

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

**Клячкина Владимира Николаевича**

**на диссертационную работу Бильданова Радия Газембяковича  
«Средства имитационного моделирования для автоматизации и  
управления технологическими процессами производства  
радиофармацевтических лекарственных препаратов», представленную на  
соискание ученой степени кандидата технических наук по специальности  
2.3.3. Автоматизация и управление технологическими процессами и  
производствами**

### **Актуальность темы**

Технологии ядерной медицины, использующей медицинские изотопы для диагностики и терапии онкозаболеваний, предполагают применение радиофармацевтических лекарственных препаратов, содержащих открытые радионуклидные источники и молекулярные векторы, которые адресно доставляют радионуклиды до онкологических клеток.

Специфику производства этих препаратов определяет малый объем серии, многосменное и рутинное производство, выпуск к конкретному сроку и индивидуально для пациента, короткий жизненный цикл, их использование для пациента до завершения контроля качества, высокие требования к качеству препаратов (стерильность, химическая, радиохимическая и радионуклидная чистота и др.). Технологический процесс производства предполагает присутствие в нем случайностей и неопределенностей при возникновении сбоев и отказов, что может привести к некорректности выполнения операций и тем самым оказать негативное влияние на качество лекарственного препарата.

Учитывая быстрорастущую потребность в качественных препаратах, запросы центров ядерной медицины, а также недостаточную разработку темы, становится очевидной актуальность настоящей диссертационной работы, необходимость дальнейшего научно обоснованного сопровождения процессов производства радиофармацевтических лекарственных препаратов и создания средств, обеспечивающих их качество.

**Научная новизна работы** заключается в разработке теоретических основ исследования и управления процесса производства с использованием вероятностно-статистического моделирования режимов анализа появления сбойных ситуаций.

В диссертационной работе предложены подходы к моделированию процесса производства препаратов в ситуациях, близких к производственным условиям, разработана структурно-функциональная модель процесса и вероятностно-

статистическая модель поведенческих свойств процесса как вероятностного автомата, который включает в себя множество состояний, интерпретирующих технологические операции, множество входов и выходов на каждом шаге исполнения процесса, множество переходов по производственной цепочке операций, вероятностное распределение рисков по каждой операции.

Предложена онтология производства, которая позволила создать онтологические средства поддержки имитационного моделирования и управления производством, включающие в себя модели процесса и базу прецедентов, описание возможных ситуаций сбоя и отказов оборудования, причин их возникновения, особенностей среды производственного процесса, основных технологических требований к качеству.

Разработан комплекс программных средств – имитатора для моделирования режимов работы технологического процесса, анализа и обработки контролируемых параметров, рисков, для выявления наиболее уязвимых состояний, оценки качества препарата, процедур восстановления процесса в случае сбоев.

**Теоретическая значимость диссертационного исследования** состоит в разработке подхода и средств автоматизации контроля и управления технологическими процессами производства. Комплекс моделей технологического процесса и применение имитационного моделирования в условиях, отвечающих его протеканиям в реальных производственных средах, дает возможность изучения аналогичных процессов, отличающихся большой разнородностью выполняемых операций, человеко-машинным способом их проведения, использованием высокотехнологичного оборудования и ограниченностью сроков их исполнения, что позволяет на практике осуществлять предварительную диагностику рисков и идентификацию сбойных ситуаций, при воздействии отрицательно влияющих внутренних и внешних факторов.

**Практическая значимость результатов работы** заключается в получении новых теоретических и прикладных научных результатов, которые могут быть применимы в качестве знаний об особенностях технологических процессов производства радиофармацевтических лекарственных препаратов, а также для внедрения системы управления и менеджмента качества в центрах ядерной медицины.

Научные и прикладные результаты диссертационной работы используются в рамках производственных процессов радиофармацевтических предшественников в АО «ГНЦ НИИАР», а также в рамках производственных процессов радиофармацевтических лекарственных препаратов в отделении

производства радиофармпрепаратов ООО «Медицина и ядерные технологии», что позволило минимизировать экономические и репутационные потери для АО «ГНЦ НИИАР» и для ООО «МЯТ» при неблагоприятных сценариях производства.

### **Рекомендации по использованию полученных результатов**

Полученные в ходе моделирования результаты могут быть использованы на практике как исходные данные в реальных условиях производства; при проведении имитационного моделирования, для использования разработанных онтологических средств обеспечения подготовки и проведения моделирования производственных событий и возможностей принятия обоснованных решений в случае возникновения сбойных ситуаций.

### **Вопросы и замечания**

1. В диссертационной работе представлена разработка вероятностно-статистической модели процесса производства препаратов. Имеются ли оценки, позволяющие охарактеризовать степень соответствия прогнозирования данной модели реальности (точность прогнозов)?

2. В моделировании процесса производства использовано распределение Пуассона (см., например, рис. 8 автореферата). Возможно ли применение предложенной модели для интенсивных производств (с большим количеством операций в единицу времени, более 30) и переход от применения распределения Пуассона к нормальному распределению?

3. Из текста диссертации не ясно, применимы ли предложенный подход и основанная на нем программная подсистема для моделирования процессов разработки другой номенклатуры радиофармацевтических лекарственных препаратов?

4. На стр.77 диссертации приведена регрессия 6 порядка с коэффициентом детерминации 0,2800, а на стр.79 указано, что хорошими считаются модели с коэффициентом более 80 %. Значит модель получилась «нехорошая»?

5. В работе слишком много ненужных подробностей. В главе 1 подробно описана система качества в фармакологии, хотя в диссертации использована очень небольшая часть этой информации. В главе 3 с излишней детализацией описаны общеизвестные методы построения регрессий и доверительных интервалов. В приложении зачем-то дан полный листинг программы, хотя имело смысл показать лишь оригинальные блоки.

Сделанные замечания не оказывают влияния на общую положительную оценку работы, её основные выводы и положения, выносимые на защиту.

## Заключение

Диссертационная работа Бильданова Радия Газембяковича является законченной научно-квалификационной работой. Результаты, полученные диссертантом, имеют научную ценность и практическую значимость.

Тематика и содержание диссертации Бильданова Р.Г. соответствует паспорту научной специальности 2.3.3. Автоматизация и управление технологическими процессами и производствами.

Диссертационная работа Бильданова Радия Газембяковича «Средства имитационного моделирования для автоматизации и управления технологическими процессами производства радиофармацевтических лекарственных препаратов», представленная на соискание учёной степени кандидата технических наук, соответствует требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней в УрФУ, предъявляемых к кандидатским диссертациям, а её автор Бильданов Радий Газембякович заслуживает присуждения ученой степени кандидата технических наук по специальности 2.3.3. Автоматизация и управление технологическими процессами и производствами.

Доктор технических наук, профессор,  
профессор кафедры «Прикладная  
математика и информатика» ФГБОУ ВО  
«Ульяновский государственный  
технический университет»

Клячкин  
Владимир Николаевич

09.01.2024

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ульяновский государственный технический университет» (УлГТУ)

432027, Ульяновская обл., Ульяновск, ул. Северный Венец, 32.

Телефон +7 (8422) 43-06-43

Адрес электронной почты [rector@ulstu.ru](mailto:rector@ulstu.ru)

Сайт организации <https://ulstu.ru>

Подпись *Клячкина Владимира Николаевича*  *В.Н. Клячкин*

научной работе  
А.Б. Климовский