**Матасов Алексей Вячеславович Интегрированный подход к созданию систем непрерывного обеспечения качества продукции химико-фармацевтической отрасли**

ОГЛАВЛЕНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

доктор наук Матасов Алексей Вячеславович

ВВЕДЕНИЕ

1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Состояние химико-фармацевтической отрасли в мире и в

Российской Федерации

1.2 Существующие подходы к управлению качеством в химико-фармацевтической отрасли

1.2.1 Правила надлежащей производственной практики и руководства по гармонизации технических требований в сфере регистрации фармацевтических препаратов, предназначенных для людей

1.2.2 Международная и национальные Фармакопеи

1.2.3 Общие принципы обеспечения качества, используемые

в том числе в химико-фармацевтической отрасли

1.3 Инструменты автоматизации научно-исследовательской и

проектной деятельности

1.3.1 Существующие информационные системы и базы данных

1.3.2 Системы поиска решения на основе прецедентов (CBR)

1.3.3 Системы поддержки принятия решения (СППР)

1.3.4 Базы данных автоматизированной поисковой системы

STN International

1.3.5 Электронная библиотека ВИНИТИ «Медицина»

1.3.6 Базы данных Фонда фармацевтической информации

1.3.7 База данных по наполнителям для лекарственных препаратов (Pharmaceutical Excipients Database)

1.3.8 Пакет программ AspenONE™ Pharmaceutical

1.4 Информационные технологии и системы управления качеством

1.4.1 Системы управления ресурсами предприятия

1.4.2 Лабораторные информационные системы

1.4.3 Технология анализа процессов

1.5 Методы контроля и управления процессами

1.5.1 Вероятностные технологии

1.5.2 Методы on- и in-line мониторинга процессов

1.6 Постановка задачи исследования

2 СИСТЕМНЫЙ АНАЛИЗ, КЛАССИФИКАЦИЯ И СИСТЕМАТИЗАЦИЯ ИНФОРМАЦИИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ОТРАСЛИ

2.1 Системный анализ в фармацевтической технологии

2.2 Информационный объект «лекарственное средство»

2.3 Информационный объект «лекарственная форма»

2.4 Классификация технологий и оборудования фармацевтических производств

2.4.1 Технологии производства твердых лекарственных форм

2.4.2 Оборудование для производства мягких лекарственных форм

2.4.3 Оборудование для производства жидких лекарственных форм

2.4.4 Оборудование для производства газообразных лекарственных форм

2.4.5 Вспомогательное оборудование

2.5 Контроль качества лекарственных средств на химико-фармацевтическом производстве и государственный контроль в сфере здравоохранения

2.5.1 Управление рисками

2.5.2 Анализ процессов, входящих в фармацевтическую систему менеджмента качества

2.5.3 Анализ структуры системы управления качеством

2.5.4 Анализ структуры документации при производстве

лекарственных средств

2.6 Системный анализ методов качественного и количественного

анализа в управлении качеством твердых лекарственных форм

2.6.1 Виды контроля качества лекарственных средств на

промышленных предприятиях

2.6.2 Методы анализа качества лекарственных средств, включенные в Государственную фармакопею

2.7 Общая стратегия достижения целей исследования

3 РАЗВИТИЕ ПОДХОДА «КАЧЕСТВО ЧЕРЕЗ ПРОЕКТИРОВАНИЕ» ДЛЯ ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ОТРАСЛИ

3.1 Структура подхода «Качество через проектирование»,

организация НИР и НИОКР

3.2 Концепция вычислительного облака применительно

к задачам химико-фармацевтической технологии

3.3 Подходы к математическому моделированию

3.3.1 Методы математического моделирования структур материалов

3.3.2 Клеточные автоматы

3.4 Подходы к использованию параллельных вычислений

3.4.1 Эффективность параллельных вычислений, закон Амдала

3.4.2 Выбранные типы параллельных вычислений

3.4.3 Используемые технологии параллельных вычислений

3.4.4 Реализация параллельных вычислений с использованием

«Блэйд системы»

3.5 Методология разработки СППР

3.5.1 Метод информационной среды как основа функционирования гибридной СППР (метод информационной доски)

3.5.2 Структура гибридной СППР

3.5.3 Алгоритм принятия решения в гибридной СППР

3.5.4 Модификация метода поиска решения на основе прецедентов

3.5.5 Адаптация предварительного решения к новой ситуации

3.5.6 Генетический алгоритм минимизации критерия адаптации

3.6 Концептуальный дизайн технологических схем

3.6.1 Методология проектирования технологических схем

3.6.2 Уровни обработки данных в распределенной информационной интеллектуальной системе

3.6.3 Алгоритм синтеза схем производства

3.6.4 Алгоритм подбора оборудования

4 ИНТЕГРИРОВАННАЯ СИСТЕМА УПРАВЛЕНИЯ КАЧЕСТВОМ УРОВНЯ ПРЕДПРИЯТИЯ ДЛЯ ПРОЕКТИРУЕМЫХ И СУЩЕСТВУЮЩИХ ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДСТВ

4.1 Этапы создания системы непрерывного управления качеством. Уровни управления данными

4.2 Автоматизированное планирование и управление ресурсами предприятия

4.3 Лабораторные информационные системы в задачах управления качеством продукции и автоматизации контроля качества

4.3.1 Типовая структура лабораторной информационной системы

и управление лабораторной информацией

4.3.2 Модели управления лабораторной информацией

4.3.3 Объекты LIMS-системы и их взаимосвязь

4.4 Диспетчерское управление и сбор данных

4.5 Анализ организации контроля качества на предприятиях химико-фармацевтической отрасли

4.5.1 Структура организации контроля качества

4.5.2 Показатели качества выпускаемой продукции

4.6 Организация многомерного статистического контроля,

применение карт контроля качества

4.6.1 Интерпретация результатов, полученных с использованием инструментов контроля качества

4.6.2 Наиболее часто используемые типы контрольных карт

4.6.3 Операционные характеристики и индексы пригодности процесса

4.6.4 Математический аппарат для многомерного статистического анализа

4.6.5 Метод главных компонент

4.6.6 Решение задачи классификации и дискриминации. Метод формального независимого моделирования аналогий классов

4.6.7 Анализ главных компонент, регрессия на главные компоненты, проекция на латентные структуры

4.7 Структура подхода к созданию и интеграции программного обеспечения для аналитического контроля качества процессов

5 ПРАКТИЧЕСКИЕ РАЗРАБОТКИ: КАЧЕСТВО ЧЕРЕЗ

ПРОЕКТИРОВАНИЕ ПРОДУКТА

5.1 Программный комплекс моделирования характеристик и

структуры материалов «Nanostruct 2»

5.1.1 Разработка и адаптация математической модели программного комплекса Nanostruct

5.1.2 Алгоритмы расчета с применением технологии параллельных вычислений nVidia CUDA

5.1.3 Структура и интерфейс программного комплекса Nanostruct

5.2 Программный комплекс моделирования процесса растворения и высвобождения твёрдых лекарственных веществ

5.2.1 Клеточно-автоматная модель растворения ТЛФ

5.2.2 Клеточно-автоматная модель с изменяющимися размерами ячеек

5.2.3 Моделирование растворения лекарственных форм со сложной геометрией

5.2.4 Оценка эффективности применения параллельных вычислений

5.3 Моделирование прочностных характеристик твердых

лекарственных средств

5.3.1 Математическая модель процесса деформации

5.3.2 Блок-схемы алгоритмов математической модели

5.3.3 Программная реализация математической модели и

результаты расчета

6 ПРАКТИЧЕСКИЕ РАЗРАБОТКИ: КАЧЕСТВО ЧЕРЕЗ

ПРОЕКТИРОВАНИЕ ПРОИЗВОДСТВА

6.1 Система поддержки принятия решений для разработки новых твердых лекарственных форм в химико-фармацевтической отрасли

6.1.1 Описание и структура системы поддержки принятия решений

6.1.2 Решение типовой задачи

6.2 Информационная система по рецептурам и веществам для нужд фармацевтического производства мягких лекарственных форм

6.2.1 Описание и структура информационной системы

6.2.2 Справочники информационной системы

6.3 Среда автоматизированного моделирования процессов в

отдельных аппаратах

6.3.1 Описание и структура среды автоматизированного моделирования процессов в отдельных аппаратах

6.3.2 Модуль предварительного выбора способа сушки и

экспертный модуль

6.3.3 Характеристики отдельных блоков и программных модулей

6.3.4 Использование среды автоматизированного моделирования

процессов в отдельных аппаратах

6.4 Интеллектуальная система концептуального дизайна «PharmSystem»

6.4.1 Описание и структура интеллектуальной информационной

системы концептуального дизайна

6.4.2 Уровни хранения и обработки данных в системе

концептуального дизайна

6.4.3 Использование системы концептуального дизайна «PharmSystem»

7 РЕАЛИЗАЦИЯ СИСТЕМЫ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОДУКЦИИ В РЕЖИМЕ ON-LINE

7.1 Архитектура программно-информационного комплекса анализа

качества для химико-фармацевтических процессов

7.2 Разработка программных блоков

7.2.1 Блок ERP

7.2.2 Блок LIMS

7.2.3 Блок аналитического контроля процессов

7.3 Базы данных системы

7.4 Апробация программного обеспечения на примере

производства твердой лекарственной формы

7.5 Оценка эффективности процессов в аппарате псевдоожиженного слоя

7.5.1 Аппаратная реализация аналитического контроля процесса

грануляции расплавом

7.5.2 Алгоритм работы блока аналитического контроля

7.5.3 Подготовка и преобразование исходных данных

7.5.4 Оценка соответствия эталонной модели

7.6 Разработка системы контроля качества в режиме on-line

на примере производств твёрдых лекарственных форм

Основные результаты и выводы

Литература

ПРИЛОЖЕНИЯ

10