то же время польза в том случае, если мы вообще не выделим средства на выполнение заявки, будет равна 0.

1. Копанева, А.А. Математические методы в экономике [Текст]: учебно-методическое пособие для студентов экономических специальностей / А.А. Копанева, А.В. Овсянникова, И.Ф. Авдеев. – М.: МГУТУ, 2009 – 60 с.
2. Беллман, Р. Динамическое программирование [Текст] / Р. Беллман. – М.: Изд-во иностр. лит., 1960. – 400 с.
3. Беллман, Р. Прикладные задачи динамического программирования [Текст] / Р. Беллман, С. Дрейфус. – М.: Наука, 1965. – 240 с.

Корнюшко В.Ф., Николаева О.М., Биглов Р.Р., Колыбанов К.Ю., Филоретова О.А.
Алгоритмическое и информационное обеспечение разработки готовых
лекарственных форм (ГЛФ) лекарственных средств в твердой форме

МИРЭА – Российский технологический университет
(Россия, Москва)

doi: 10.18411/lj-02-2021-08

idsp: ljjournal-02-2021-08

Аннотация

В статье рассмотрена проблема создания алгоритмического и информационного обеспечения для фармацевтической разработки готовых лекарственных форм (ГЛФ) лекарственных средств в твердой форме. Для системной реализации алгоритмов управления разработкой ГЛФ на основе принципа QbD (Quality-by-Design - качество, запланированное при разработке) [1] предложено применить методологию системного проектирования на базе принципа(диаграммы) Демминга [2]. Рассмотрено построение и применение для выбора вспомогательных веществ предикатной имитационной модели и приведена блок-схема алгоритма ее реализации. Приведена модель “Сущность-Связь” базы данных вспомогательных веществ. Приведены алгоритмы моделирования и оптимизации выбора технологической платформы для фармацевтической разработки ГЛФ лекарственных средств в твердой форме. Приведена блок-схема разработанного алгоритма реализации процесса моделирования и оптимизации на основе многооткликовых регрессионных моделей и онлайн алгоритма оптимизации Хука-Дживса. Проведено тестирование разработанного алгоритмического и программного обеспечения на примере разработки лекарственного средства димедрол.

Ключевые слова: фармацевтическая разработка, готовая лекарственная форма, принцип QbD, диаграмма Демминга, вспомогательные вещества, предикатная модель, модель Сущность-Связь, многооткликовые регрессионные модели, онлайн алгоритм оптимизации, лекарственное средство димедрол

Abstract

The article discusses the problem of creating an algorithmic and informational support for the pharmaceutical development of ready-made medicines (GLF) medicines in solid form. For the system implementation of the algorithms for the development of GLF on the basis of the principle of QbD (quality-by-design - quality planned during development) it is proposed to apply the methodology of system design based on the principle (diagrams) of Demming. The algorithms for modeling and optimizing the selection of the technology platform for the pharmaceutical development of GLF medicines in solid form are given. The block scheme of the developed algorithm of the simulation and optimization process based on multi-tissue regression models and the online algorithm of optimization of Huka-Jeeves is presented. Testing of the developed algorithmic and software on the example of the development of the drug diphenhydramine.

Keywords: pharmaceutical development, ready-made drug form, principle of QbD, Deming diagram, ancillary substances, predicate model, Essence-Link model, multi-cell regression models, online optimization algorithm, diphenhydramine drug

Введение

Проблема разработки лекарственных средств, которая раньше волновала в основном фармацевтические фирмы, сейчас вышла на высший международный политический уровень. После разработки и появления на рынке ряда вакцин от COVID-19, начались сражения за рынки их распространения. 1-ой вакциной разработанной и сертифицированной в мире была вакцина Спутник V, разработанная в Научном центре Микробиологии и эпидемиологии имени Гамалеи. Однако всемерному распространению этой вакцины формально препятствует разность в правилах сертификации лекарственных средств у нас в стране и за рубежом. На Рис.1 представлены основные этапы выполнения разработки и производства лекарственных средств в нормальном режиме, при этом полный цикл от начала разработки до широкомасштабного выпуска нового лекарственного средства составляет 12-15 лет. В условиях всемирной пандемии разработка вакцины и лекарственных препаратов для лечения от COVID-19 велась в так называемом “военном режиме”, когда сроки выполнения этапов, особенно время клинических испытаний, были значительно сокращены.

Рисунок 1. Этапы фармацевтической разработки лекарственных средств

В России при этом допустима регистрация лекарственного средства после окончания 2-ой и частичного прохождения 3-ей фазы клинических исследований, тогда как в большинстве других стран, только после полномасштабных исследований на 3-ей фазе, т.е. испытаниях на 30-40 тыс. человек.

Отметим, что в принципе процесс разработки и производства лекарственных средств достаточно жестко формализован и почти все этапы жизненного цикла получения лекарственных средств подлежат международной сертификации и стандартизации, как-то:

GLP (GoodLaboratoryPractice) - надлежащая лабораторная практика (этап доклинических испытаний);

GCP (GoodClinicalPractice) - надлежащая клиническая практика (этап клинических испытаний);

GMP (GoodManufacturingPractice) - надлежащая производственная практика (этап производства ЛС);

GSP (GoodStoragePractice) – надлежащая практика хранения (этап хранения ЛС);

GDP (GoodDistribution) – надлежащая дистрибьютерская практика [3].

По существу, не имеет до сих пор надлежащей международной стандартизации лишь этап фармацевтической разработки. Однако эта проблема будет в ближайшее

время по-видимому решена на основе разработки и применения в последние годы методологии QbD (Quality-by-Design - методологии QbD (Quality-by-Design - качество, запланированное при разработке) [1], которая позволяет добиваться повышения качества самой разработки, обеспечивая создание препарата с заданной эффективностью и с минимальным риском при снижении общих сроков. Важно отметить, что подход QbD должен обеспечить на основе некоторого целевого показателя качества разработку стратегии управления всего этапа выполнения фармацевтической разработки и контроля жизненного цикла препарата, а также определить пространство проектных параметров.

Основная часть.

Этап фармацевтической разработки включает 2 подэтапа - синтез активной фармацевтической субстанции (АФС) и формирование готовой лекарственной формы (ГЛФ) [4]. Целью синтеза является получение основного лидерного вещества, а при разработке готовой формы с помощью вспомогательных веществ формируется прототип тех таблеток (при разработке твердых форм лекарственных соединений), которые годны для употребления (Рис.2).

Рисунок 2. Диаграмма информационной модели в нотации IDEF0 этапа фармацевтической разработки ЛС в твердой форме

Технология фармацевтической разработки ЛС в твердой форме состоит из следующих переделов: следует отметить, что два подэтапа фармацевтической разработки весьма автономны, разрабатываются обычно в разных центрах и лабораториях, разными коллективами исследователей. Более того зачастую разработчики ГЛФ используют АФИ разных производителей. Проблемы алгоритмической и информационной поддержки разработки синтеза АФС рассмотрены нами ранее в ряде публикаций [5] поэтому ниже будут рассмотрены алгоритмы управления и информационная поддержка только подэтапа разработки ГЛФ. Технология получения ГЛФ включает ряд переделов:

- подготовка производства (куда входят специальная подготовка помещений, воды, воздуха, оборудования);
- подготовка лекарственных и вспомогательных веществ;
- получение массы для таблетирования;
- таблетирование (прессование)
- фасовка таблеток и упаковка.

Отметим, что на этапе разработки ГЛФ решаются такие важнейшие задачи, как выбор вспомогательных веществ и выбор технологической платформы, куда в свою очередь входит выбор технологии, оборудования и схем контроля и управления и контрольно-измерительной аппаратуры.

Одной из важнейших задач, решаемых на данном этапе, является выбор активных и вспомогательных веществ [6]. Если лечебные (лидерные) вещества несут основную лечебную функцию в лекарственных средствах, то вспомогательные вещества служат для придания разрабатываемым твердым ЛС определенных свойств и подбираются исследователем. Вспомогательные вещества играют огромную роль в фармакологии использования лекарственного средства. Так, они способны усиливать

или ослаблять фармакологическую активность ЛС, влиять на стабильность в процессе изготовления и хранения ЛС, изменять скорость наступления лекарственного эффекта. Они должны быть биологически нейтральны, не вызывать аллергических реакций, способствовать быстрому усвоению ЛС организмом и т.д.

Для системной реализации алгоритмов управления разработкой ГЛФ на основе принципа QbD предложено применить методологию системного проектирования на базе принципа (диаграммы Демминга).

Циклический алгоритм Деминга применительно к решаемой проблеме включает следующие шаги:

- Plan (Планирование). Планирование работы (составление плана выбора нового вспомогательного вещества.
- Act (Управление). Управление выбором нового ВВ на основе критериально-экспертного подхода.
- Chek (Контроль). Контроль выполнения процесса получения ГЛФ для каждого вновь выбранного ВВ по заданным критериям.
- Do (Претворение в жизнь). На этом шаге окончательно производится выбор отобранного ВВ исследователями или экспертами.

Следует отметить, что циклов подготовки окончательного управленческого решения может быть несколько. На диаграмме это отражено в виде закручивающейся спирали, т.к. каждый новый найденный вариант решения улучшает предыдущий.

Каждый технологический передел в процессе получения ГЛФ в твердой форме, жестко контролируется с помощью химических, биологических и технологических методов контроля, числовые значения показателей при этом, жестко регламентированы Госфармакопеей XIV [7].

Рисунок 3. Применение Диаграммы Деминга для управления стратегией выбора вспомогательных веществ

Введем следующие обозначения:

k1, k2 - коэффициенты биологического контроля, который обозначим, как **kб**;

k3, k4, k5, k7 - коэффициенты технологического контроля, который обозначим, как **kт** ;

k6, k8 - коэффициенты химического контроля, который обозначим, как **kх**

Таблица 1

Критерии оценки технологических операций

№ позиции в технологической схеме	Технологические операции	Вид контроля, критерии	Инструкции, документы,
ВР.1	Подготовка производства	$k_1 = k_6$	Помещения класса D(ОСТ 42-540-98)
ВР.2	Подготовка ЛВ и ВВ	$k_2 = k_6$	
ТП.3	Получение массы и таблетирование	$k_3 = k_x$ $k_4 = k_T$	
ТП.4	Таблетирование и обеспыливание	$k_5 = k_T$ $k_6 = k_x$	ОСТ 64-07289
УМО.5	Фасовка таблеток, упаковка и маркировка	$k_7 = k_T$ $k_8 = k_x$	

Формализуем процесс реализации управления процессом фармацевтической разработки на основе заданной системы критериев.

Зададимся некоторой вспомогательной переменной q_i , которую определим следующим образом:

$$q_i = \begin{cases} 0, & \text{если } k_i \leq k_{\min} \text{ или } k_i \geq k_{\max} \\ 1, & \text{если } k_{\min} \leq k_i \leq k_{\max} \end{cases} \quad (1)$$

где k_i , $k_{\min}$, $k_{\max}$ - соответственно измеренное в ходе проведения технологической операции значение i -ой точки контроля из таблицы 1, а $k_{\min}$ и $k_{\max}$ соответственно минимальное и максимально возможные отклонения измеренных значений, определяемые на основе данных Фармакопеи. Для построения блок-схемы алгоритма управления предложено использовать предикатную модель. Для этого:

1) Построим предикатную модель (predictive model) на основе технологической схемы и коэффициентов контроля, представленных вспомогательной переменной q_i . Тогда модель, построенная на основе отношений конъюнкции, для значений коэффициентов контроля всех стадий технологического процесса, имеет вид:

$$G = q_1 \wedge q_2 \wedge \dots \wedge q_7 \wedge q_8 \quad (2)$$

т.е. критерий равен нулю, если хотя бы одно из соотношений (2) равно 0, а это достигается в случае, когда значение соответствующего коэффициента контроля выходит за пределы заданного интервала.

$$k_{\min} \leq k_i \leq k_{\max} \quad (3)$$

На Рис.4 приведен имитационный алгоритм, реализующий действия исследователя по управлению процессом выбора вспомогательных веществ из базы данных ВВ.

Сделаем некоторые замечания по предлагаемому алгоритму управления процессом выбора ВВ:

Идеология алгоритма состоит в том, что, выбрав некоторое ВВ, исследователь последовательно проходит технологические передельные получения ГЛФ. Однако этот процесс прерывается и исследование возвращается в начало алгоритма, к выбору нового ВВ, если хотя бы один из контрольных показателей выйдет за пределы, регламентированные Госфармакопеей XIV

Предложенный алгоритм имитирует схему выбора нужного ВВ из базы данных ВВ и может служить, как для процесса цифровизации проведения исследований, так и в качестве модели обучения при решении проблемы подбора ВВ магистрантами, аспирантами в учебном процессе;

Важно отметить, что при выборе нужного ВВ процесс на основе предложенного алгоритма повторяется многократно, до получения необходимого результата. Если же при проведении некоторого заданного цикла повторений (обычно <10), нужное ВВ так и не будет подобрано, то исследователю необходимо вернуться к началу процесса и взять другое активное вещество.

Т.к. разработанные лекарственные средства обычно проходят не только российскую, но и международную сертификацию, то от разработчиков требуется, как

можно более полная информация о химической и физической природе вспомогательных веществ и их композициях, т.к. это влияет на токсичность наполнителей и аллергические реакции, которые они могут вызвать. Поэтому в руководстве по вспомогательным веществам имеются данные о физических свойствах наполнителей.

Рисунок 4. Блок-схема алгоритма выбора вспомогательного вещества

Для многих веществ представлены электронные микрофотографии. Руководство содержит информацию из различных международных источников, в том числе лабораторные данные, полученные специально для создания базы данных, данные личного наблюдения и комментарии авторов монографий, членов комитета и редактора. Также имеется информация относительно безопасного использования и потенциальной токсичности материалов. Все монографии в Руководстве связаны и

индексированы таким образом, чтобы наполнители могли быть идентифицированы или по химическому, или по торговому названию. Чтобы помочь производителю расширить список возможных наполнителей для использования в новых лекарственных формах, поиск большинства монографий ведется по названию вещества [8].

Вместе с тем само построение баз данных вспомогательных веществ не регламентировано и во многом определяется задачами исследователей и их техническими возможностями. Но в самом общем виде основные модули, включаемые в такие базы представлены на Рис. 5 с помощью модели «Сущность-связь».

Рисунок 5. Модель «Сущность-связь»

Выше было отмечено, что на подъёмтапе фармацевтической разработки состава ГЛФ производится выбор технологической платформы, включая выбор оптимальной технологии, контрольно-измерительной аппаратуры, алгоритмов моделирования и оптимизации. Ключевым переделом в этой технологии является процесс прессования, схема которого зависит от выбора вспомогательного вещества. Обычно процесс прессования предусматривает наличие компьютерной системы управления, алгоритмы для которой разрабатываются исследователем.

Для моделирования процесса прессования применим регрессионный анализ и многооткликовые уравнения регрессии [9]. Общее уравнение решения задачи оптимизации имеет следующий вид:

$$G = b_1 * x_1 + b_2 * x_2 + \dots + b_m * x_m \rightarrow \text{optim} \quad (4)$$

где G – многокритериальный показатель качества полученной смеси, определяемый стандартом GMP, а $x_1, x_2, \dots, x_m$ – управляемые параметры процесса прессования (давление, время прессования), а также параметры смеси, зависящие от ее предварительной обработки и подбора соответствующего вспомогательного вещества.

Если представить контролируемые параметры таблеточной смеси, такие как размер частиц и степень их однородности, текучести смеси и т.д., определяемые на основе химического и технологического контроля, в виде ограничений, то задача оптимизации примет вид:

$$G = b_1 * x_1 + b_2 * x_2 + \dots + b_m * x_m \rightarrow \text{optim} \quad (5)$$

$$Y_i^k = Y_j(x_1, x_2, \dots, x_m) \leq \text{abs}(Y_{\text{доп}}^k),$$

где ограничения Y_i^k также находятся на основе многооткликовых регрессионных моделей по данным химического и технологического контроля и ограничены нормативными требованиями $Y_{\text{доп}}^k$.

В работе выбран двухступенчатый подход к решению задачи оптимизации с помощью математической модели: на первом – выполняется пошаговое движение к оптимуму, на втором – для найденного плана управляемых переменных выполняется проверка допустимых значений состава. Такой подход позволяет экономить время и ресурсы за счет отказа от таких планов, при которых возможно нарушение ограничений по составу. Для решения задачи оптимизации выбран один из методов

покоординатного движения. Используем для этого модифицированный метод Хука-Дживса.

Алгоритм оптимизации процесса прессования при разработке ГЛФ лекарственного вещества в твердой форме приведен на Рис. 6.

Замечания:

- 1) Предлагаемый алгоритм предполагает, что для каждого выбранного вспомогательного вещества производится адаптация математических моделей (3);
- 2) В случае, если не удастся найти решение системы (3) для выбранного вспомогательного вещества, то оно заменяется на другое из базы данных ВВ;
- 3) Окончательное решение о выборе подходящего вспомогательного вещества и настройке технологической платформы принимается группой экспертов, действующих на основании Приказа Министерства здравоохранения РФ от 24 августа 2017 г. N 558н «Об утверждении Правил проведения экспертизы лекарственных средств (биоаналогов), гомеопатических лекарственных препаратов, лекарственных растительных препаратов, комбинаций лекарственных препаратов».

Проверка разработанного информационного и алгоритмического обеспечения проводилась на разработке ГЛФ хорошо известного лекарственного средства димедрола [10].

Для разработки состава при получении АФИ димедрола на основе технического задания, подготовленного фармакологом и с помощью интеллектуальной системы управления разработки состава лекарственной формы, были подобраны вспомогательные вещества, а также выбрана технология прессования твердой лекарственной формы.

Рисунок 6. Блок-схема алгоритма оптимизации планирования исследований при непрерывном синтезе димедрола

Все составы, разработанные в процессе исследования приведены в таблице.

Таблица 2

Составы ГЛФ димедрола, разработанные с применением алгоритма (6)

Название вещества	1 состав	2 состав	3 состав	4 состав	5 состав
Димедрол	50	50	50	50	50
Лактоза	44	48	75	40	-
Тальк	0,5	-	-	-	-
Крахмал картофельный	25	10	-	-	25
Стеорат 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

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

Заключение:

1. В статье предложен системный подход к управлению научными исследованиями на этапе разработки ГЛФ лекарственных средств в твердой форме, в основе которого лежат методология QbD и диаграмма Деминга;

2. Для поиска вспомогательных веществ из базы разработаны предикативная имитационная модель и алгоритм управления на ее основе. Предложенный алгоритм может быть использован, как для помощи исследователю при проведении экспериментов, так и в учебном процессе в качестве интеллектуального тренажера;

3. Предложена методика выбора оптимальной технологии процесса прессования для новых ВВ, основанная на применении многооткликовых регрессионных моделей и алгоритма онлайн оптимизации Хука-Дживса;

4. Проведена апробация разработанного алгоритмического и информационного обеспечения на тестовом примере разработки известного лекарственного средства димедрола, полученные результаты получили положительную оценку экспертов.

1. Энде Д. Дж. Производство лекарственных средств. Химическая технология от R&D до производства: пер. с англ. СПб.: ЦОП «Профессия», 2015. 1280 с.
2. Деминг Э. Выход из кризиса: Новая парадигма управления людьми, системами и процессами. М.: Альпина Паблишер, 2012. - 419 с.
3. Быков В.А., Береговых В.В., Швеи В.И., Самылина И.А., Пятигорская Н.В., Мешковский А.П., Топников И.В. О специальности «Промышленная фармация» // Фармация. 2007. № 1. С. 45–47.
4. 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.
5. Корнюшко В. Ф., Николаева О.М., Богунова И.В., Кузнецов А.С., Па-нов 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.
6. V.N. Taptunov, E.V. Guseva, S.E. Batin, N.V. Menshutina, D.J. Zhukov, A.V. Matasov. Information intellectual system for conceptual design of technological schemes for solid dosage forms production.// 19th International Congress of Chemical and Process 33 Engineering (CHISA'2010). – Prague, Czech Republic, 2010 – P.132.
7. Об утверждении Правил организации производства и контроля каче-ства лекарственных средств: приказ Минпромторга России от 14.06.2013 N 916 (Зарегистрировано в Минюсте России 10.09.2013 N 29938).
8. Shutdown of European Pharmacopoeia 9th Edition: URL: //http://online6.edqm.eu/ep905
9. Hook R., Jeeves T. Direct Securch Solution of Numerical and Statistical Problems//Journal of the ACM.1961, Vol.8Iss 2, P 212-229/
10. Туешов В.И., Гладух Е.В., Ляпунова О.А., Сайко И.В., Сичкарь А.А., Рубан Е.А., Крутских Т.В. Промышленная технология лекарств. 2010. URL: //http://ztl.nuph.edu.ua/html/medication/index.html.