МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ И ИНФОРМАЦИОННЫЕ СИСТЕМЫ В ХИМИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

MATHEMATICS METHODS AND INFORMATION SYSTEMS IN CHEMICAL TECHNOLOGY

ISSN 2410-6593 (Print), ISSN 2686-7575 (Online)

https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-3-252-266

CC BY

УДК 004.9:615.012.1

НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

Управление качеством химико-технологического процесса непрерывного синтеза активной фармацевтической субстанции лекарственных соединений в проточных микрореакторах

В.Ф. Корнюшко, О.М. Николаева@, А.В. Панов, Р.Р. Биглов, А.С. Кузнецов

МИРЭА – Российский технологический университет (Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова), Москва, 119571 Россия
@Автор для переписки, e-mail: polyakova@mitht.ru

Аннотация

Цели. *Внедрение цифровых инструментов в разработку лекарственных препаратов, интеллектуальных систем управления и контроля качества обусловлено не только современными требованиями к химико-фармацевтической отрасли, но и строгими регламентированными требованиями к выпускаемой продукции. При этом повышение эффективности разработки и производства лекарственных средств на всех этапах их жизненного цикла опирается на системное применение принципа Quality-by-Design (QbD) – «качество, запланированное при разработке». Это системный подход к разработке лекарственных препаратов, который начинается с четко определенных целей и оканчивается получением лекарственного препарата, с учетом понимания его процесса изготовления и стратегии контроля, основываясь на надежных научных данных и оценке рисков, связанных с качеством. Применение этого принципа позволяет гарантировать выпуск качественного продукта «правильно с первого раза». Это достигается применением на всех стадиях новых технологий цифровизации всех систем сбора, обработки и хранения информации. Целью работы является разработка информационной поддержки интеллектуальной системы управления качеством получения активных фармацевтических субстанций (АФС) лекарственных средств с помощью принципиально новой технологии непрерывного синтеза на микрореакторах проточного типа. Использование этих микрореакторов имеет ряд серьезных преимуществ по сравнению с традиционными периодическими процессами. Среди них возможность подключения аналитического оборудования в проточном режиме, что позволяет обеспечить высокий уровень компьютеризации управления синтезом. Для разработки необходимого информационного обеспечения были разработаны соответствующие системные, информационные и математические модели, алгоритмы online управления экспериментом, методики и алгоритмы оценки качества продукта на основе официальных регламентных документов.*

© Корнюшко В.Ф., Николаева О.М., Панов А.В., Биглов Р.Р., Кузнецов А.С., 2021

Методы. *Для решения поставленных задач были использованы методы системного анализа, методы информационного и математического моделирования с построением многоотклiковых регрессионных моделей и online оптимизации по алгоритму Хука-Дживса, метод экспертного оценивания на основе коэффициента конкордации. Приведенное алгоритмическое обеспечение реализовано с помощью программной среды SciLab.*
Результаты. *Для управления качеством процесса непрерывного синтеза АФС на проточном микрореакторе построены теоретико-множественные системные модели, служащие для построения цифровой информационной среды процесса экспериментальных исследований. Разработаны алгоритмы математического моделирования и оптимизации процесса управления на основе многоотклiковых регрессионных моделей и online алгоритма оптимизации, позволяющие осуществлять пошаговое управление процессом с учетом ограничений. Разработан алгоритм экспертного оценивания качества процесса синтеза на основе анализа эффективности и риска разрабатываемого лекарственного средства. Проведены тестовые испытания системы управления на микрореакторной системе Qmix на примере получения АФС дифенгидрамина при применении в качестве исходных веществ хлордифенилметана и бромдифенилметана. Показано, что степень конверсии выше в реакции, где участвует бромдифенилметан. В этом случае в полученной реакционной массе не остается примесей исходных реагентов.*
Выводы. *На основе методов математического моделирования разработаны алгоритмы управления качеством процесса непрерывного синтеза АФС с использованием принципиально новой микрореакторной системе Qmix. Экспериментальными исследованиями доказана работоспособность предложенных методов и алгоритмов в производстве лекарственного средства димедрола из исходных веществ хлорбензогидрола и бромбензогидрола, показана статистическая адекватность и состоятельность построенных моделей.*

Ключевые слова: *непрерывный синтез на проточных микрореакторах, активная фармацевтическая субстанция, системные теоретико-множественные модели, многоотклiковые регрессионные модели, online оптимизация методом Хука-Дживса, экспертное оценивание, коэффициент конкордации, лекарственное средство димедрол*

Для цитирования: Корнюшко В.Ф., Николаева О.М., Панов А.В., Биглов Р.Р., Кузнецов А.С. Управление качеством химико-технологического процесса непрерывного синтеза активной фармацевтической субстанции лекарственных соединений в проточных микрореакторах. *Тонкие химические технологии*. 2021;16(3):252–266. https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-3-252-266

RESEARCH ARTICLE

Quality management of the chemical-technological process for continuous synthesis of pharmaceutical substances of medicinal compounds in flow microreactors

Valery F. Kornyushko, Olga M. Nikolaeva@, Alexey V. Panov, Rem R. Biglov, Andrei S. Kuznetsov

MIREA – Russian Technological University (M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies), Moscow, 119571 Russia
@Corresponding author, e-mail: polyakova@mitht.ru

Abstract

Objectives. *The introduction of digital tools for the development of medicines, intelligent management systems, and quality control is stipulated not only by modern requirements for the chemical and pharmaceutical industry but also by strict regulatory requirements for manufactured products. This principle ensures the release of a quality product on the first attempt. The aim of*

this study is to develop information support for the intelligent quality management system for the production of active pharmaceutical substances (APSs) for medicines using a fundamentally new technology: continuous synthesis in flow microreactors. To develop the necessary information support, we developed appropriate systemic, informational, and mathematical models; algorithms for the online management of the experiment; and techniques and algorithms to qualitatively assess whether the product meets official regulatory documents.

Methods. *System analysis techniques, information and mathematical modeling techniques with multireference regression models, and online optimization using the Hook–Jeevs algorithm (a method of expert evaluation based on the concordance factor) were used to solve the problems formulated.*

Results. *To manage the quality of the process of continuous APS synthesis in the flow microreactor, we developed theoretic multiple system models that were designed to build the digital information environment for the process of experimental research. We developed algorithms for mathematical modeling and optimization of the control process based on multiresponse regression models and an online optimization algorithm that allows the process to be managed step by step, taking into account the limitations. Our results show that the degree of conversion is higher in reactions that contain bromodiphenylmethan.*

Conclusions. *Based on mathematical modeling method algorithms for the quality control of the process of continuous APS synthesis on a fundamentally new microreactor system, Qmix were developed. The applicability of the proposed methods and algorithms in the production of the drug diphenhydramine from chlorobenzohydrol and bromobenzohydrol as initial substances was proven by an experimental study. The built models were statistically adequate and valid.*

Keywords: *continuous synthesis in flow microreactors, active pharmaceutical substance, theoretic multiple system models, multicell regression models, online optimization, Hook–Jeeves method, expert evaluation, concordance factor, diphenhydramine drug*

For citation: Kornyushko V.F., Nikolaeva O.M., Panov A.V., Biglov R.R., Kuznetsov A.S. Quality management of the chemical-technological process for continuous synthesis of pharmaceutical substances of medicinal compounds in flow microreactors. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2021;16(3):252–266 (Russ., Eng.). https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-3-252-266

ВВЕДЕНИЕ

Стандартная методика разработки и производства нового лекарственного средства (ЛС) обычно занимает 11–12 лет (рис. 1) [1]. Очевидно, что одним из методов повышения эффективности разработки ЛС, является снижение длительности полного жизненного цикла от задания на разработку до промышленного выпуска этого ЛС.

Эффективность ЛС и минимизация побочных эффектов при его применении закладывается на стадии разработки, а проверяется на стадиях доклинических и клинических испытаний. Можно весьма условно разбить весь жизненный цикл производства ЛС на 4 блока:

– наноуровень или компьютерное моделирование и скрининг молекул;

– микроуровень — это создание композиции (рецептуры) – этап фармацевтической разработки;

– доклинические и клинические исследования и регистрация ЛС [2].

Рис. 1. Разработка и исследования лекарственного препарата во времени.
Fig. 1. Development and research of the drug over time.

Очевидно, что значительных результатов в снижении полного времени производства можно добиться, прежде всего, снижая время доклинических и клинических исследований. Однако следует отметить, что никакие гениальные решения по сокращению времени доклинических и клинических испытаний не помогут, если этап разработки будет проведен с ошибкой, которая выявилась только

на стадии клинических испытаний. В этом случае придется вновь возвращаться к стадии фармацевтической разработки (микроуровень), так как именно там производится окончательный отбор найденного на наноуровне лидерного вещества, разрабатывается технологическая платформа для получения готовой лекарственной формы (ГЛФ), подбирается необходимое оборудование и контрольно-измерительная аппаратура[1] [3].

МЕТОДЫ

В основе данной статьи лежит сравнительно новый подход, опирающийся на широкое применение на стадии разработки ЛС принципа Quality-by-Design (QbD), то есть «качество, запланированное при разработке» [4, 5]. Применение этого принципа позволяет гарантировать выпуск качественного продукта «правильно с первого раза». Это достигается применением системного подхода к разработке систем управления качеством на каждом этапе жизненного цикла получения ЛС. Отметим, что по определению Демминга [6], проектируемая система управления качеством выпускаемой продукции будет оптимальна с системной точки зрения, если оптимальны составляющие ее звенья. В данном конкретном случае – это этапы жизненного цикла производства ЛС. На сегодняшний день все этапы жизненного цикла сертифицированы и имеют системы управления качеством, кроме этапа фармацевтической разработки.

Этап фармацевтической разработки состоит из двух подэтапов, которые являются достаточно автономными, то есть обычно разрабатываются разными научными коллективами, зачастую в разных организациях.

Системный подход к этапу фармацевтической разработки нового ЛС включает в себя [7–10]:

– Применение новых инновационных технологий для получения качественной продукции в виде активных фармацевтических субстанций (АФС) и ГЛФ.

– Создание цифровой среды для исследований, включая анализ информационных потоков на стадии фармацевтической разработки. С позиций системной интеграции – выявление связей между основными понятиями и терминами.

– Построение системных и функциональных моделей для поиска решений в информационной среде, цифровизацию сбора, обработки и хранения информации, разработку баз данных и баз знаний, создание интеллектуальных информационных систем.

– Математическое моделирование и разработку программного обеспечения для планирования и управления исследованиями, оценку связей контролируемых параметров и качества производимых продуктов.

– Анализ разработки информационного обеспечения для второго подэтапа – разработки ГЛФ – достаточно полно освящен в литературе [11]. Поэтому ниже будет рассмотрен системный подход к построению системы управления качеством для подэтапа синтеза АФС, так как именно здесь на сегодняшний день были найдены инновационные решения в синтезе АФС. В качестве системных моделей выбрана многоступенчатая схема теоретико-множественных моделей, описываемых в виде кортежей (рис. 2).

Аналогично строятся кортежи третьего и остальных уровней.

Среди основных проблем, позволяющих успешно применять подход QbD на всех этапах разработки и производства ЛС, является проблема формирования стратегии контроля качества выпускаемого продукта.

Основным принципом концепции QbD является концентрация основной цели разработки на готовом продукте и его потребителе (пациенте). Это связано прежде всего с оценкой рисков применения новой разработки для потребителей. При этом только в обратном порядке по ходу разработки устраняются все возможные производственные опасности, связанные с применяемым сырьем и технологией процесса. Поэтому, с одной стороны, качество разработанного ЛС окончательно определяется на этапе производства, а с другой стороны, оценка качества производится на каждом этапе[2].

В самом общем виде формирование критерия основывается на следующих постулатах. Каждый вариант решения X по управлению оценивается совокупностью критериев K, характеризующих качество найденного решения: $K = \{ki\}$, где $i = 1, \ldots, n$, где n – количество критериев. Глобальную цель проведения исследований описывает интегральный критерий G, характеризующий для химико-фармацевтической разработки ЛС качество получаемого лекарственного препарата, риск его применения и коммерческую эффективность.

[1] Об утверждении Правил организации производства и контроля качества лекарственных средств: приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916 (Зарегистрировано в Минюсте России 10.09.2013 № 29938). [On the approval of the Rules for the organization of production and quality control of medicines: Order of the Ministry of Industry and Trade of Russia of June 14, 2013, No. 916 (Registered at the Russian Ministry of Justice on September 10, 2013, No. 29938).]

[2] Об обращении лекарственных средств с дополнениями и изменениями 2015 года: Федеральный закон Российской Федерации от 12.04.2010 № 61-ФЗ. [On the circulation of medicines with additions and changes of 2015: Federal Law of the Russian Federation of 12.04.2010, No. 61-ФЗ.]

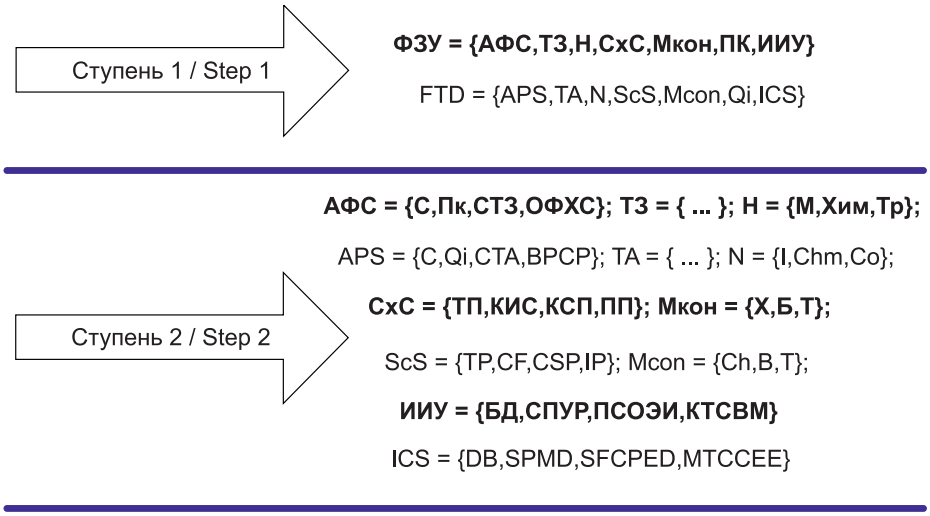


Рис. 2. Структура теоретико-множественной модели формирования задания на разработку системы управления синтезом ЛС.
Fig. 2. The structure of the set-theoretic model used to form a task for the development of a system for medication synthesis control.

***Сокращения / Abbreviations*:**

ФЗУ – формирование задания на разработку системы управления синтезом ЛС / **FTD** – forming a task to develop a system for medication synthesis control;
АФС – активная фармацевтическая суспензия / **APS** – active pharmaceutical suspension;
С – состав / **C** – composition;
ПК – показатели качества по нормативным документам / **Qi** – quality indicators according to regulatory documents;
ТЗ – техническое задание на разработку АФС ЛС / **TA** – technical assignment for the development of an APS of a medication;
СТЗ – соответствие ТЗ / **CTA** – compliance with TA;
ОФХС – основные физико-химические свойства / **BPCP** – basic physical and chemical properties;
Н – наименование ЛС / **N** – name of the medication;
М – международное / **I** – international;
Хим – химическое / **Chm** – chemical;
Тр – торговое / **Co** – commercial;
СхС – схема синтеза / **ScS** – scheme of synthesis;
ТП – технологический процесс / **TP** – technological process;
КИС – контроль исходного сырья / **CF** – control of the feedstock;
КСП – критические стадии процесса / **CSP** – critical stages of the process;
ПП – промежуточная продукция / **IP** – intermediate products;
Мкон – методы контроля / **Mcon** – control methods;
Х – химический / **Ch** – chemical;
Б – биотехнологический / **B** – biotechnological;
Т – технологический / **T** – technological;
ИИУ – интеллектуальные системы управления / **ICS** – intellectual control systems;
БД – базы данных / **DB** – databases;
СПУР – система подготовки управленческих решений / **SPMD** – system for preparing management decisions;
ПСОЭИ – подсистема сбора и обработки экспериментальных данных / **SFCPED** – subsystem for collecting and processing experimental data;
КТСВМ – средства телекоммуникации по связи с внешней средой / **MTCCEE** – means of telecommunication for communication with the external environment.

Сформулируем в общем виде критерий качества разрабатываемого ЛС:

$$OptimG \rightarrow G\{Q;R;C\}, \quad (1)$$

где Q, R, C – показатели эффективности, риска и коммерческой оценки разрабатываемого ЛС, соответственно.

Под оптимумом глобального критерия мы будем понимать оптимальную оценку экспертным сообществом наибольшей эффективности, наименьшего риска и коммерческой составляющей разрабатываемого ЛС в условиях некоторой неопределенности внешних условий. При этом показатели эффективности применения ЛС и коммерческая оценка имеют количественную оценку, а критерий риска имеет

качественный характер, то есть условия неприменимости лекарства (аллергическая реакция, такие состояния пациента, как простуда, давление и т.д.), побочные эффекты от его применения и т.д. Неопределенность внешних условий состоит в том, что на стадии клинических испытаний ЛС безусловно не удается выявить все патологии, при которых его применять не рекомендуется. Только на основе длительного опыта применения удается более точно оценить эффективность применения ЛС при различных состояниях человека.

Окончательно критерий (1) формируется экспертами после клинических испытаний и опытного промышленного производства. Однако на каждом этапе жизненного цикла разработки задается спектр условий, при которых предстоит выполнять исследования. Применительно к каждому из них качество функционирования оценивается некоторым локальным критерием, который оценивается своей группой экспертов.

Значение каждого из локальных критериев $K^j_{\text{эксп}}$, оценивающих качество продукта на каждом этапе жизненного цикла разработки и производства ЛС, оценивается группой экспертов по методике, утвержденной Министерством здравоохранения РФ[3]. Помимо этого, на каждом этапе имеется свой собственный частный (технологический или эколого-технологический) критерий D^m_j, служащий для выбора оптимальных параметров в технологии процесса.

Таким образом, схема критериального подхода к оценке качества на этапе синтеза АФС имеет следующий вид (2):

$$D \subset K \subset G, \tag{2}$$

где $G\{(R;Q;C)_{\text{тз}}; S^j_{\text{эксп}}; W; \text{ИЭС}\}$ – глобальный критерий оценки разрабатываемого ЛС; $(R;Q;C)_{\text{тз}}$ – составляющие глобального критерия, которые оцениваются экспертами на основе количественных и качественных показателей разрабатываемого ЛС, заложенных в техническом задании на разработку; R – риск, Q – качество (эффективность); C – коммерческая составляющая. $S^j_{\text{эксп}}$ – локальный критерий оценки качества АФС на этапе j жизненного цикла разработки ЛС по данным экспертов, W – коэффициент конкордации, оценивающий степень согласованности экспертов. ИЭС – интеллектуальная экспертная система оценки риска, эффективности и коммерческой целесообразности, заложенных в ТЗ и определяемых экспертами в процессе разработки и клинических исследований:

$$K^j_{\text{эксп}}\{Э^j_i, W, D\} \subset S^j_{\text{эксп}}. \tag{3}$$

В выражении (3) $K^j_{\text{эксп}}$ – локальный критерий оценки качества на j-ом этапе, определяемый мнением каждого i-го эксперта $Э$ и зависящий от частного D – технологического критерия; $D(Y,X,Z)$ – частный технологический критерий, оценивающий зависимость целевой функции процесса синтеза Y от вектора управляющих параметров X и вектора ограничений Z.

В общем случае частные критерии включают экономические, экологические и технологические критерии, например, на подэтапе синтеза АФС в качестве такого технологического критерия используется максимальная величина степени конверсии получаемой смеси Y при управляющих параметрах X и ограничениях на состав Z.

Следует отметить, что метод экспертного оценивания применяется как для оценки результатов полной оценки получения ЛС за время всего жизненного цикла, так и оценивания качества продукции на отдельных этапах.

Фрагмент показателей для экспертного оценивания этапа синтеза АФС ЛС приведен в таблице.

На рис. 3 приведен алгоритм формирования частного критерия получения по методике экспертного оценивания лекарственного соединения согласно экспертным заданиям, представленным в таблице[4].

[3] Приложение № 3 к приказу Министерства здравоохранения РФ от 24 августа 2017 г. № 558н «Об утверждении Правил проведения экспертизы лекарственных средств для медицинского применения и особенности экспертизы отдельных видов лекарственных препаратов для медицинского применения (референтных лекарственных препаратов, воспроизведенных лекарственных препаратов, биологических лекарственных препаратов, биоаналоговых (биоподобных) лекарственных препаратов (биоаналогов), гомеопатических лекарственных препаратов, лекарственных растительных препаратов, комбинаций лекарственных препаратов), форм заключений комиссии экспертов» (Заключение комиссии экспертов по результатам экспертизы предложенных методов контроля качества лекарственного средства и качества представленных образцов лекарственного средства с использованием этих методов, экспертизы отношения ожидаемой пользы /форма/). [Appendix No. 3 to the Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of August 24, 2017, No. 558н “On the approval of the Rules for the examination of medicines for medical use and the special aspects of the expertize of certain types of medicines for medical use (reference medicines, generic medicines, biological medicines, bioanalog (biosimilar) medicinal products (bioanalogs), homeopathic medicinal products, herbal medicinal products, combinations of medicinal products), forms of expert committee findings” (Conclusion of the expert commission on the results of the examination of the proposed methods for controlling the quality of the medicinal product and the quality of the submitted samples of the medicinal product using these methods, examination of the ratio of the expected benefit /form/).]

Таблица. Экспертная оценка и выводы по представленным на экспертизу качества показателям лекарственного средства
Table. Expert assessment and conclusions on the indicators of the medication submitted for the quality examination

№ оценки согласно Приказа Минздрава РФ Assessment number according to the Order of the Ministry of Health of the Russian Federation	Обозначение в алгоритме Designation in the algorithm	Содержание показателя Index content
4.1.1.2.	C_1	Оценка химической схемы синтеза, описания технологического процесса производства фармацевтической субстанции и его разработки, включая контроль исходного сырья, критических стадий производства и промежуточной продукции и оценку валидации процессов производства. Assessment of the chemical scheme of synthesis, of the description of the technological process for the production of a pharmaceutical substance and its development including the control of raw materials, critical stages of production and intermediate products and the assessment of the production processes validation.
4.1.1.3.	C_2	Оценка методов, предложенных заявителем для объяснения химико-фармацевтических свойств фармацевтической субстанции. Evaluation of the methods proposed by the applicant to explain the chemical and pharmaceutical properties of a pharmaceutical substance.
4.1.1.4.	C_3	Оценка выбора показателей качества фармацевтической субстанции и норм. Evaluation of the choice of quality indicators of a pharmaceutical substance and standards.
4.1.1.5.	C_4	Оценка профилей примесей фармацевтической субстанции (органических, неорганических, биологических). Evaluation of profiles of a pharmaceutical substance impurities (organic, inorganic, biological).
4.1.1.6.	C_5	Оценка выбора стандартных образцов. Assessment of the standard samples selection.
4.1.1.7.	C_6	Оценка предложенных заявителем методов контроля качества фармацевтической субстанции. Assessment of the methods of quality control of pharmaceutical substances proposed by the applicant.
4.1.1.8.	C_7	Оценка представленных заявителем материалов по валидации аналитических методов контроля качества фармацевтической субстанции. Evaluation of the materials submitted by the applicant for the validation of analytical methods for quality control of a pharmaceutical substance.

Таблица. Окончание
Table. Continued

№ оценки согласно Приказа Минздрава РФ Assessment number according to the Order of the Ministry of Health of the Russian Federation	Обозначение в алгоритме Designation in the algorithm	Содержание показателя Index content
4.1.1.9.	C_8	Наличие или отсутствие соответствия между результатами лабораторного анализа представленных заявителем на экспертизу образцов фармацевтической субстанции и показателями качества, включенными в нормативную документацию. The presence or absence of correspondence between the results of laboratory analysis submitted by the applicant for examination of samples of a pharmaceutical substance and the quality indicators included in the regulatory documentation.
4.1.1.10.	C_9	Оценка данных, представленных заявителем, о стабильности фармацевтической субстанции во всех заявляемых видах первичной упаковки данных по установлению заявителем сроков годности фармацевтической субстанции во всех заявляемых видах первичной упаковки, оценка обоснования заявителем устанавливаемых условий хранения фармацевтической субстанции. Evaluation of the data provided by the applicant on the stability of the pharmaceutical substance in all declared types of primary packaging of data according to the pharmaceutical substance shelf life establishment by the applicant for all the declared types of primary packaging, assessment of the justification of the pharmaceutical substance storage conditions established by the applicant.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Решение проблемы управления синтезом АФС рассмотрено на примере конкретного ЛС дифенгидрамина (димедрола), которое хорошо известно в фармации, и его синтез является примером при разработке алгоритмов управления [12]. В настоящее время в России, как во всем мире, синтез АФС ЛС происходит в емкостных ректорах [13]. Лишь в последние несколько лет появились инновационные установки непрерывного синтеза. На рис. 4 представлен общий вид микрореакторной системы Qmix (*Wingflow AG*, Швейцария), а на рис. 5 аппаратурная схема синтеза дифенгидрамина на этой установке.

Характеристика системы Qmix: блок питания представляет собой один базовый модуль Qmix Base мощностью 600 Вт. Установка включает четыре прецизионных шприцевых насосных модуля среднего давления neMESYS MPM для генерирования двух непрерывных потоков, при этом создается давление до 200 бар; один микрореакторный модуль Qmix Q+2MR с двумя раздельными термостатируемыми зонами для двух микрореакторов (диапазон температур от +20 до +250 °C, давление до 20 бар); один модуль контроля давления Qmix P для двух каналов (давление до 200 бар); микрочипы x-Factory 35 × 35 × 3.3 мм; шприцы 2, 5, 10 и 50 мл (специальная сталь) и 1, 10 и 50 мл (борсиликатное стекло). Материал капилляров – специальная сталь 3.175 мм. Набор капилляров состоит из фиттингов 6.35 мм – 28UNF, феррулов 6.35 мм – 28UNF и тройников 6.35 мм – 28UNF. В работе используется программное обеспечение Qmix Elements.

Технология синтеза дифенгидрамина подробно описана в [13], ниже дается ее краткое описание. Хлордифенилметан (2.0 М) и чистый диметиламиноэтанол подаются в микрожидкостной реактор объемом 19.5 мкл при помощи шприцевых насосов. Смешивание происходит в первой секции реактора. Секции реактора создают турбулентный поток сразу после смешивания двух реагентов для обеспечения быстрого и эффективного перемешивания.

[4] Приказ Министерства здравоохранения РФ от 24 августа 2017 г. № 558н. [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of August 24, 2017 No. 558н.]

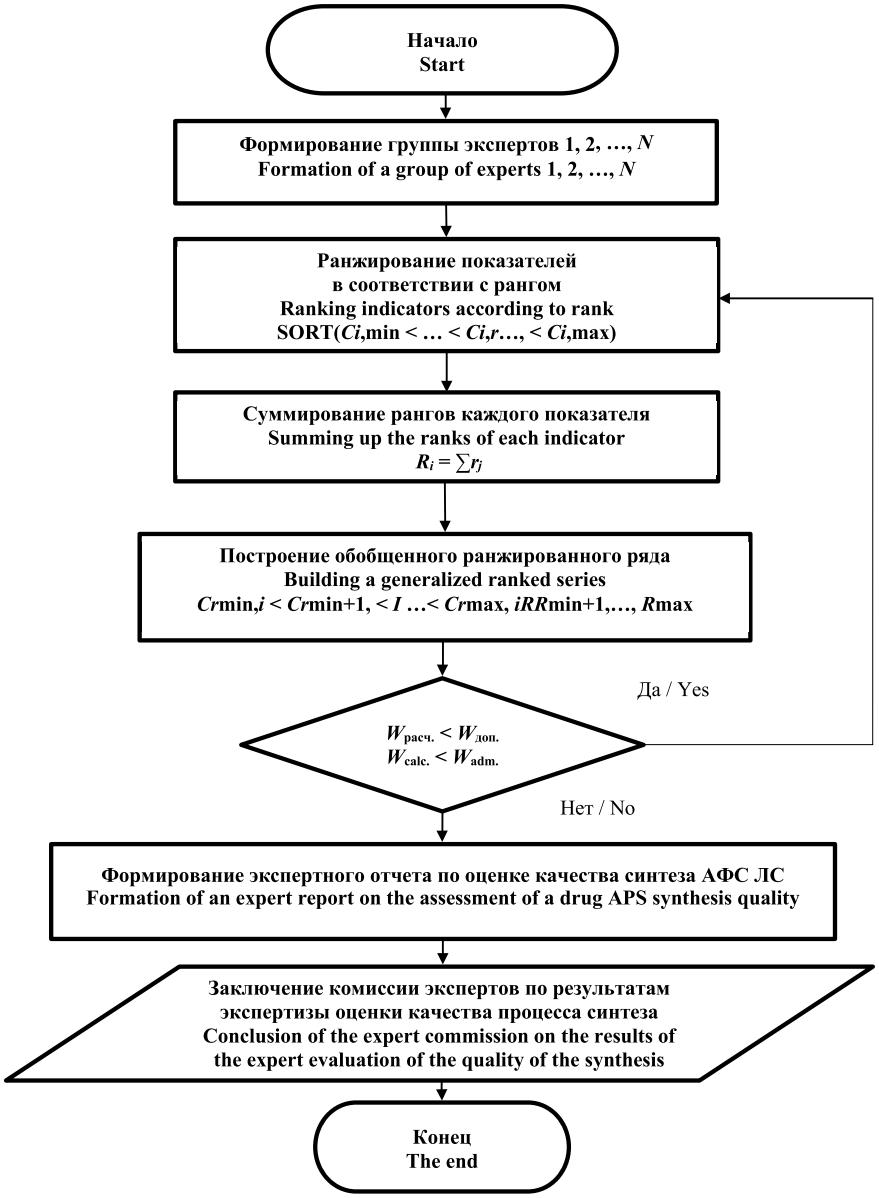


Рис. 3. Блок-схема алгоритма формирования частного критерия.
Fig. 3. Block diagram of the algorithm for forming a particular criterion.

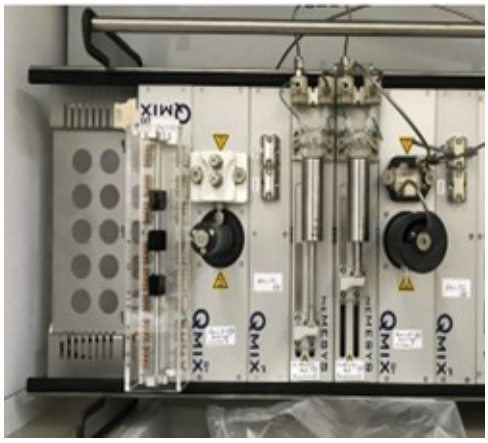


Рис. 4. Внешний вид микрореакторной системы Qmix.
Fig. 4. Appearance of the Qmix microreactor system.

Перед второй секцией проводится разбавление ацетонитрилом.

Через выходное отверстие реактора, подключенное к 2-х литровому впрыскивающему клапану, смесь подается в датчик давления и регулятор обратного давления, которое используется для проведения реакций при давлениях в диапазоне от 10 до 20 бар.

Выпускное отверстие было подано в клапан, способный разделять поток между сбором, отходами и кристаллизатором потока с воздушным разделением.

Поскольку материал, выходящий из реактора, имеет концентрацию приблизительно 1.0 М, то производится разбавление ацетонитрилом в потоке. Для быстрой доставки капель из реактора в масс-спектрометр с использованием электронного регулятора дав-

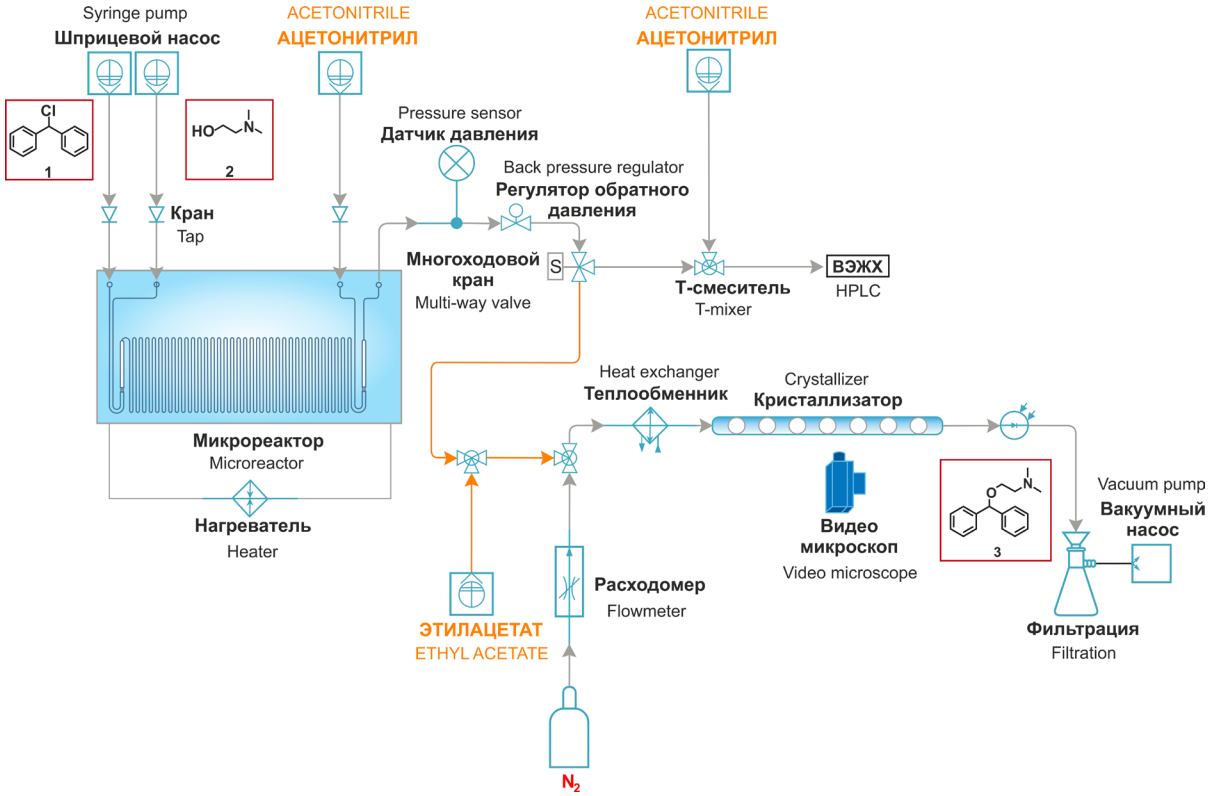


Рис. 5. Аппаратурная схема синтеза дифенгидрамина.
Fig. 5. Apparatus scheme for the synthesis of diphenhydramine.

ления получены сегментированные капли N_2 (g), что позволило повысить скорость сбора данных и уменьшить количество материала, расходуемого при сборе данных масс-спектрометра. В систему контроля входят фототранзистор и видеомикроскоп вместе с оптическим датчиком. Масс-спектрометрический анализ проводился с использованием источника индуктивной электроспрей-ионизации (iESI-MS) [14–17].

Информационная модель процесса синтеза в проточном микрореакторе была рассмотрена в работах [7–9].

При описании критериев оценки качества процесса синтеза указывается, что в структуру частного критерия входит технологический критерий $D(Y,X,Z)$, оценивающий зависимость целевой функции процесса синтеза Y от вектора управляющих параметров X и вектора ограничений Z.

Задача формулируется следующим образом: необходимо построить пошаговый алгоритм оптимизации процесса синтеза дифенгидрамина на проточном реакторе путем поиска максимума степени конверсии целевого продукта при варьировании следующих управляющих переменных: x_1 – температура t (°C), x_2 – время (мин) и x_3 – заместители в ингредиентах Br или Cl при ограничении на допустимый состав. Обозначения допустимых значений составляющих состава: z_1 – бензгидрол (Cl), z_2 – бензгидрол (Br), z_3 – дифенилметиловый (Cl), z_4 – бис-дифенилметиловый (Br).

Для исследования зависимости максимальной степени конверсии $Y(x_1,x_2,x_3)$ от управляющих параметров, то есть x_1, x_2 и x_3, в качестве модели была выбрана простейшая линейная регрессионная модель зависимости критерия $Y(x_1,x_2,x_3)$ от управляемых параметров x_1, x_2 и x_3, приведенная в уравнении (4).

$$Y(x_1,x_2,x_3) = b_1 \times x_{i1} + b_2 \times x_{i2} + b_3 \times x_{i3} (i = 1,2,3...,n) \quad (4)$$

Для решения с помощью этой модели задачи оптимизации необходимо было сформулировать уравнения для ограничений, в качестве которых выступают значения состава, измеряемые с помощью хроматографа [18].

Для этого была использована система линейных регрессионных многооткликовых уравнений, связывающих управляющие переменные x_1, x_2, x_3 с показателями состава Z_j.

$$Z_j(x_{i1},x_{i2},x_{i3}) \le Z_{\text{доп.}} \quad (5)$$

где x_1, x_2, x_3 – температура t (°C), время (мин) и заместитель в ингредиентах Br или Cl, соответственно, а $Z_{j\text{доп}}$ – допустимые значения составляющих состава: z_1 , z_2 , z_3 и z_4.

Соответственно, регрессионные уравнения (5) для оценки степени конверсии и описания ограничений в матричном виде имеют вид:

$$A = (X \times X^t)^{-1} \times (X^t \times Y) \quad (6)$$

$$B = (X \times X^t)^{-1} \times (X^t \times Z) \quad (7)$$

В уравнениях (6) и (7) A – вектор-столбец регрессионных коэффициентов размерностью (1:N); X – матрица управляемых параметров x_1, x_2, x_3 размерностью (N:3); Y – вектор столбец значений целевой функции размерностью (N:1); N – количество экспериментов; Z (z_1,z_2,z_3,z_4) – матрица значений составляющих состава, размерностью (N:4); B – матрица регрессионных коэффициентов размерностью (3:4).

Построенные на первом этапе методом пассивного эксперимента регрессионные уравнения дали возможность решать на втором этапе задачу оптимизации с учетом ограничений. Целью этого этапа является построение алгоритма online оптимизации, когда на каждом шаге j определяется такой план изменения управляемых переменных x_1,x_2,x_3, при котором значения $D(x_1,x_2,x_3)$ (1) в процессе синтеза растут, а ограничения в уравнении (5) не выходят за пределы допустимых $Z_j(x_{1j},x_{2j},x_{3j}) \leq Z_{j\text{доп}}$.

В качестве алгоритма оптимизации была выбрана одна из модификаций покоординатного поиска

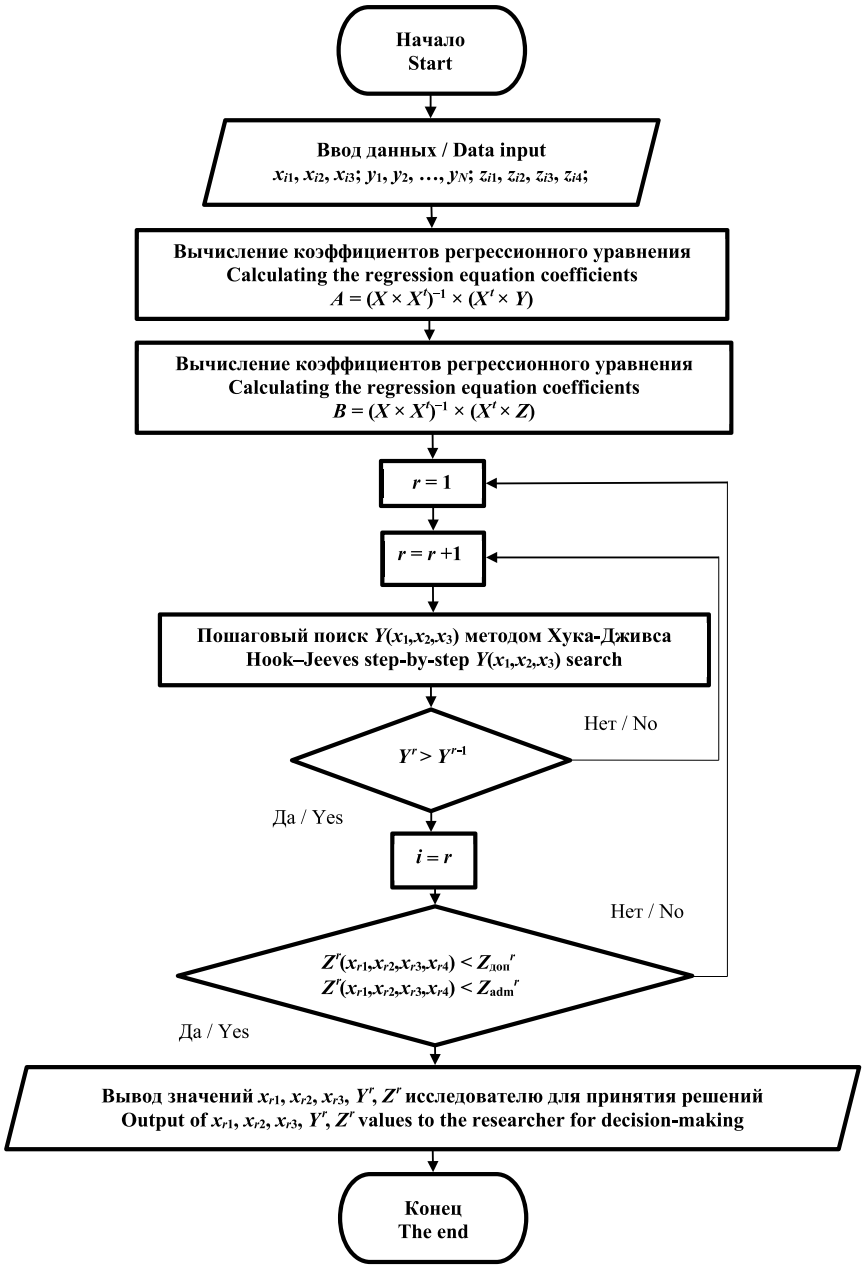
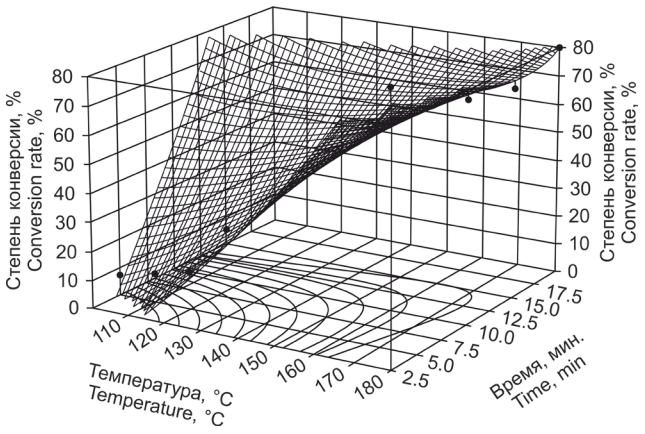


Рис. 6. Блок-схема алгоритма оптимизации управления непрерывным синтезом дифенгидрамина на микрореакторной системе Qmix.
Fig. 6. Block diagram for optimizing the algorithm of control over the continuous synthesis of diphenhydramine in a Qmix microreactor system.

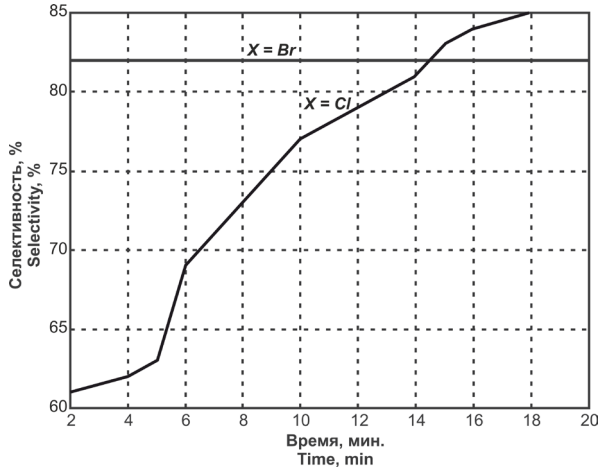
оптимума – алгоритм Хука–Дживса [19]. Важно отметить, что новые значения целевой функции для новой точки j, $Y(x_{1j},x_{2j},x_{3j})$, не определяются экспериментально, а находятся как прогнозируемые значения по модели (1). После отыскания по алгоритму Хука–Дживса максимального значения целевой функции $Y_j(x_1,x_2,x_3)$ на этом шаге, рассчитываются по модели (2) значения $Z_j(x_{1j},x_{2j},x_{3j})$ и передаются исследователю для приятия окончательного решения.

На рис. 6 приведена блок-схема алгоритма оптимизации управления непрерывным синтезом дифенгидрамина на микрореакторной системе Qmix с применением online алгоритма оптимизации и регрессионных моделей.

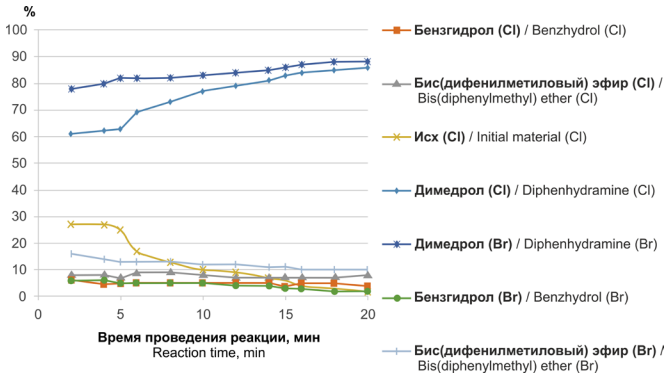
На рис. 7 приведены некоторые результаты исследования, проведенного с помощью предложенных алгоритмов на микрореакторной системе Qmix.



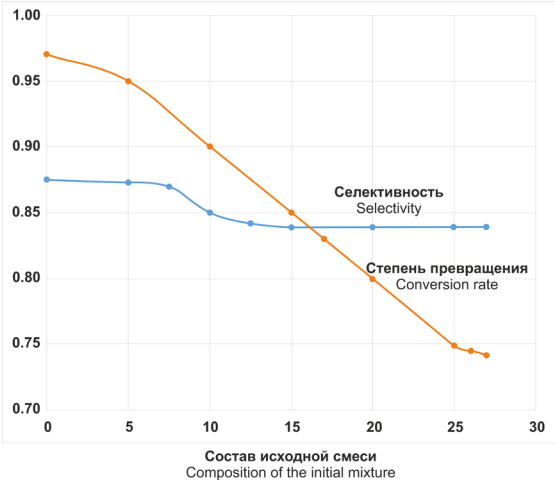
a



b



c



d

Рис. 7. График изменения степени конверсии при синтезе АФС димедрола: зависимость конверсии от температуры реакции и времени обработки (a); селективность процесса от времени обработки при бромбензогидроле и хлорбензогидроле, соответственно (b); выход продукта от времени обработки (c); степень превращения и селективность процесса от состава исходной смеси (d).

Fig. 7. Graph of the change in the degree of conversion during the synthesis of diphenhydramine APS: (a) dependence of conversion on the reaction temperature and treatment time; (b) selectivity of the process vs. the time of treatment with bromobenzohydrol and chlorobenzohydrol, respectively; (c) product yield vs. processing time; (d) degree of conversion and selectivity of the process vs. the initial mixture composition.

В качестве исходных компонентов использовались хлорбензогидрол и бромбензогидрол при T = 100–180 °C и времени реакции t = 2–20 мин. Состав полученной смеси измерялся с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии.

На данном графике видно, что степень конверсии выше в реакции, где участвует бромдифенилметан. В этом случае в полученной реакционной массе не остается примесей в качестве исходных реагентов. Таким образом, при выборе из двух исходных веществ для синтеза АФС димедрола предпочтение на данном этапе нужно отдать бромдифенилметану.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. В работе проведен системный анализ системы управления качеством для подэтапа синтеза АФС,

так как именно здесь на сегодняшний день были найдены инновационные решения в синтезе АФС. В качестве системных моделей выбрана многоступенчатая схема теоретико-множественных моделей, описываемых в виде кортежей.

2. Сформулированы задачи критериального подхода для оценки качества разрабатываемого ЛС. Предложены методика и алгоритм расчета глобального и локальных критериев оценки качества на основе нормативных документов Министерства здравоохранения РФ.

3. Приведено описание инновационного процесса синтеза АФС ЛС на проточной микрореакторной системе Qmix, значительно повышающей эффективность процесса синтеза.

4. Проведено математическое моделирование процесса непрерывного синтеза в проточном микрореакторе на основе регрессионного анализа.

5. Разработана блок-схема online алгоритма оптимизации процесса непрерывного синтеза на микрореакторной системе Qmix и проведена его апробация на примере синтеза АФС дифенгидрамина.

Вклад авторов

Все авторы данной статьи внесли равнозначный вклад в исследовательскую работу.

Authors' contribution

All authors equally contributed to the research work.

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Быков В.А., Береговых В.В., Швец В.И., Самылина И.А., Пятигорская Н.В., Мешковский А.П., Топников И.В. О специальности «Промышленная фармация». *Фармация*. 2007;1:45–47.

2. Taptunov V.N., Guseva E.V., Batin S.E., Menshutina N.V., Zhukov D.J., Matasov A.V. Information intellectual system for conceptual design of technological schemes for solid dosage forms production. In: *Proceedings 19th International Congress of Chemical and Process Engineering* (*CHISA'2010*). Prague: Czech Republic; 2010. P. 132.

3. Matasov A.V., Kozlov A.I., Mozgunov V.A., Batin S.E., Menshutina N.V. Implementation of quality by design approach in CAD systems of solid dosage pharmaceutical forms production. In: *Proceedings 19th International Congress of Chemical and Process Engineering* (*CHISA'2010*). Prague: Czech Republic; 2010. P. 130.

4. Am Ende D., Bronk K.S., Mustakis J., O'Connor G., Santa Maria Ch.L., Nosal R., Watson T.J.N. API quality by design example from the Torcetrapib manufacturing process. *J. Pharm. Innov.* 2007;2(3–4):71–76. https://doi.org/10.1007/s12247-007-9015-x

5. Энде Д.Дж. П*роизводство лекарственных средств. Химическая технология от R&D до производства*: пер. с англ. СПб: Профессия; 2015. 1280 с. ISBN 978-5-91884-071-9.

[Am Ende D.J. Production of drugs. Chemical technology from R&D to production. Cambridge Press; 2014.]

6. Нив Генри Р. *Пространство доктора Деминга = The Deming dimension: Принципы построения устойчивого бизнеса*. М.: Альпина Бизнес Букс; 2005. 370 с. ISBN 5-9614-0238-X

7. Корнюшко В.Ф., Панов А.В., Богунова И.В., Николаева О.М., Флид А.А. Системный подход к информационной поддержке фармацевтической разработки готовых лекарственных средств. *Тонкие химические технологии.* 2018;13(2):91–99. https://doi.org/10.32362/2410-6593-2018-13-2-91-99

REFERENCES

1. Bykov V.A., Beregovykh V.V., Shvets V.I., Samylina I.A., Pyatigorskaya N.V., Meshkovskii A.P., Topnikov I.V. On the specialty "Industrial Pharmacy." *Farmatsiya = Pharmacy.* 2007;1:45–47 (in Russ.).

2. Taptunov V.N., Guseva E.V., Batin S.E., Menshutina N.V., Zhukov D.J., Matasov A.V. Information intellectual system for conceptual design of technological schemes for solid dosage forms production. In: *Proceedings 19th International Congress of Chemical and Process Engineering* (*CHISA'2010*). Prague: Czech Republic; 2010. P. 132.

3. Matasov A.V., Kozlov A.I., Mozgunov V.A., Batin S.E., Menshutina N.V. Implementation of quality by design approach in CAD systems of solid dosage pharmaceutical forms production. In: *Proceedings 19th International Congress of Chemical and Process Engineering* (*CHISA'2010*). Prague: Czech Republic; 2010. P. 130.

4. Am Ende D., Bronk K.S., Mustakis J., O'Connor G., Santa Maria Ch.L., Nosal R., Watson T.J.N. API quality by design example from the Torcetrapib manufacturing process. *J. Pharm. Innov.* 2007;2(3–4):71–76. https://doi.org/10.1007/s12247-007-9015-x

5. Ende D.J. *Proizvodstvo lekarstvennykh sredstv. Khimicheskaya tekhnologiya ot R&D do proizvodstva* (*Production of drugs. Chemical technology from R&D to production*). St. Peterburg: Professiya; 2015. 1280 p. (in Russ.). ISBN 978-5-91884-071-9

[Ende A.D.J. Production of drugs. Chemical technology from R&D to production. Cambridge Press; 2014.]

6. Henry N.R. *Prostranstvo doktora Deminga = The Deming dimension: Printsipy postroeniya ustoichivogo biznesa* (*The Deming dimension: Principles of building a sustainable business*). Moscow: Al'pina Biznes Buks; 2005. 370 p. (in Russ.). ISBN 5-9614-0238-X

[Henry N.R. The Deming dimension. Knoxville, Tenn.: SPC Press; 1990. 440 p.]

8. Корнюшко В.Ф., Богунова И.В., Флид А.А., Николаева О.М., Гребенщиков А.А. Информационно-алгоритмическая поддержка разработки твердых лекарственных форм. *Тонкие химические технологии*. 2018;13(5):73–81. https://doi.org/10.32362/2410-6593-2018-13-5-73-81

9. Корнюшко В.Ф., Богунова И.В., Панов А.В., Николаева О.М., Флид А.А. Применение системного подхода для построения информационного пространства разработки состава готовых лекарственных форм. *Прикладная информатика*. 2018;13(3–75):83–100.

10. Трофимова Е.О., Дельвиг Т.Ю. Новые перспективы инновационного пути развития отечественной фармацевтической отрасли. *Фарм Экспресс.* 2008;5:43–44.

11. Lebedev E.A., Voynovskiy A.A., Matasov A.V. Menshutina N.V. Dispersion Process Modeling and Equipment Design. In: *Proceedings 20th European Symposium on Computer Aided Process Engineering* (*ESCAPE20*). 2010. P. 1859–1864.

12. Чуешов В.И., Гладух Е.В., Ляпунова О.А., Сайко И.В., Сичкарь А.А., Рубан Е.А., Крутских Т.В. *Промышленная технология лекарств*: электронный учебник. Харьков: Национальный фармацевтический университет; 2010.

13. Snead D.R., Jamison T.F. End-to-end continuous flow synthesis and purification of diphenhydramine hydrochloride featuring atom economy, in-line separation, and flow of molten ammonium salts. *Chemical Science.* 2013;4(7):2822–2827. https://doi.org/10.1039/C3SC50859E

14. Lengauer T., Lemmen C., Rarey M., Zimmerman M. Novel technologies for virtual screening. *Drug Discov. Today.* 2004;9(1):27–34. https://doi.org/10.1016/s1359-6446(04)02939-3

15. Корнюшко В.Ф., Николаева О.М., Богунова И.В., Кузнецов А.С., Панов А.В. Программно-аналитическая поддержка интеллектуальной системы управления синтезом активных фармацевтических ингредиентов. *Программные продукты и системы.* 2020;33(1):132–143. http://dx.doi.org/10.15827/0236-235X.129.132-143

16. Краснюк И.И., Михайлова Г.В., Чижова Е.Т. *Фармацевтическая технология. Технология лекарственных форм*. М.: Академия; 2006. 424 с.

17. Roberge D.M., Ducry L., Bieler N., Cretton P., Zimmermann B. Microreactor Technology: A Revolution for the Fine Chemical and Pharmaceutical Industries? *Chem. Eng. Tecnol.* 2005;28(3):318–323. https://doi.org/10.1002/ceat.200407128

18. Жилякова Е.Т., Зинченко А.А., Новиков О.О., Попов Н.Н. Разработка методики определения мирамистина и димедрола в новых пролонгированных глазных каплях для лечения бактериальных конъюнктивитов. *Науч. Ведом. Белгород. Гос. У-та. Сер. Медицина. Фармация.* 2015;10(207):211–217.

19. Hook R., Jeeves T. «Direct Search» Solution of Numerical and Statistical Problems. *ACM J.* 1961;8(2):212–229. https://doi.org/10.1145/321062.321069

7. Kornushko V.F., Panov A.V., Bogunova I.V., Nikolaeva O.M., Flid A.A. System approach to informational support of pharmaceutical development of finished medicinal products. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2018;13(2):91–99 (in Russ.). https://doi.org/10.32362/2410-6593-2018-13-2-91-99

8. Kornyushko V.F., Bogunova I.V., Flid A.A., Nikolaeva O.M., Grebenschikov A.A. Information – algorithmic support for the development of solid pharmaceutical form. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2018;13(5):73–81. https://doi.org/10.32362/2410-6593-2018-13-5-73-81

9. Kornushko V.F., Bogunova I.V., Panov A.V., Nikolaeva O.M., Flid A.A. The application of the system approach for building the information space for the development of the production of ready medicines. *Prikl. Inform. = J. Appl. Informatics.* 2018;13(3–75):83–100 (in Russ.).

10. Trofimova E.O., Del'vig T.Yu. New prospects for innovative development of the domestic pharmaceutical industry. *Farm Ekspress.* 2008;5:43–44 (in Russ.).

11. Lebedev E.A., Voynovskiy A.A., Matasov A.V. Menshutina N.V. Dispersion Process Modeling and Equipment Design. In: *Proceedings 20th European Symposium on Computer Aided Process Engineering* (*ESCAPE20*). 2010. P. 1859–1864.

12. Chueshov V.I., Gladukh E.V., Lyapunova O.A., Saiko I.V., Sichkar' A.A., Ruban E.A., Krutskikh T.V. *Promyshlennaya tekhnologiya lekarstv: elektronnyi uchebnik* (*Industrial Drugs Technology*). Kharkiv: National University of Pharmacy; 2010. (in Russ.). 13. Snead D.R., Jamison T.F. End-to-end continuous flow synthesis and purification of diphenhydramine hydrochloride featuring atom economy, in-line separation, and flow of molten ammonium salts. *Chemical Science.* 2013;4(7):2822–2827. https://doi.org/10.1039/C3SC50859E

14. Lengauer T., Lemmen C., Rarey M., Zimmerman M. Novel technologies for virtual screening. *Drug Discov. Today.* 2004;9(1):27–34. https://doi.org/10.1016/s1359-6446(04)02939-3

15. Kornyushko V.F., Nikolaeva O.M., Bogunova I.V., Kuznetsov A.S., Panov A.V. Software and algorithmic support for the intelligent control system of active pharmaceutical ingredient synthesis. *Program. Prod. i Sist. = Software & Systems.* 2020;33(1):132–143 (in Russ.). http://dx.doi.org/10.15827/0236-235X.129.132-143

16. Krasnyuk I.I., Mikhailova G.V., Chizhova E.T. *Farmatsevticheskaya tekhnologiya. Tekhnologiya lekarstvennykh form* (*Pharmaceutical Technology. Technology of dosage forms*). Moscow: Akademiya; 2006. 424 p. (in Russ.).

17. Roberge D.M., Ducry L., Bieler N., Cretton P., Zimmermann B. Microreactor Technology: A Revolution for the Fine Chemical and Pharmaceutical Industries? *Chem. Eng. Technol.* 2005;28(3):318–323. https://doi.org/10.1002/ceat.200407128

18. Zhilyakova E.T., Zinchenko A.A., Novikov O.O., Popov N.N. The development of a methods for the determination of miramistin and dimedrol in the new prolonged eye drops for treatment of bacterial conjunctivitis. *Nauch. Vedom. Belgorod. Gos. Univ. Ser. Medicina, Farm. = Belgorod State Univ. Sci. Bull. Med. Pharm.* 2015;10(207):211–214 (in Russ.).

19. Hook R., Jeeves T. «Direct Search» Solution of Numerical and Statistical Problems. *ACM J.* 1961;8(2):212–229. https://doi.org/10.1145/321062.321069

Об авторах:

Корнюшко Валерий Федорович, д.т.н., профессор, профессор кафедры информационных систем в химической технологии Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр. Вернадского, д. 86). E-mail: vfk256@mail.ru. Scopus Author ID 57205055432, ResearcherID C-4089-2017, https://orcid.org/0000-0002-2323-186X

Николаева Ольга Михайловна, к.т.н., ассистент кафедры информационных систем в химической технологии Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр. Вернадского, д. 86). E-mail: polyakova@mitht.ru. https://orcid.org/0000-0003-3884-5028

Панов Алексей Валерьевич, к.х.н., доцент, доцент кафедры биотехнологии и промышленной фармации Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр. Вернадского, д. 86). E-mail: panov@mitht.ru. Scopus Author ID 57203160969, ResearcherID C-4251-2018, https://orcid.org/0000-0002-1603-143X

Биглов Рем Равильевич, к.т.н., доцент, доцент кафедры информационных систем в химической технологии Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр. Вернадского, д. 86). E-mail: biglov@mitht.ru. Researcher ID C-4057-2018, https://orcid.org/0000-0002-1296-1058

Кузнецов Андрей Сергеевич, к.т.н., доцент кафедры информационных систем в химической технологии Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр. Вернадского, д. 86). E-mail: askuznetsov@mitht.ru. https://orcid.org/0000-0003-1569-4765

About the authors:

Valery F. Kornyushko, Dr. Sci. (Eng.), Professor, Department of Information Systems in Chemical Technology, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: vfk256@mail.ru. Scopus Author ID 57205055432, ResearcherID C-4089-2017, https://orcid.org/0000-0002-2323-186X

Olga M. Nikolaeva, Cand. Sci. (Eng.), Assistant, Department of Information Systems in Chemical Technology, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: polyakova@mitht.ru. https://orcid.org/0000-0003-3884-5028

Alexey V. Panov, Cand. Sci (Chem.), Docent, Department of Information Systems in Chemical Technology, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: panov@mitht.ru. Scopus Author ID 57203160969, ResearcherID C-4251-2018, https://orcid.org/0000-0002-1603-143X

Rem R. Biglov, Cand. Sci. (Eng.), Docent, Department of Information Systems in Chemical Technology, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: biglov@mitht.ru. Scopus Author ID 57218597730, ResearcherID C-4057-2018, https://orcid.org/0000-0002-1296-1058

Andrei S. Kuznetsov, Cand. Sci. (Eng.), Docent, Department of Information Systems in Chemical Technology, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: askuznetsov@mitht.ru. Scopus Author ID 57215101046, Researcher ID C-4035-2018, https://orcid.org/0000-0003-1569-4765

Поступила: 01.12.2020; получена после доработки: 12.03.2021; принята к опубликованию: 31.05.2021.
The article was submitted: December 01, 2020; approved after reviewing: March 12, 2021; accepted for publication: May 31, 2021.

Отпечатано в МИРЭА – Российском технологическом университете.
119454, РФ, Москва, пр-кт Вернадского, д. 78.
Подписано в печать *30.06.2021.*
Формат 60×90/8. Печать цифровая.
Уч.-изд. листов 9.25.
Тираж 100 экз. Заказ № 578.
Цена 1074.50 руб.

Printed in MIREA – Russian Technological University.
78, Vernadskogo pr., Moscow, 119454, Russian Federation.
Signed to print on *June 30, 2021.*
Format 60×90/8. Digital print.
C.p.l. 9.25.
100 copies. Order No. 578.
Price: RUR 1074.50.