

УДК 004.9.615.12

А.А. ФЕДОСЕЕВА

Национальный фармацевтический университет, Украина

МОДЕЛЬ ПРОИЗВОДСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТЕОРЕТИКО-МНОЖЕСТВЕННОГО ОПИСАНИЯ И ВРЕМЕННЫХ СЕТЕЙ ПЕТРИ

Предложена теоретико-множественная модель «лекарственное сырье – лекарственный препарат» с учетом специфики фармацевтической отрасли, рассмотрены базовые элементы, их отношения и свойства; предложена временная сеть Петри, моделирующая процесс производства таблеток «Лоратадин, 10 мг» на фармацевтическом предприятии. С помощью предложенных моделей решена задача формализации представления всех компонентов и процесса производства лекарственных препаратов, что ляжет в основу последующих моделей и в дальнейшем сможет позволить оптимизировать использование ресурсов на фармацевтическом предприятии.

Ключевые слова: теоретико-множественная модель, временная сеть Петри, лекарственное сырье, лекарственный препарат, фармацевтическое предприятие.

Введение

Производство лекарственных препаратов характеризуется большим количеством лекарственного сырья, вспомогательных веществ и материалов [1], что требует обработки большого объема информации в рамках информационной системы фармацевтического предприятия. Используемые при производстве лекарственное сырье, вспомогательные вещества и материалы обладают определенными условиями и сроками хранения, могут являться дефицитными или сезонными, что, в свою очередь, приводит к нецелевому использованию существующих ресурсов предприятия. Поэтому необходимо совершенствование существующих и разработка новых моделей и методов для фармацевтических предприятий.

Целью данной работы является разработка теоретико-множественной модели «лекарственное сырье – лекарственный препарат», учитывающей все компоненты производства лекарственных препаратов на фармацевтическом предприятии; построение временной сети Петри, моделирующей процесс производства таблеток «Лоратадин, 10 мг» на фармацевтическом предприятии.

Одним из важнейших процессов на фармацевтическом предприятии является процесс подготовки производства лекарственных препаратов, который позволяет оценить затраты на закупку сырья и материалов, сроки изготовления, стоимости продукции.

Основным направлением снижения трудоемкости и сложности процесса подготовки производства лекарственных препаратов, повышения безопасно-

сти конечных продуктов и минимизации рисков ошибок при их производстве является формализация основных составляющих фармацевтического производства. В качестве такого средства формализации может быть использована теоретико-множественная модель [2, 3].

1. Постановка задачи

Введем обозначения для всех компонентов, используемых при производстве лекарственных препаратов на фармацевтическом предприятии.

Пусть $M_{ЛС_{\text{сыр}}} = \{e_i\}, i = \overline{1, \lambda}$ - множество лекарственного сырья. Это множество состоит из следующих подмножеств:

$$M_{ЛС_{\text{сыр}}} = M_{ДЛС_{\text{сыр}}} \cup M_{БЛС_{\text{сыр}}} \cup M_{ЛРС} \cup M_{ЛЖС},$$

где $M_{ДЛС_{\text{сыр}}}$ - множество дефицитного лекарственного сырья; $M_{БЛС_{\text{сыр}}}$ - множество бездефицитного лекарственного сырья; $M_{ЛРС}$ - множество лекарственного растительного сырья, $M_{ЛРС} = \{e_j\}, j = \overline{1, m}$; $M_{ЛЖС}$ - лекарственного животного и микробного происхождения $M_{ЛЖС} = \{e_b\}, b = \overline{1, n}$.

Подмножества дефицитного и бездефицитного сырья не имеют общих элементов друг с другом.

$$M_{ДЛС_{\text{сыр}}} \cap M_{БЛС_{\text{сыр}}} = \emptyset.$$

В то же время, лекарственное растительное сырье и сырье животного и микробного происхождения могут быть как дефицитными, так и бездефицитными:

$$M_{ДЛС_{\text{сыр}}} \cap M_{ЛРС} \neq \emptyset; M_{БЛС_{\text{сыр}}} \cap M_{ЛРС} \neq \emptyset;$$

$$M_{ДЛС\text{Сыр}} \cap M_{ЛЖС} \neq \emptyset; M_{БЛС\text{Сыр}} \cap M_{ЛЖС} \neq \emptyset.$$

Множество лекарственного растительного сырья включает такие подмножества:

$$M_{ЛРС} = M_K \cup M_{КЛ} \cup M_{КОР} \cup M_{ЛУ} \cup M_{ПОБ} \cup M_{ПОЧ} \cup M_{ЛИ} \cup M_{КЛЛУ} \cup M_{К+КОР} \cup M_{КОРА} \cup M_{ЦР} \cup M_{ТР} \cup M_{БУ},$$

где M_K – корни; $M_{КЛ}$ – клубни; $M_{КОР}$ – корневища; $M_{ЛУ}$ – луковичи; $M_{ПОБ}$ – побеги; $M_{ПОЧ}$ – почки; $M_{ЛИ}$ – листья; $M_{КЛЛУ}$ – клубнелуковицы; $M_{К+КОР}$ – корневища с корнями; $M_{КОРА}$ – кора; $M_{ЦР}$ – цельные растения; $M_{ТР}$ – трава; $M_{БУ}$ – бутоны [4].

Указанные выше подмножества множества $M_{ЛРС}$ не имеют друг с другом общих элементов:

$$M_K \cap M_{КЛ} = \emptyset; M_K \cap M_{КОР} = \emptyset; M_K \cap M_{ЛУ} = \emptyset; M_K \cap M_{ПОБ} = \emptyset; M_K \cap M_{ПОЧ} = \emptyset; M_K \cap M_{ЛИ} = \emptyset; M_K \cap M_{КЛЛУ} = \emptyset; M_K \cap M_{К+КОР} = \emptyset; M_K \cap M_{ЦР} = \emptyset; M_K \cap M_{К+КОРА} = \emptyset; M_K \cap M_{ТР} = \emptyset; M_K \cap M_{БУ} = \emptyset.$$

Множество вспомогательных веществ $M_{ВВ} = \{e_r\}, r = \overline{1, t}$ включает такие подмножества:

$$M_{ВВ} = M_{РАСТВ} \cup M_{ОМ} \cup M_{ВДП} \cup M_{В} \cup M_{С} \cup M_{КОН} \cup M_{КОР} \cup M_{ПР} \cup M_{СО} \cup M_{КР},$$

где $M_{РАСТВ}$ – растворителей; $M_{ОМ}$ – основы для мазей; $M_{ВДП}$ – вещества для покрытий; $M_{В}$ – вещества, увеличивающие вязкость; $M_{С}$ – стабилизаторы; $M_{КОН}$ – консерванты; $M_{КОР}$ – корригенты; $M_{ПР}$ – пролонгаторы; $M_{СО}$ – солюбилизаторы; $M_{КР}$ – красители.

В свою очередь, множество вспомогательных веществ:

$$M_{ВВ} = M_{ПРИР} \cup M_{СИП} \cup M_{ОРГС} \cup M_{НГС},$$

где $M_{ПРИР} = \{e_l\}, l = \overline{1, c}$ – вспомогательные вещества природного происхождения; $M_{СИП} = \{e_d\}, d = \overline{1, k}$ – синтетические и полусинтетические вспомогательные вещества; $M_{ОРГС} = \{e_p\}, p = \overline{1, y}$ – органические соединения; $M_{НГС} = \{e_q\}, q = \overline{1, f}$ – неорганические соединения.

$$M_{ПРИР} \cap M_{СИП} = \emptyset; M_{ПРИР} \cap M_{ОРГС} = \emptyset; M_{ПРИР} \cap M_{НГС} = \emptyset; M_{СИП} \cap M_{ОРГС} = \emptyset; M_{СИП} \cap M_{НГС} = \emptyset; M_{НГС} \cap M_{ОРГС} = \emptyset.$$

Множество лекарственных веществ $M_{ЛВ} = \{e_z\}, z = \overline{1, \phi}$. Это множество включает следующие подмножества:

$$M_{ЛВ} = M_{ХВ} \cup M_{ХФВ} \cup M_{В} \cup M_{А} \cup M_{ОТВ} \cup M_{ГП} \cup M_{ИВ} \cup M_{ВРИ},$$

где $M_{ХВ}$ – химических веществ; $M_{ХФВ}$ – химико-фармацевтических веществ; $M_{В}$ – витаминов; $M_{А}$ – антибиотиков; $M_{ОТВ}$ – органотерапевтические веще-

ства; $M_{ГП}$ – галеновые препараты; $M_{ИВ}$ – иммунологические вещества; $M_{ВРИ}$ – вещества радиоактивных изотопов.

Пусть $M_{ЛС}$ – множество лекарственных средств $M_{ЛС} = \{e_a\}, a = \overline{1, g}$.

Лекарственные средства включают в себя лекарственные вещества и лекарственные средства растительного и животного происхождения:

$$M_{ЛС} = M_{ЛВ} \cup M_{ЛС\text{Сыр}}.$$

Множества лекарственного растительного сырья, сырья животного происхождения и лекарственных веществ не имеют общих элементов с множествами лекарственных средств и множествами дефицитного и бездефицитного сырья:

$$M_{ЛРС} \cap M_{ЛС} = \emptyset; M_{ЛЖС} \cap M_{ЛС} = \emptyset; M_{ЛВ} \cap M_{ЛС} = \emptyset; M_{ЛВ} \cap M_{ДЛС\text{Сыр}} = \emptyset; M_{ЛВ} \cap M_{БЛС\text{Сыр}} = \emptyset.$$

Множество лекарственных форм $M_{ЛФ} = \{e_s\}, s = \overline{1, v}$ содержит такие подмножества:

$$M_{ЛФ} = M_{ТВ} \cup M_{МГ} \cup M_{Ж} \cup M_{ГЛ} \cup M_{ИН},$$

где $M_{ТВ}$ – твердые лекарственные формы; $M_{МГ}$ – мягкие лекарственные формы; $M_{Ж}$ – жидкие лекарственные формы; $M_{ГЛ}$ – глазные лекарственные формы; $M_{ИН}$ – инъекционные лекарственные формы [5].

Множество твердых лекарственных форм состоит из следующих подмножеств:

$$M_{ТВ} = M_{ТАБЛ} \cup M_{КАПС} \cup M_{ПИЛ} \cup M_{ГРАН} \cup M_{ПШ} \cup M_{ПЕЛЛ},$$

где $M_{ТАБЛ}$ – таблетированные формы; $M_{КАПС}$ – капсулы; $M_{ПИЛ}$ – пилюли; $M_{ГРАН}$ – гранулы; $M_{ПШ}$ – порошки; $M_{ПЕЛЛ}$ – пеллеты.

Множество мягких лекарственных форм включает следующие подмножества:

$$M_{МГ} = M_{СУПП} \cup M_{МАЗ} \cup M_{ЛИН} \cup M_{ГЕЛ} \cup M_{МК} \cup M_{ПАСТ},$$

где $M_{СУПП}$ – суппозитории; $M_{МАЗ}$ – мази; $M_{ЛИН}$ – линименты; $M_{ГЕЛ}$ – гели; $M_{МК}$ – мягкие капсулы; $M_{ПАСТ}$ – пасты.

$$M_{ЛВ} = M_{СИР} \cup M_{НАСТ} \cup M_{ОТВ} \cup M_{СУС} \cup M_{ЭКСТ} \cup M_{ЭМЛ} \cup M_{КОЛРАСТ},$$

где $M_{СИР}$ – сиропы; $M_{НАСТ}$ – настойки; $M_{ОТВ}$ – отвары; $M_{СУС}$ – суспензии; $M_{ЭКСТ}$ – экстракты; $M_{ЭМЛ}$ – эмульсии; $M_{КОЛРАСТ}$ – коллоидные растворы.

Пусть $M_{ЛП}$ – множество лекарственных препаратов – $M_{ЛП} = \{e_x\}, x = \overline{1, w}$. Это множество состоит из следующих подмножеств:

$$M_{ЛП} = M_{ЛПР} \cup M_{ЛПБР},$$

где $M_{ЛПР}$ – множество ЛП, отпускаемых по рецепту; $M_{ЛПБР}$ – множество ЛП, отпускаемых без рецепта.

Множества безрецептурных лекарственных препаратов и препаратов, отпускаемых по рецепту, не имеют общих элементов:

$$M_{ЛПР} \cap M_{ЛПБР} = \emptyset.$$

Лекарственный препарат представляет собой лекарственное средство в виде определенной лекарственной формы:

$$M_{ЛП} \subset \{M_{ЛС} \times M_{ЛФ}\}.$$

Введем функцию производства лекарственного препарата:

$$F_{ФП} : \{M_{ЛС_{сыр}}, M_{ВВ}, M_{ЛВ}\} \Rightarrow \{M_{ЛС}, M_{ЛФ}\}.$$

Для каждого лекарственного средства, производимого на фармацевтическом предприятии, используются определенное сырье, вспомогательные и лекарственные вещества:

$$\forall e_a \in M_{ЛС} : \{e_i \in M_{ЛС_{сыр}}; e_r \in M_{ВВ}; e_z \in M_{ЛВ}\}, F_{ФП}.$$

Одно и то же лекарственное растительное сырье, лекарственное сырье животного происхождения и лекарственное вещество может входить в состав различных лекарственных средств:

$$\forall E_\mu, E_\eta \in M_{ЛС}, \mu \neq \eta : \Delta M_{ЛРС_\mu} \cap \Delta M_{ЛРС_\eta} \neq \emptyset;$$

$$\forall E_\mu, E_\eta \in M_{ЛС}, \mu \neq \eta : \Delta M_{ЛЖС_\mu} \cap \Delta M_{ЛЖС_\eta} \neq \emptyset;$$

$$\forall E_\mu, E_\eta \in M_{ЛС}, \mu \neq \eta : \Delta M_{ЛВ_\mu} \cap \Delta M_{ЛВ_\eta} \neq \emptyset.$$

Одно и то же лекарственное средство может быть выпущено в различной лекарственной форме, являясь отдельным лекарственным препаратом:

$$\forall e_x \in M_{ЛП} : \exists F_p : M_{ЛФ} \cap M_{ЛС} \neq \emptyset.$$

Любое лекарственное средство включает в себя лекарственное сырье, лекарственное вещество и вспомогательные вещества:

$$\forall e_{ЛС_i} \in M_{ЛС} :$$

$$\Delta M_{ЛС_{сыр_i}} \in M_{ЛС_{сыр}}, \Delta M_{ЛВ_i} \in M_{ЛВ}, \Delta M_{ВВ_i} \in M_{ВВ};$$

$$\forall i : \Delta M_{ЛС_{сыр_i}} \cap \Delta M_{ВВ_i} \neq \emptyset;$$

$$\forall j, k; j \neq k : \Delta M_{ЛС_{сыр_j}} \cap \Delta M_{ЛС_{сыр_k}} \neq \emptyset;$$

$$\forall j, k; j \neq k : \Delta M_{ЛВ_j} \cap \Delta M_{ЛВ_k} \neq \emptyset;$$

$$\forall j, k; j \neq k : \Delta M_{ВВ_j} \cap \Delta M_{ВВ_k} \neq \emptyset.$$

2. Описание технологического процесса производства таблеток «Лоратадин» с помощью временных сетей Петри

Для анализа процесса производства лекарственных препаратов остановимся на сетях Петри с временными ограничениями.

Как известно, временная сеть Петри (ВСП) – это двудольный ориентированный граф, дополненный характеристиками дуг и вершин, которые представлены натуральными числами [6,7]:

$$N = (P, T, F, W, D),$$

где $P = \{p_i\}$ – множество позиций; $T = \{t_j\}$ – множество переходов, $F \subseteq (P \times T) \cup (T \times P)$ – конечное множество дуг; $W : F \rightarrow N$ – кратность дуг, $D : T \rightarrow N$ – времена срабатывания переходов; N – множество натуральных чисел. ВСП содержит понятия интервала срабатывания перехода $(\alpha; \beta)$, где α – верхний предел срабатывания перехода, а β – нижний предел срабатывания перехода [8, 9]. Данные границы показывают минимальное и максимальное время срабатывания перехода после того, как он становится доступным для выполнения.

Отличительной особенностью ВСП является то, что время рассматривается не как абсолютная величина, а как временные единицы (часы, секунды и т.д.) в зависимости от моделируемого процесса.

Производство фармацевтических препаратов относится к процессному производству, где каждый технологический процесс представляет собой последовательность технологических операций, каждая из которых не может быть прервана в произвольный момент времени, и, помимо конкретного продукта, в процессе производства могут быть получены побочные и сопутствующие продукты.

Опишем с помощью ВСП технологический процесс получения таблеток «Лоратадин, 10мг» (рис. 1) согласно технологическому регламенту производства [10, 11].

Существует три основные разновидности ВСП:

- каждому переходу ВСП приписывается вес – продолжительность (задержка) срабатывания перехода;

- каждой позиции ВСП приписывается вес – время выполнения (задержки);

- каждому переходу и позиции ВСП приписываются веса соответственно продолжительность срабатывания перехода и времени выполнения позиции.

В предложенном варианте сети Петри (рис. 2) реализован второй вариант построения ВСП. Множество позиций $P = \{p_i\}$, $i = \overline{1;17}$ соответствует технологическим операциям производства таблеток «Лоратадин, 10мг».

Множество переходов: $T = \{t_j\}$, $j = \overline{1;16}$ соответствует времени выполнения каждой технологической операции. Для каждого времени перехода существует нижний и верхний предел, например, для операции t_2 – просеивание нижний предел $\alpha=3$, а верхний $\beta=5$.

При формализации элементов данной модели для каждой позиции будут определены атрибуты меток: множества смежных с этим переходом позиций, условия возбуждения перехода, схема выполнения и процедура перехода.

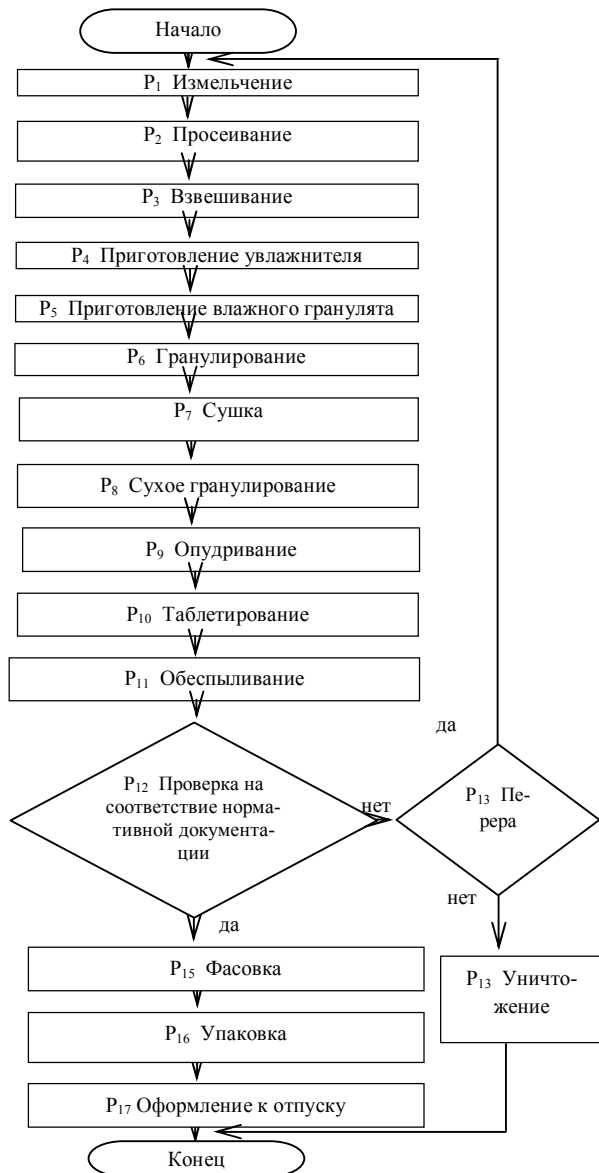


Рис. 1. Блок-схема процесса производства таблеток «Лоратадин, 10мг»

3. Рекомендации по объединению моделей

В предложенной теоретико-множественной модели «лекарственное сырье – лекарственный препарат» вводятся первичные категории элементов для построения математической модели производства лекарственных препаратов на фармацевтическом предприятии. В ВСП для процесса производства таблеток «Лоратадин, 10мг» рассмотрены временные аспекты стадий производства.

На основе первичных категорий теоретико-множественной модели - множество базовых элементов системы, множество отношений этих элементов и их свойств будут сформированы вторичные категории – структура, функции, оценки качества моделируемой системы.

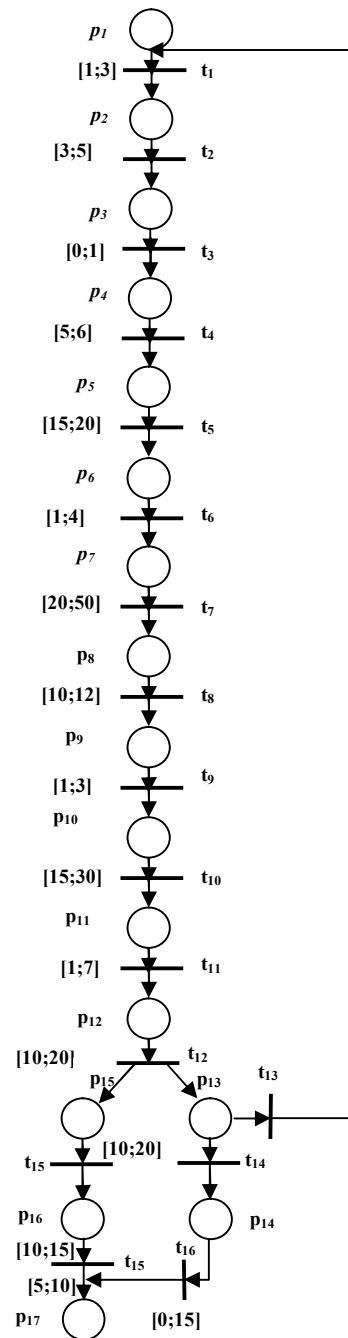


Рис. 2. Сеть Петри, моделирующая технологический процесс производства таблеток «Лоратадин, 10мг»

Объединение теоретико-множественной модели и модели во времени позволит построить математическую модель процесса производства лекарственных препаратов на фармацевтическом предприятии с учетом временных и сезонных составляющих, а, следовательно, повысить как эффективность использования лекарственного сырья, вспомогательных веществ и материалов, так и безопасность процесса производства.

Выводы

С помощью предложенных теоретико-множественной модели «лекарственное сырье - лекарственный препарат», и ВСП, моделирующей процесс производства лекарственных препаратов, решена задача формализации представления всех компонентов и процесса производства лекарственных препаратов.

На их основе будет построена математическая модель закупки лекарственного сырья, материалов и вспомогательных веществ, стоимостная модель и модель качества лекарственных средств, что позволит оптимизировать использование ресурсов на фармацевтическом предприятии.

Литература

1. Кьосев, П.А. Полный справочник лекарственных растений [Текст] / П.А. Кьосев. – М.: Эксмо, 2004. – 992 с.
2. Blanchini, F. Set-theoretic methods in control [Text]/F. Blanchini, S. Miani. – Birkhäuser, 2008. – 481 p.
3. Котов, А.С. Иерархическая теоретико-множественная модель задачи выбора технологических решений [Текст] / А.С. Котов, О.Ю. Шев-

ченко // *ИС в управлінні підприємствами, проектами, програмами.* – 2010. – С. 149 – 153.

4. Фармакогнозия [Текст] / Д.А. Муравьёва, И.А. Самылина и др. – М.: Медицина, 2002. – 656 с.
5. Тихонов, А.И. Технология лекарств: учеб. для фармац. вузов и фак. [Текст]: пер. с укр. / А.И. Тихонов, Т.Г. Ярных; под ред. А.И. Тихонова. – Х.: Изд-во НФаУ; Золотые страницы, 2002. – 704с.
6. Котов, В.Е. Сети Петри [Текст] / В.Е. Котов. – М.: Наука, 1984.
7. Зайцев, Д.А. Инварианты временных сетей Петри [Текст] / Д.А. Зайцев // *Кибернетика и системный анализ.* – 2004. – №2. – С. 92 – 106.
8. Wang, J. Timed Petri nets: Theory and Application [Text] / J. Wang. – Kluwer Academic Publishers, 1998. – 281 p.
9. Воевода, А.А. Временные сети Петри и диаграммы UML [Текст] / А.А. Воевода, Д.О. Романников // *Сборник научных трудов НГТУ.* – 2010. – №1(59). – С. 79 – 84.
10. Временный технологический регламент на производство таблеток «Лоратадин, таблетки 10 мг». – 2002 г.
11. Еременко, Р.Ф. Лоратадин: фармакотерапевтические свойства и применение в медицине [Текст] / Р.Ф. Еременко // *ГНЦЛС, Харьков. Провизор.* – 1999. – №9. – С.35 – 40.

Поступила в редакцию 17.02.2012

Рецензент: канд. техн. наук, с.н.с. Е.В. Брежнев, Национальный аэрокосмический университет им. Н.Е. Жуковского «ХАИ», Харьков, Украина

МОДЕЛЬ ВИРОБНИЦТВА ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ З ВИКОРИСТАННЯМ ТЕОРЕТИКО-МНОЖИНОГО ОПИСУ ТА ЧАСОВИХ МЕРЕЖ ПЕТРІ

А.О. Федосеева

Запропонована теоретико-множинна модель «лікарська сировина – лікарський препарат» з урахуванням специфіки фармацевтичної галузі, розглянуті базові елементи, їх стосунки і властивості; запропонована тимчасова мережа Петрі, яка моделює процес виробництва таблеток «Лоратадин» на фармацевтичному підприємстві. За допомогою запропонованих моделей вирішена задача формалізації подання всіх компонентів та процесу виробництва лікарських препаратів, що ляже в основу наступних моделей і надалі зможе дозволити оптимізувати використання ресурсів на фармацевтичному підприємстві.

Ключові слова: теоретико-множинна модель, тимчасова мережа Петрі, лікарська сировина, лікарський препарат, фармацевтичне підприємство.

THE MODEL OF PRODUCTION OF DRUGS BY USING TIMED PETRI NETS AND SET-THEORETICAL DESCRIPTION

A.A. Fedoseeva

The set-theoretical model “medicinal raw material – drug” taking into account specificity of pharmaceutical branch is offered, base elements, their relations and properties are considered, the Timed Petri net, which models the production process of tablets «Loratadin» are proposed. By means of the offered models the problem of formalization of representation of all components and process of production of medicinal preparations has been solved that will lay down in a basis of the subsequent models and further can allow to optimize use of resources at the pharmaceutical enterprise.

Key words: set-theoretical model, Timed Petri net, medicinal raw materials, drugs, pharmaceutical enterprise.

Федосеева Алина Александровна – ассистент кафедры фармакоинформатики Национального фармацевтического университета, Харьков, Украина, e-mail: fedosaa@ukr.net.