2021). Труды Международной научно-технической конференции. под ред. С.А. Прохорова. Самара, 2021. С. 110-113.
3. Бильданов Р.Г., Бильданов Р.Г., Ларин С.Н. Трехкомпонентная модель организации планирования электрохимического производства // Символ науки: международный научный журнал. 2022. № 2-2. С. 13-16.
4. Бильданов Р.Г., Бильданов Р.Г., Ларин С.Н. Оценка экономических потерь при неблагоприятных сценариях выполнения технологического процесса производства радиофармацевтических лекарственных препаратов // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2021. Т. 23. № 6 (104). С. 72-77.
5. Бильданов Р.Г. Параметрическая модель технологического процесса производства радиофармацевтических лекарственных препаратов // Атомная энергия. 2021. Т. 131. № 2. С. 93-96.

А.А. Столбова, Е.И. Епишина

АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНЫХ АВТОМАТИЗИРОВАННЫХ СИСТЕМ АНАЛИЗА МЕДИЦИНСКИХ ИЗОБРАЖЕНИЙ

(Самарский университет)

Современные интеллектуальные автоматизированные системы анализа медицинских изображений предназначены для облегчения работы врача и ускорения исследований на предмет наличия того или иного заболевания. В данной работе проведен аналитический обзор автоматизированных систем, используемых в России для анализа медицинских изображений: Enlitic, Цельс, Unim, Mango, Bay Labs. Все перечисленные системы, так или иначе, базируются на методах искусственного интеллекта. Цель обзора – выявление потребностей рынка, обусловленных отсутствием в системах функционала, соответствующего ожиданиям пользователей.